

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 969 990**

51 Int. Cl.:

C07F 7/18 (2006.01)

C07C 41/48 (2006.01)

C07C 43/178 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.05.2020 PCT/EP2020/063196**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.11.2020 WO20229470**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2020 E 20723909 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2023 EP 3969459**

54 Título: **Procedimiento y productos intermedios para la preparación de eldecalcitol**

30 Prioridad:

13.05.2019 EP 19382376

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

23.05.2024

73 Titular/es:

**FAES FARMA, S.A. (100.0%)
Avenida Autonomía, 10
48940 Leioa, Bizkaia, ES**

72 Inventor/es:

**HERNÁNDEZ HERRERO, GONZALO;
GARCÍA DOMÍNGUEZ, NEFTALÍ;
SUÁREZ CORTÉS, TATIANA MARÍA;
GONZÁLEZ GARCÍA, TANIA;
GÓMEZ PÁCIOS, GENEROSA;
FALL DIOP, YAGAMARE;
SANTALLA GARCÍA, HUGO y
GARRIDO FERNÁNDEZ, FÁTIMA**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 969 990 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

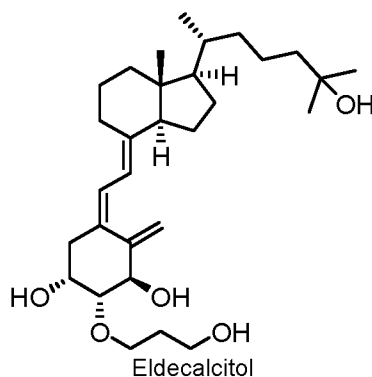
Procedimiento y productos intermedios para la preparación de eldecalcitol

5 **Campo de la invención**

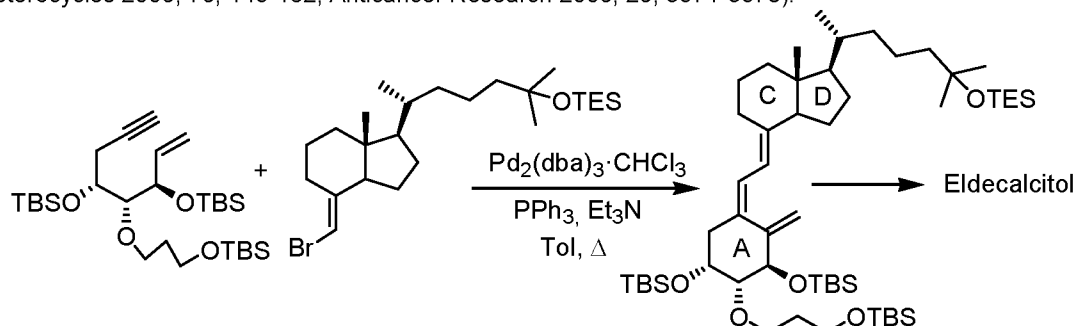
La invención se refiere a nuevos productos intermedios en la síntesis de eldecalcitol y a procedimientos para la preparación de dichos productos intermedios y de eldecalcitol.

10 **Antecedentes de la invención**

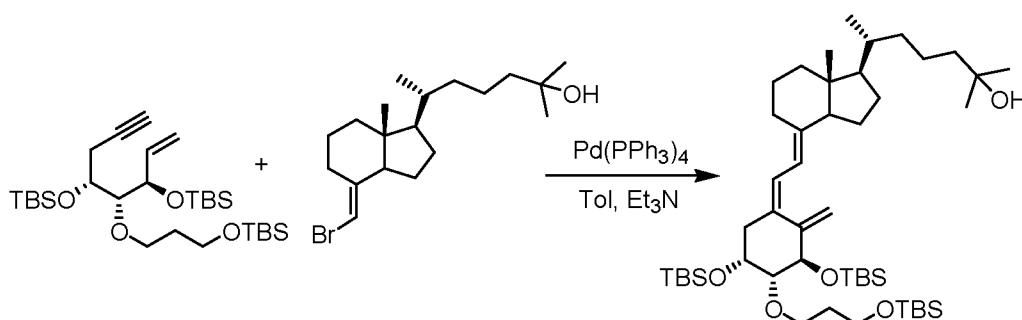
El eldecalcitol es un análogo de la vitamina D con potentes efectos biológicos sobre una osteopatía tal como la osteoporosis.



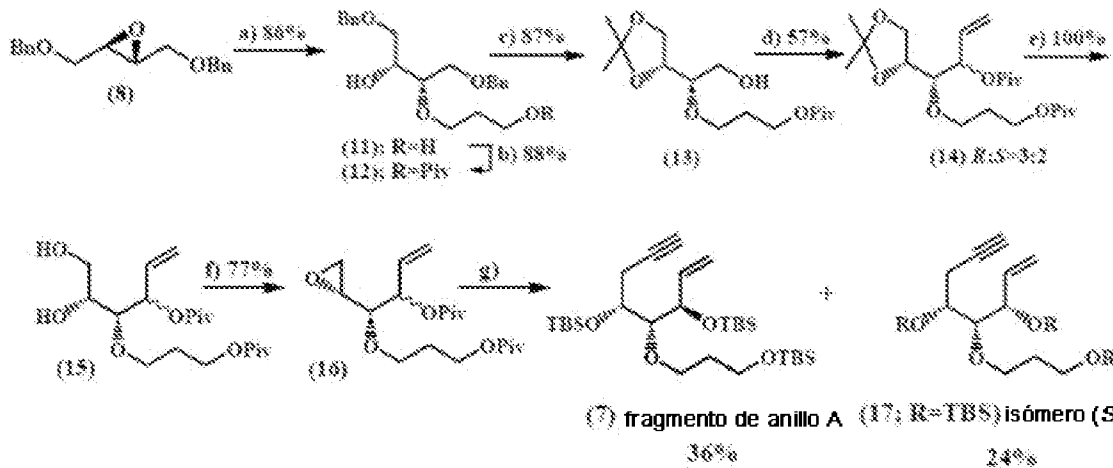
15 Se ha dado a conocer la preparación de eldecalcitol a través de acoplamiento catalizado por Pd (reacción de acoplamiento de Trost) de un precursor del anillo A con una bromo-olefina que comprende el fragmento de anillo C/D (Heterocycles 2009, 79, 145-162; Anticancer Research 2009, 29, 3571-3578).



20 El documento CN 107245045 A y KUBODERA NOBORU ET AL: "Synthesis of all possible A-ring diastereomers at the 1- and 3- positions of 1.alpha.,25-dihydroxy-2.beta.-(3-hydroxypropoxy)vitamin D3 (ED-71) using C2-symmetrical epoxide as a common starting material", ANTICANCER RESEARCH – INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND TREATMENT, INTERNATIONAL INSTITUTE OF ANTICANCER RESEARCH, GR, vol. 29, no.9, 1 September 2009 (2009-09-01), páginas 3571-3578 también da a conocer una aproximación convergente similar para la preparación de eldecalcitol.

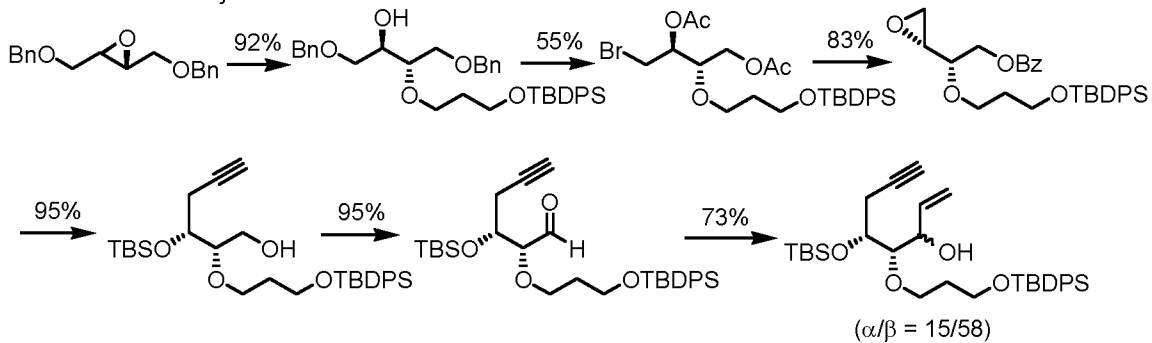


30 Se han dado a conocer varios procedimientos para la preparación del precursor del anillo A en eldecalcitol. Por ejemplo, Heterocycles 2009, 79, 145-162 y Anticancer Research 2009, 29, 3571-3578 dan a conocer la síntesis del fragmento de anillo A partiendo de epóxido simétrico en C2 (8) según la siguiente ruta.



Esta aproximación da lugar a una mezcla de isómeros y, por tanto, proporciona el compuesto deseado con un rendimiento global bajo.

5 Partiendo de este mismo epóxido y siguiendo una estrategia similar, se da a conocer la preparación del fragmento de anillo A en Tetrahedron 2010, 66, 5407-5423. Este método también conduce a una mezcla de isómeros y, por tanto, a un rendimiento bajo.



10 El documento EP 1072582 A1 da a conocer un procedimiento para la preparación del fragmento de anillo A de eldecalcitol usando D-manitol como material de partida. Esta ruta requiere muchas etapas de síntesis para conseguir el enino deseado (18 etapas).

Todos estos métodos para la preparación del precursor del anillo A se basan en la adición de acetiluro a un producto intermedio epóxido con el fin de introducir el resto alquino. Además, debido a la longitud de la síntesis y/o a la falta de selectividad, el fragmento de anillo A se obtiene con rendimientos bajos.

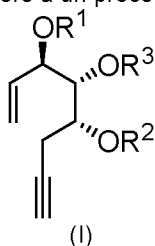
15 Por tanto, es necesario desarrollar nuevos procedimientos y productos intermedios para obtener eldecalcitol que superen la totalidad o parte de los problemas asociados con los procedimientos conocidos pertenecientes al estado de la técnica.

Sumario de la invención

20 La invención se enfrenta al problema de proporcionar nuevos productos intermedios para la síntesis de eldecalcitol, así como procedimientos para la preparación de dichos productos intermedios y de eldecalcitol.

En primer lugar, los inventores han desarrollado un nuevo método para la preparación de compuestos de fórmula (I). Este método se basa en un enfoque muy diferente con respecto a los métodos previos en la técnica anterior para compuestos relacionados. Además, este enfoque conduce a los compuestos de fórmula (I) de una manera muy eficaz, con rendimiento y pureza altos.

25 Por tanto, en un primer aspecto la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)



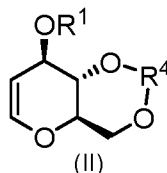
o un solvato del mismo, en la que

R¹, R² y R³ representan independientemente un grupo protector de hidroxilo, en la que R³ es ortogonal a R¹ y R²,

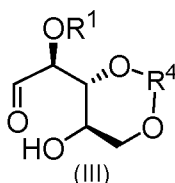
30

que comprende:

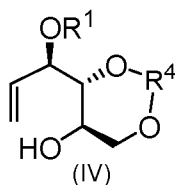
(a) ruptura oxidativa del doble enlace de un compuesto de fórmula (II) o un solvato del mismo



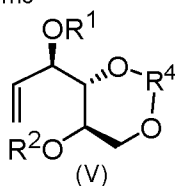
5 en la que R⁴ es un grupo protector de diol que es ortogonal a R¹; para proporcionar un compuesto de fórmula (III) o un solvato del mismo



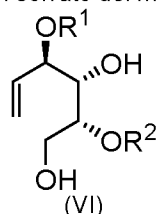
10 (b) vinilación del aldehído de un compuesto de fórmula (III), o un solvato del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (IV) o un solvato del mismo



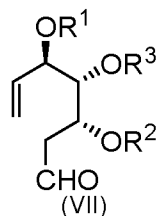
(c) protección del grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula (IV), o un solvato del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (V) o un solvato del mismo



15 (d) desprotección del grupo protector de diol de un compuesto de fórmula (V), o un solvato del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (VI) o un solvato del mismo



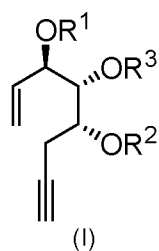
20 (e) conversión del grupo hidroxilo primario en el aldehído homólogo y protección del hidroxilo secundario de un compuesto de fórmula (VI), o un solvato del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (VII) o un solvato del mismo



25 y
(f) reacción de Corey-Fuchs de un compuesto de fórmula (VII), o un solvato del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (I) o un solvato del mismo.

30 Los inventores también han encontrado que los compuestos de fórmula (I) pueden usarse en la preparación de eldecálcitol a través de un procedimiento que comprende la introducción de la cadena de hidroxipropilo en la posición 2 del anillo A en una fase posterior de la síntesis. Por tanto, en un segundo aspecto la invención se refiere a un procedimiento para preparar eldecálcitol, o una sal o un solvato del mismo, en el que el procedimiento comprende:

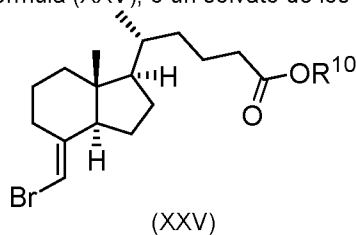
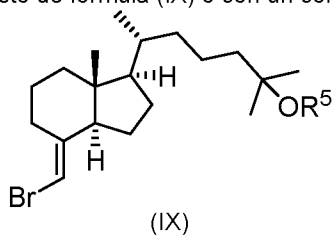
35 (A) reacción de un compuesto de fórmula (I)



o un solvato del mismo, en la que

R¹, R² y R³ representan independientemente un grupo protector de hidroxilo, en la que R³ es ortogonal a R¹ y R²;

con un compuesto de fórmula (IX) o con un compuesto de fórmula (XXV), o un solvato de los mismos

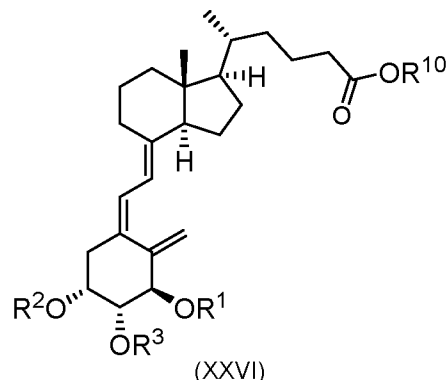
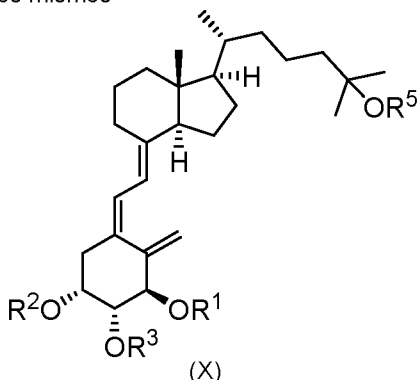


en las que

R⁵ se selecciona de hidrógeno y grupo protector de hidroxilo,

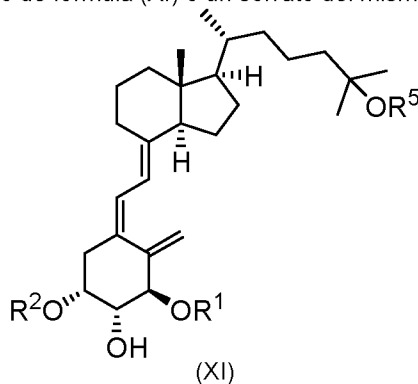
R¹⁰ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆),

para proporcionar un compuesto de fórmula (X) o un compuesto de fórmula (XXVI), respectivamente, o un solvato de los mismos

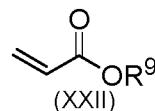
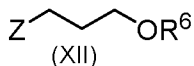


(B) cuando se obtiene un compuesto de fórmula (XXVI) o un solvato del mismo, reacción de un compuesto de fórmula (XXVI) con MeLi y opcionalmente protección del grupo hidroxilo resultante, para proporcionar un compuesto de fórmula (X) o un solvato del mismo,

(C) desprotección del grupo protector de hidroxilo en la posición 2 en el compuesto de fórmula (X), o un solvato del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (XI) o un solvato del mismo



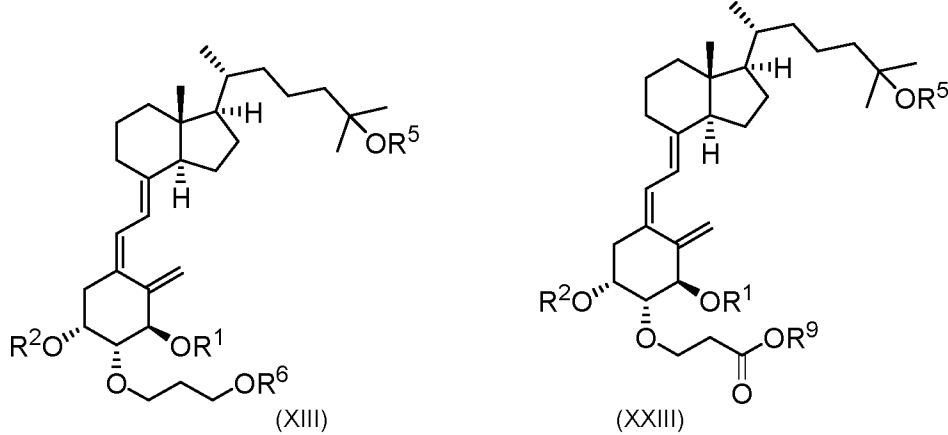
(D) reacción de un compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (XII) o con un compuesto de fórmula (XXII)



en las que

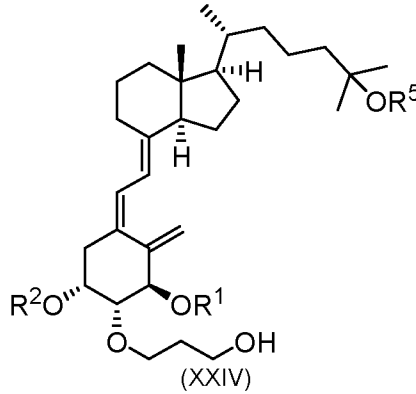
Z es un grupo saliente,

R⁶ se selecciona de hidrógeno y grupo protector de hidroxilo, y
 R⁹ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆),
 para proporcionar un compuesto de fórmula (XIII) o un compuesto de fórmula (XXIII), o un solvato de los mismos



5

(E) cuando se obtiene un compuesto de fórmula (XXIII) o un solvato del mismo, reducción del grupo éster de un compuesto de fórmula (XXIII), o un solvato del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (XXIV) o un solvato del mismo



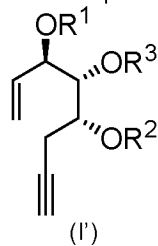
10

y

(F) desprotección de los grupos protectores de hidroxilo en el compuesto de fórmula (XIII) o en el compuesto de fórmula (XXIV), o un solvato de los mismos, para proporcionar eldecalcitol, o una sal o un solvato del mismo.

15

En un tercer aspecto la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I')

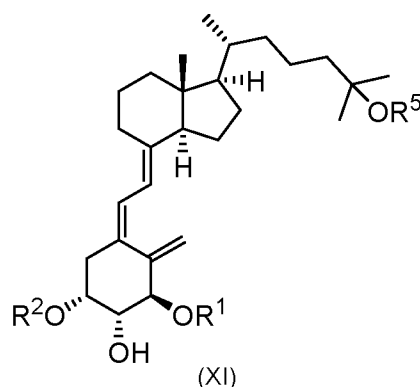


o un solvato del mismo, en la que

R¹ y R² representan independientemente un grupo seleccionado de:

- 20
- alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆),
 - -CH₂-OR^a, en la que R^a se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆),
 - -COR^b, en la que R^b se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), y
 - -COOR^c, en la que R^c se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆); y
- 25
- R³ es un grupo protector de hidroxilo ortogonal a R¹ y R².

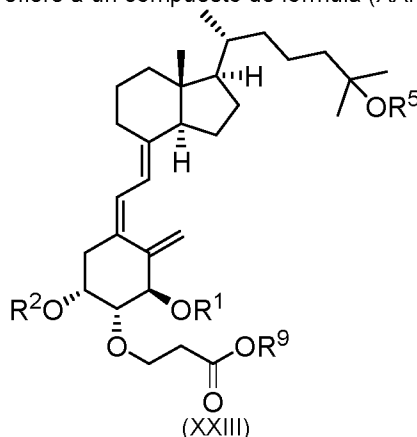
En un aspecto adicional la invención se refiere a un compuesto de fórmula (XI)



o un solvato del mismo, en la que

R¹ y R² representan independientemente un grupo protector de hidroxilo; y
 5 R⁵ se selecciona de hidrógeno y grupo protector de hidroxilo.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (XXIII)



o un solvato del mismo, en la que

R¹ y R² representan independientemente un grupo protector de hidroxilo;
 R⁵ se selecciona de hidrógeno y grupo protector de hidroxilo, y
 10 R⁹ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆).

Descripción detallada de la invención

15 El término "alquilo" se refiere a un derivado de alcano lineal o ramificado que contiene desde 1 hasta 6 ("alquilo C₁-C₆"), preferiblemente desde 1 hasta 3 ("alquilo C₁-C₃"), átomos de carbono y que se une a la parte restante de la molécula a través de un enlace sencillo. Los ejemplos ilustrativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo. Preferiblemente, es metilo o etilo.

20 El término "cicloalquilo" se refiere a un radical derivado de cicloalcano que contiene desde 3 hasta 7 ("cicloalquilo C₃-C₇"), preferiblemente desde 3 hasta 6 ("cicloalquilo C₃-C₆"), átomos de carbono. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

25 El término "arilo" se refiere a un grupo aromático que tiene entre 6 y 10 ("arilo C₆-C₁₀"), preferiblemente 6 ó 10, átomos de carbono, que comprende 1 ó 2 núcleos aromáticos condensados entre sí. Los ejemplos ilustrativos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo, etc. Preferiblemente, es fenilo.

El término "aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆)" se refiere a un grupo alquilo tal como se definió anteriormente sustituido con un grupo arilo tal como se definió anteriormente. Los ejemplos de tales grupos incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo, naftilmetilo, etc. Preferiblemente, es bencilo.

30 El término "alcoxilo" designa un grupo alquilo tal como se definió anteriormente, preferiblemente que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono ("alcoxilo C₁-C₆"), más preferiblemente entre 1 y 3 átomos de carbono ("alcoxilo C₁-C₃"), unido a la parte restante de la molécula a través de oxígeno. Los ejemplos de alcoxilo incluyen metoxilo, etoxilo, i-propoxilo, n-propoxilo, n-butoxilo, s-butoxilo, t-butoxilo y similares.

El término "ariloxilo" designa un grupo arilo tal como se definió anteriormente, preferiblemente que tiene entre 6 y 10 átomos de carbono ("ariloxilo C₆-C₁₀"), unido a la parte restante de la molécula a través de oxígeno. Los ejemplos de alcoxilo incluyen fenoxilo, naftoxilo y difenoxilo.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término grupo "alcoxialquilo C₂-C₁₂" incluye radicales que contienen una cadena de alquilo lineal o ramificada interrumpida por al menos un átomo de oxígeno, preferiblemente por uno, dos o tres, más preferiblemente uno o dos. El número de átomos de carbono indica el número total de átomos de carbono presentes en el radical. Se incluyen todos los isómeros estructurales. Preferiblemente, el grupo alcoxialquilo

es un grupo alcoxialquilo C₂-C₉, más preferiblemente un grupo alcoxialquilo C₂-C₆, en el que la cadena de alquilo está interrumpida por uno o dos átomos de oxígeno.

En una realización preferida, el grupo alcoxialquilo es un grupo alcoxi (C₁-C₄)-alcoxi (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₂), más preferiblemente un grupo alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₂), tal como metoximetilo, etoximetilo, t-butoximetilo y metoxietoximetilo.

El término "ariloxi (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆)" se refiere a un radical de la fórmula aril (C₆-C₁₀)-O-alquilo (C₁-C₆), preferiblemente aril (C₆-C₁₀)-O-alquilo (C₁-C₆), en el que los términos "arilo" y "alquilo" tienen los significados dados anteriormente. Un ejemplo de un ariloxialquilo es fenoximetilo.

El término "halógeno" se refiere a bromo, cloro, yodo o flúor.

El término "heterociclilo" se refiere a un sistema monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene desde 3 hasta 10, preferiblemente desde 5 hasta 7, átomos de anillo que contiene uno o más, específicamente uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S, y siendo los átomos de anillo restantes carbono.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema monocíclico o bicíclico aromático que contiene desde 3 hasta 10, preferiblemente desde 5 hasta 7, átomos de anillo que contiene uno o más, específicamente uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de O, N y S, y siendo los átomos de anillo restantes carbono.

El término "grupo saliente" se refiere a un grupo funcional o a un átomo que puede reemplazarse por otro grupo funcional en una reacción de sustitución, tal como un reacción de sustitución nucleófila. En la técnica se conocen grupos salientes adecuados. En una realización particular, el grupo saliente se selecciona de halógeno, (alquil C₁-C₆)-sulfonatos, (haloalquil C₁-C₆)-sulfonatos y (alquil (C₁-C₆)-aril (C₆-C₁₀))-sulfonatos, tales como cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato, tosilato, nosilato y similares.

El término "grupo protector de hidroxilo" (HPG) se refiere a un grupo que bloquea la función OH para las reacciones posteriores que puede retirarse en condiciones controladas. En la técnica se conocen grupos protectores de hidroxilo. Los ejemplos ilustrativos de grupos protectores de hidroxilo se han descrito por Green TW *et al.* en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición (1999), Ed. John Wiley & Sons. Puede usarse prácticamente cualquier grupo protector de hidroxilo para poner en práctica la invención. Los ejemplos ilustrativos, no limitativos, de HPG incluyen:

- silil éteres [-Si(R)(R')(R'')]. R, R' y R'' pueden seleccionarse independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, alcoxilo C₁-C₆ y halógeno. Los ejemplos de silil éteres incluyen trimetilsilil éter, trietilsilil éter, terc-butildimetilsilil éter, terc-butildifenilsilil éter, tri-isopropilsilil éter, dietilsopropilsilil éter, hexildimetilsilil éter, trifenilsilil éter, di-terc-butilmetsililil éter;

- éteres [-R], incluyendo alcoxi y ariloximetil éteres [-CH₂-OR]. R puede seleccionarse de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆). Los ejemplos de éteres incluyen metil éter, terc-butil éter, bencil éter, p-metoxibencil éter, 3,4-dimetoxibencil éter, tritil éter, alil éter, metoximetil éter, 2-metoxietoximetil éter, benciloximetil éter, p-metoxibenciloximetil éter, metoxietoximetil éter, 2-(trimetilsilil)etoximetil éter; tetrahidropirano y éteres relacionados;

- ésteres [-COR]. R puede seleccionarse de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆). Los ejemplos de ésteres incluyen éster de acetato, éster de benzoato, éster de pivalato, éster de metoxiacetato, éster de cloroacetato, éster de levulinato; y

- carbonatos [-COOR]. R puede seleccionarse de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆). Los ejemplos de carbonatos incluyen carbonato de bencilo, carbonato de p-nitrobencilo, carbonato de terc-butilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo, carbonato de 2-(trimetilsilil)etilo, carbonato de alilo.

El término "grupo protector de diol" se refiere a un grupo que bloquea la función diol para las reacciones posteriores que puede retirarse en condiciones controladas. En la técnica se conocen bien grupos protectores de diol. Los ejemplos ilustrativos de grupos protectores de diol se han descrito por Green TW *et al.* en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición (1999), Ed. John Wiley & Sons. Puede usarse prácticamente cualquier grupo protector de diol para poner en práctica la invención. Los ejemplos ilustrativos, no limitativos, incluyen:

- acetales y cetales cíclicos [-C(R)(R')-]. R y R' pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆). Los ejemplos de acetales y cetales cíclicos incluyen metilén acetal, etilén acetal, t-butilmetilidén acetal, fenil acetal, p-metoxifenil acetal, bencilidén acetal, isopropilidén cetal, t-butiletilidén cetal, fenil etilidén cetal, p-metoxifenil etilidén cetal;

- ortoésteres [-C(R)(R')-]. R puede seleccionarse de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), y R' puede seleccionarse de alcoxilo C₁-C₆ y ariloxilo C₆-C₁₀. Los ejemplos de ortoésteres incluyen metoximetilén acetal, etoximetilén acetal, ortoéster de dimetoximetileno, ortoéster de 1-metoxietilideno, ortoéster de 1-etoxietilideno, ortoéster de 1,2-dimetoxietilideno, ortoéster de α-metoxibencilideno;

- derivados de sililo [-Si(R)(R')-]. R y R' pueden seleccionarse independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), alcoxilo C₁-C₆ y halógeno. Los ejemplos de derivados de sililo son di-t-butilsilileno, 1-(ciclohexil)-1-(metil)silileno, di-isopropilsilileno, diciclohexilsilileno;

- carbonato cíclico [-C(O)-]; y

- boronato cíclico [-B(R)-]. R puede seleccionarse de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆). Los ejemplos de boronatos cíclicos incluyen boronato de metilo, boronato de etilo, boronato de fenilo y boronato de o-acetamidofenilo.

Debe señalarse que, aunque un grupo protector de hidroxilo o grupo protector de diol específico se indique en algunas etapas de la descripción, en la técnica se conocen otros grupos protectores de hidroxilo y de diol y son, de manera intercambiable, útiles para el mismo fin. En el presente documento se mencionan grupos protectores de

hidroxilo y de diol particulares como una simple ilustración, pero pueden usarse grupos protectores de hidroxilo y de diol adicionales conocidos por el experto.

Tal como se usa en el presente documento, "ortogonal" cuando se usa para describir grupos protectores de hidroxilo y/o de diol de la invención, se refiere a una estrategia bien conocida por el experto en la técnica que permite la protección y desprotección de múltiples grupos -OH de uno en uno, cada uno con un conjunto específico de condiciones de reacción sin afectar a los otros. Por tanto, un primer grupo protector que es "ortogonal" a un segundo grupo protector significa que el primer grupo protector puede retirarse de un compuesto que porta ambos grupos protectores sin retirar el segundo grupo protector.

Tal como se entiende en esta área técnica, puede haber un determinado grado de sustitución en los radicales anteriormente mencionados. Por tanto, puede haber sustitución en cualquiera de los grupos de la presente invención. Los grupos anteriores pueden estar sustituidos en una o más posiciones disponibles con uno o más sustituyentes. Dichos sustituyentes incluyen, por ejemplo y en un sentido no limitativo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 3 a 10 miembros, halógeno, -CN, NO₂, CF₃, -N(R_a)(R_b), -OR_c, -SR_d, -C(O)R_e, -C(O)OR_f, -C(O)N(R_g)(R_h), -OC(O)R_i; en los que R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h y R_i se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 3 a 10 miembros y trifluorometilo.

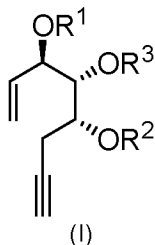
La invención también se refiere a "sales" de los compuestos descritos en la presente descripción. A modo de ilustración, dichas sales pueden ser sales de adición de ácido, sales de adición de base o sales metálicas, y pueden sintetizarse a partir de los compuestos originales que contienen un resto básico o ácido por medio de procedimientos químicos convencionales conocidos en la técnica. Tales sales se preparan generalmente, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de dichos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, acetona, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos ilustrativos de dichas sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, etc., sales de adición de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, trifluoroacetato, canforsulfonato, etc. Los ejemplos ilustrativos de sales de adición de base incluyen sales de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de amonio, y sales de bases orgánicas tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, *N,N*-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glutamina, sales básicas de aminoácidos, etc. Los ejemplos ilustrativos de sales metálicas incluyen, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y litio. En una realización particular, la sal es una sal de adición de ácido, tal como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, trifluoroacetato o canforsulfonato. Preferiblemente, se selecciona de sal de HCl, HBr, H₃PO₄, H₂SO₄, MsOH, *p*TsOH, TFA, citrato y fumarato.

Del mismo modo, los compuestos descritos en la presente descripción pueden obtenerse o usarse tanto como compuestos libres o como solvatos (por ejemplo, hidratos, alcoholatos, etc.), incluyéndose ambas formas dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en el estado de la técnica. Preferiblemente, el solvato es un hidrato.

El término "disolvente orgánico" incluye, por ejemplo, éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo Et₂O, iPr₂O, tBu₂O, MeOtBu, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, metiltetrahydrofurano), disolventes hidrocarbonados (por ejemplo, pentano, hexano, heptano), disolventes halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno), disolventes aromáticos (por ejemplo, tolueno, xileno), cetonas (por ejemplo, acetona, butanona, pentanona, metil etil cetona, etil isopropil cetona), ésteres (por ejemplo, EtOAc, iPrOAc), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, benzonitrilo), amidas (por ejemplo, DMF, DMA, HMPA, NMP), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, sec-butanol, t-butanol), sulfóxidos (DMSO) y mezclas de los mismos.

Un aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para preparar eldecalcitol, o una sal o un solvato del mismo, en el que el procedimiento comprende:

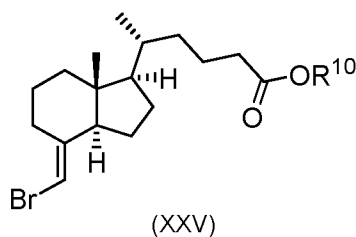
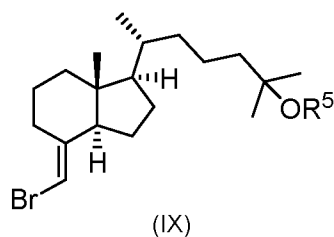
(A) reacción de un compuesto de fórmula (I)



o un solvato del mismo, en la que

R¹, R² y R³ representan independientemente un grupo protector de hidroxilo, en la que R³ es ortogonal a R¹ y R²,

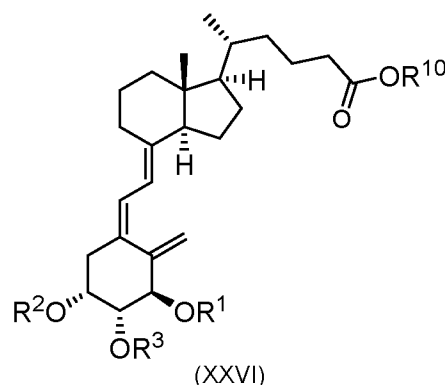
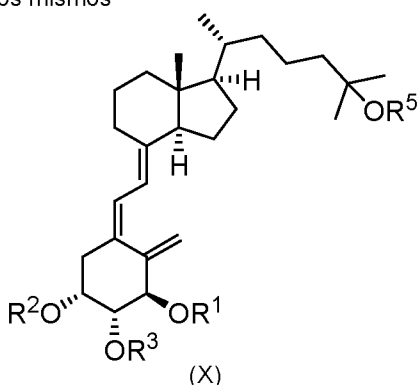
con un compuesto de fórmula (IX) o con un compuesto de fórmula (XXV), o un solvato de los mismos



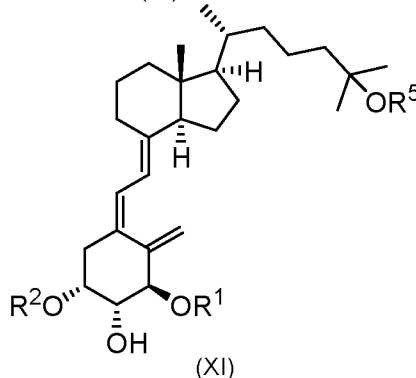
en las que

R⁵ se selecciona de hidrógeno y grupo protector de hidroxilo,

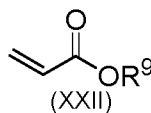
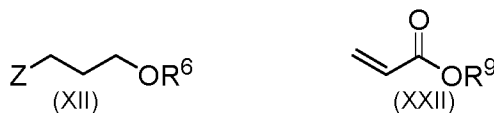
- 5 R¹⁰ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), para proporcionar un compuesto de fórmula (X) o un compuesto de fórmula (XXVI), respectivamente, o un solvato de los mismos



- 10 (B) cuando se obtiene un compuesto de fórmula (XXVI) o un solvato del mismo, reacción de un compuesto de fórmula (XXVI) con MeLi y opcionalmente protección del grupo hidroxilo resultante, para proporcionar un compuesto de fórmula (X) o un solvato del mismo,
 (C) desprotección del grupo protector de hidroxilo en la posición 2 en el compuesto de fórmula (X), o un solvato del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (XI) o un solvato del mismo



- 15 (D) reacción de un compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (XII) o con un compuesto de fórmula (XXII)



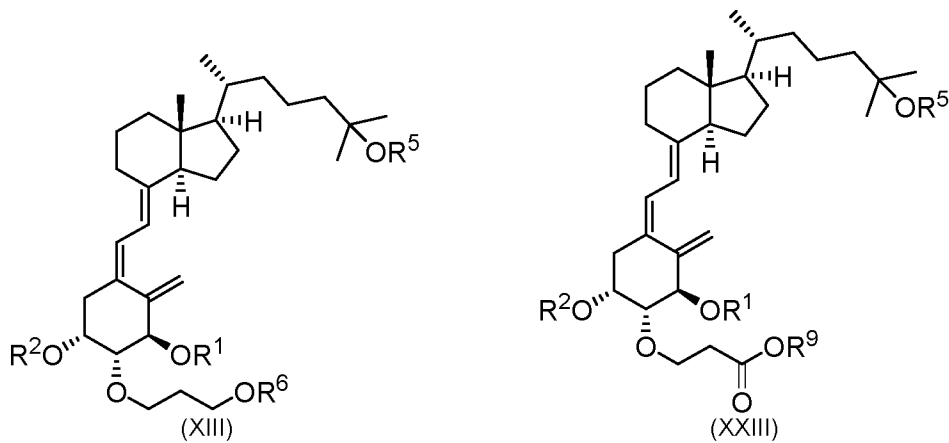
en las que

Z es un grupo saliente,

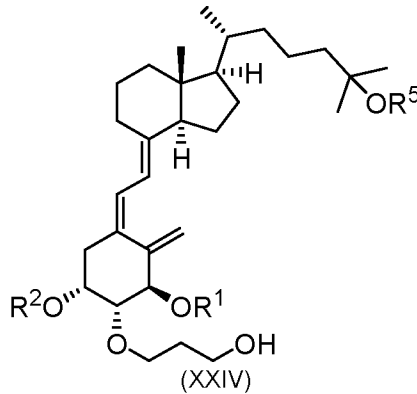
R⁶ se selecciona de hidrógeno y grupo protector de hidroxilo, y

R⁹ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆),

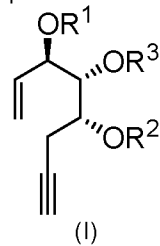
- 25 para proporcionar un compuesto de fórmula (XIII) o un compuesto de fórmula (XXIII), o un solvato de los mismos



5 (E) cuando se obtiene un compuesto de fórmula (XXIII) o un solvato del mismo, reducción del grupo éster de un compuesto de fórmula (XXIII), o un solvato del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (XXIV) o un solvato del mismo

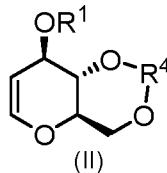


10 y (F) desprotección de los grupos protectores de hidroxilo en el compuesto de fórmula (XIII) o en el compuesto de fórmula (XXIV), o un solvato de los mismos, para proporcionar eldecalcitol, o una sal o un solvato del mismo.
Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)

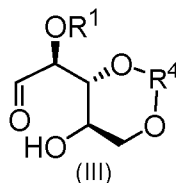


15 o un solvato del mismo, en la que R¹, R² y R³ representan independientemente un grupo protector de hidroxilo, en la que R³ es ortogonal a R¹ y R², que comprende:

(a) ruptura oxidativa del doble enlace de un compuesto de fórmula (II) o un solvato del mismo

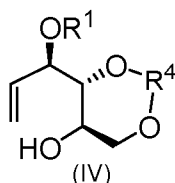


20 en la que R⁴ es un grupo protector de diol que es ortogonal a R¹; para proporcionar un compuesto de fórmula (III) o un solvato del mismo

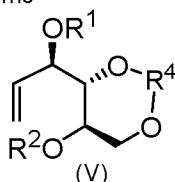


25 (b) vinilación del aldehído de un compuesto de fórmula (III), o un solvato del mismo, para proporcionar un compuesto

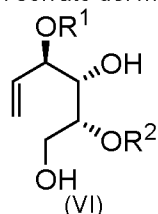
de fórmula (IV) o un solvato del mismo



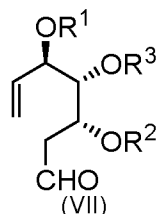
- 5 (c) protección del grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula (IV), o un solvato del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (V) o un solvato del mismo



- (d) desprotección del grupo protector de diol de un compuesto de fórmula (V), o un solvato del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (VI) o un solvato del mismo



- 10 (e) conversión del grupo hidroxilo primario en el aldehído homólogo y protección del hidroxilo secundario de un compuesto de fórmula (VI), o un solvato del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (VII) o un solvato del mismo

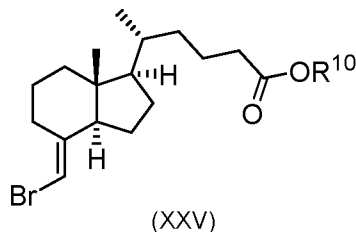
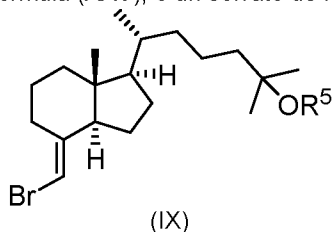


- 15 y (f) reacción de Corey-Fuchs de un compuesto de fórmula (VII), o un solvato del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (I) o un solvato del mismo.

20 En una realización, el procedimiento de la invención comprende además convertir el compuesto de fórmula (I) resultante, o un solvato del mismo, en eldecalcitol o una sal o un solvato del mismo.

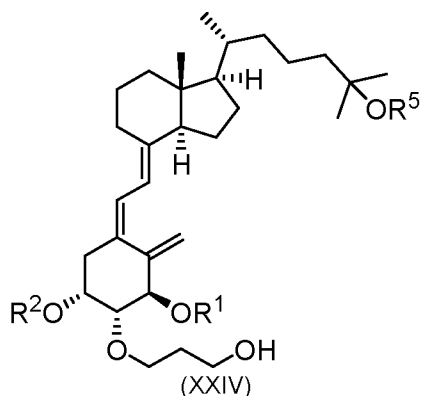
En una realización particular, convertir además el compuesto de fórmula (I), o un solvato del mismo, en eldecalcitol o una sal o un solvato del mismo comprende:

- 25 (g) reacción de un compuesto de fórmula (I), o un solvato del mismo, con un compuesto de fórmula (IX) o con un compuesto de fórmula (XXV), o un solvato de los mismos



en las que

- 30 R⁵ se selecciona de hidrógeno y grupo protector de hidroxilo,
R¹⁰ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆),
para proporcionar un compuesto de fórmula (X) o un compuesto de fórmula (XXVI), respectivamente, o un solvato de los mismos

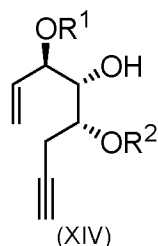


y

(l) desprotección de los grupos protectores de hidroxilo en el compuesto de fórmula (XIII) o en el compuesto de fórmula (XXIV), o un solvato de los mismos, para proporcionar eldecalcitol, o una sal o un solvato del mismo.

En otra realización, convertir además el compuesto de fórmula (I), o un solvato del mismo, en eldecalcitol o una sal o un solvato del mismo comprende convertir el compuesto de fórmula (I), o un solvato del mismo, en un compuesto de fórmula (XV) o un solvato del mismo, que puede convertirse en eldecalcitol o una sal o un solvato del mismo mediante métodos dados a conocer en la técnica anterior. En una realización preferida, dicho procedimiento comprende:

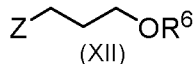
(g') desprotección del grupo protector de sililo en un compuesto de fórmula (I), o un solvato del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (XIV)



o un solvato del mismo, en la que

R¹ y R² representan independientemente un grupo protector de hidroxilo;

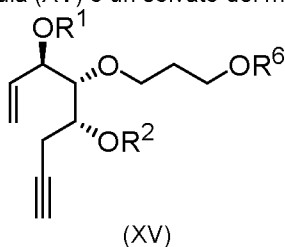
(h') reacción de un compuesto de fórmula (XIV), o un solvato del mismo, con un compuesto de fórmula (XII)



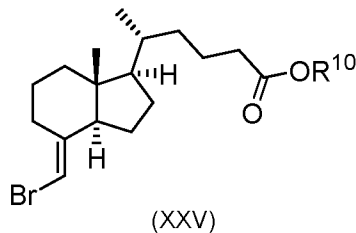
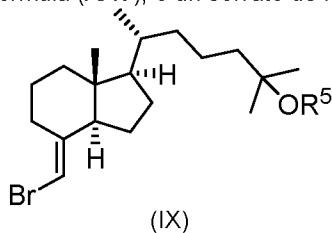
en la que

Z es un grupo saliente, y

R⁶ se selecciona de hidrógeno y grupo protector de hidroxilo, para proporcionar un compuesto de fórmula (XV) o un solvato del mismo



(i') reacción de un compuesto de fórmula (XV), o un solvato del mismo, con un compuesto de fórmula (IX) o con un compuesto de fórmula (XXV), o un solvato de los mismos

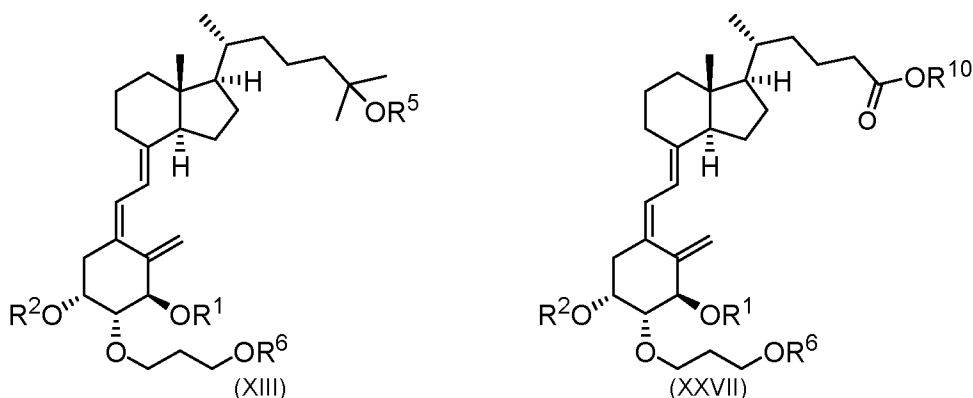


en las que

R⁵ se selecciona de hidrógeno y grupo protector de hidroxilo,

R¹⁰ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆),

para proporcionar un compuesto de fórmula (XIII) o un compuesto de fórmula (XXVII), respectivamente, o un solvato de los mismos



(j') cuando se obtiene un compuesto de fórmula (XXVII) o un solvato del mismo, reacción de un compuesto de fórmula (XXVII) con MeLi y opcionalmente protección del grupo hidroxilo resultante, para proporcionar un compuesto de fórmula (XIII) o un solvato del mismo,

(k') desprotección de los grupos protectores de hidroxilo en el compuesto de fórmula (XIII), o un solvato del mismo, para proporcionar eldecalcitol, o una sal o un solvato del mismo.

En una realización de la invención, R¹, R² y R³ representan independientemente un grupo protector de hidroxilo seleccionado de

- -Si(R)(R')(R''), en la que R, R' y R'' se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, alcoxilo C₁-C₆ y halógeno,
- alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆),
- -CH₂-OR^a, en la que R^a se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆),
- -COR^b, en la que R^b se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), y
- -COOR^c, en la que R^c se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆); con la condición de que R³ sea ortogonal a R¹ y R².

En una realización particular, R¹ y R² representan independientemente un grupo protector de hidroxilo seleccionado de:

- alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆),
- -CH₂-OR^a, en la que R^a se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆),
- -COR^b, en la que R^b se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), y
- -COOR^c, en la que R^c se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆); y

R³ es un grupo protector de hidroxilo tal como se define en el presente documento que es ortogonal a R¹ y R². Preferiblemente, R³ representa -Si(R)(R')(R''), en la que R, R' y R'' se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, alcoxilo C₁-C₆ y halógeno.

En otra realización, R¹ y R² se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆) y ariloxi (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆); más preferiblemente de alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆); incluso más preferiblemente son MOM.

En una realización adicional, R³ representa -Si(R)(R')(R''), en la que R, R' y R'' se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₆; más preferiblemente de alquilo C₁-C₃.

En una realización particular de la invención, R⁴ se selecciona de un grupo protector de diol de fórmula:

- -C(R)(R')-, en la que R y R' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆),
- -C(R)(R')-, en la que R se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), y R' se selecciona de alcoxilo C₁-C₆ y ariloxilo C₆-C₁₀,
- -Si(R)(R')-, en la que R y R' se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), alcoxilo C₁-C₆ y halógeno,
- -C(O)-, y
- -B(R)-, en la que R se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), con la condición de que sea ortogonal a R¹.

En una realización particular, R⁴ es un grupo de fórmula -Si(R)(R')-, en la que R y R' se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), alcoxilo C₁-C₆ y halógeno; preferiblemente se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₆.

Según una realización particular de la invención, R¹ y R² representan independientemente un grupo protector de hidroxilo seleccionado de:

- alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆),
- -CH₂-OR^a, en la que R^a se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆),
- -COR^b, en la que R^b se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), y
- -COOR^c, en la que R^c se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆);

R³ representa -Si(R)(R')(R''), en la que R, R' y R'' se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, alcoxilo C₁-C₆ y halógeno; y

R⁴ es un grupo de fórmula -Si(R)(R')-, en la que R y R' se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), alcoxilo C₁-C₆ y halógeno.

5 En una realización de la invención, R⁵ y R⁶ representan independientemente hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo seleccionado de:

- -Si(R)(R')(R''), en la que R, R' y R'' se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, alcoxilo C₁-C₆ y halógeno,
- alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆),
- 10 - -CH₂-OR^a, en la que R^a se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆),
- -COR^b, en la que R^b se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), y
- -COOR^c, en la que R^c se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆).

15 En una realización particular de la invención, cuando R⁵ es un grupo protector de hidroxilo, R³ es ortogonal a R⁵.

En una realización particular, R⁹ se selecciona de alquilo C₁-C₆ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆); preferiblemente de alquilo C₁-C₃ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₃). En una realización, R⁹ es alquilo C₁-C₃, tal como metilo o etilo.

En una realización particular, R¹⁰ se selecciona de alquilo C₁-C₆ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆); preferiblemente de alquilo C₁-C₃ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₃). En una realización, R¹⁰ es alquilo C₁-C₃, tal como metilo o etilo.

20 En una realización particular de la invención, R¹, R², R⁵ y R⁶ son MOM, y R³ es TES. Preferiblemente, R⁹ y R¹⁰ son metilo o etilo.

En una realización preferida, Z es un grupo saliente seleccionado de halógeno, (alquil C₁-C₆)-sulfonatos, (haloalquil C₁-C₆)-sulfonatos y (alquil (C₁-C₆)-aril (C₆-C₁₀))-sulfonatos; más preferiblemente cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato, tosilato y nosilato.

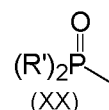
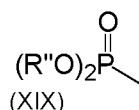
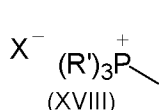
25 En una realización particular, la etapa (a) se lleva a cabo mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula (II), o un solvato del mismo, con ozono seguido de ruptura del ozónido resultante. Preferiblemente, dicha ruptura se lleva a cabo mediante el tratamiento con un reactivo reductor tal como tri(alquil C₁-C₆)fosfinas, tri(aril C₆-C₁₀)fosfinas, sulfuros de di(alquilo C₁-C₆), tiourea o Zn/ácido acético; más preferiblemente mediante el tratamiento con trifenilfosfina, trimetilfosfina, tributilfosfina, sulfuro de dimetilo, tiourea o Zn/ácido acético.

30 En una realización, la razón molar del agente reductor con respecto al compuesto de fórmula (II) es de desde 1:1 hasta 6:1.

Preferiblemente, la etapa (a) se realiza en presencia de un disolvente orgánico y a una temperatura de entre -78°C y 40°C.

35 Según una realización, la mezcla de reacción en bruto de la etapa (a) se usa como material de partida para la etapa posterior sin purificación.

En la técnica se conocen reacciones de vinilación de aldehídos y condiciones de reacción adecuadas (por ejemplo, M.B. Smith, J. March, March's Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, 5ª ed., págs. 1541-1542, Science of Synthesis: Houben-Weyl methods of molecular transformations, Thieme). En una realización, la etapa (b) se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III), o un solvato del mismo, con un compuesto de fórmula (XVIII), (XIX) o (XX)



en las que

45 X es halógeno, preferiblemente Br;
cada R' se selecciona de arilo C₆-C₁₀, preferiblemente fenilo; y
cada R'' se selecciona de alquilo C₁-C₆ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), preferiblemente metilo o etilo,
en presencia de una base.

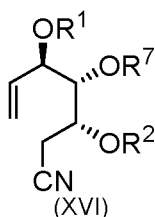
50 Las bases adecuadas incluyen bases de organolitio, hidruros de metales alcalinos y alcoholatos de metales alcalinos, tales como, por ejemplo, nBuLi, tBuLi, sBuLi, MeLi, PhLi, LDA, NaH, NaOtBu, KOtBu, NaOMe, NaOEt.

Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico, tal como, por ejemplo, un éter cíclico o acíclico (por ejemplo, Et₂O, iPr₂O, tBu₂O, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano), un disolvente hidrocarbonado (por ejemplo, pentano, hexano), un disolvente halogenado (por ejemplo, diclorometano, cloroformo), un disolvente aromático (por ejemplo, tolueno, xileno), dimetilformamida, dimetilacetamida o mezclas de los mismos.

55 En una realización particular, la reacción se realiza en presencia de un éter, tal como THF. En una realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre -40°C y 80°C, preferiblemente entre -20°C y 40°C.

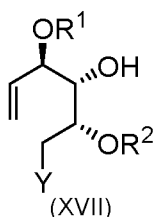
En una realización, la razón molar del compuesto de fórmula (XVIII), (XIX) o (XX) con respecto al compuesto de fórmula (III) es de desde 1:1 hasta 8:1, preferiblemente desde 2:1 hasta 5:1.

60 En una realización, la etapa (e) comprende la conversión del grupo hidroxilo primario en el nitrilo homólogo y opcionalmente la protección del grupo hidroxilo secundario, para proporcionar un compuesto de fórmula (XVI) o un solvato del mismo



en la que R^7 se selecciona de hidrógeno y R^3 tal como se definió anteriormente, o un solvato del mismo, y la reducción del grupo nitrilo de un compuesto de fórmula (XVI), o un solvato del mismo, y opcionalmente la protección del grupo hidroxilo secundario para proporcionar el aldehído (VII), o un solvato del mismo. Es decir, la protección del grupo hidroxilo para proporcionar el grupo OR^3 puede realizarse o bien antes o bien después de la reducción del grupo nitrilo.

En una realización particular, la etapa (e) comprende la conversión del grupo hidroxilo primario de un compuesto de fórmula (VI), o un solvato del mismo, en un grupo saliente para proporcionar un compuesto de fórmula (XVII) o un solvato del mismo



en la que Y es un grupo saliente;

conversión del grupo saliente en nitrilo, reducción del grupo nitrilo y opcionalmente la protección del grupo hidroxilo secundario o bien antes de la conversión del grupo saliente en nitrilo o bien antes de la reducción del nitrilo o después de la reducción del grupo nitrilo para proporcionar el aldehído (VII), o un solvato del mismo.

En una realización, la protección del grupo hidroxilo secundario como OR^3 se realiza después de la conversión del grupo saliente en nitrilo y antes de la reducción de dicho nitrilo para dar aldehído.

La conversión del grupo hidroxilo primario de un compuesto de fórmula (VI), o un solvato del mismo, en un grupo saliente puede llevarse a cabo mediante medios convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XVII) en la que el grupo saliente es halógeno puede obtenerse mediante el tratamiento con I_2 , NaI, Br_2 , CBr_4 , PBr_3 , Cl_2 , $SOCl_2$. Un compuesto de fórmula (XVII) en la que el grupo saliente es un sulfonato puede obtenerse mediante el tratamiento con un cloruro de sulfonilo, tal como TsCl o MsCl. La conversión en un grupo saliente se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico a una temperatura de desde $-78^\circ C$ hasta $80^\circ C$, preferiblemente desde $-40^\circ C$ hasta $40^\circ C$.

En una realización, un compuesto de fórmula (XVII), o un solvato del mismo, en la que Y es I, se obtiene mediante el tratamiento con I_2 y PPh_3 , preferiblemente en presencia de imidazol y un disolvente orgánico.

La conversión del grupo saliente en un nitrilo puede llevarse a cabo mediante medios conocidos. Por ejemplo, mediante el tratamiento con NaCN o KCN en un disolvente orgánico, tal como un éter cíclico o acíclico (por ejemplo, Et_2O , iPr_2O , tBu_2O , MeOtBu, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, metiltetrahydrofurano), disolvente halogenado (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno), cetona (por ejemplo, acetona, butanona, pentanona, metil etil cetona, etil isopropil cetona), éster (por ejemplo, EtOAc, $iPrOAc$), nitrilo (por ejemplo, acetonitrilo, benzonitrilo), amida (por ejemplo, DMF, DMA, HMPA, NMP), alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, sec-butanol, t-butanol), sulfóxido (DMSO) y mezclas de los mismos.

En una realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de desde $0^\circ C$ hasta $150^\circ C$, preferiblemente desde $10^\circ C$ hasta $80^\circ C$. En una realización, la razón molar de NaCN o KCN con respecto al compuesto que tiene el grupo saliente es de desde 1:1 hasta 6:1.

La reducción del grupo nitrilo para dar aldehído puede llevarse a cabo mediante medios conocidos. En una realización, se lleva a cabo en presencia de un hidruro metálico, tal como DIBAL, $LiAlH_4$, $LiAlH(OEt)_3$, $LiAlH(OMe)_3$, $LiAlH(OtBu)_3$ o $NaBH_4$, preferiblemente DIBAL. La reducción se realiza preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico y a una temperatura de desde $-78^\circ C$ hasta $50^\circ C$, preferiblemente desde $-78^\circ C$ hasta $0^\circ C$.

En una realización, la razón molar de hidruro metálico con respecto al nitrilo es de desde 1:1 hasta 3:1, preferiblemente desde 1:1 hasta 1,5:1.

Según una realización, la etapa (f) comprende tratar en primer lugar un compuesto de fórmula (VII), o una sal o un solvato del mismo, con CBr_4 en presencia de PPh_3 para proporcionar la dibromo-olefina correspondiente. Dicha reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico, tal como preferiblemente un éter cíclico o acíclico (por ejemplo, Et_2O , iPr_2O , tBu_2O , MeOtBu, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, metiltetrahydrofurano), un disolvente hidrocarbonado (por ejemplo, pentano, hexano, heptano), un disolvente halogenado (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno), y preferiblemente a una temperatura de entre $-78^\circ C$ y $50^\circ C$, más preferiblemente entre $-20^\circ C$ y $40^\circ C$.

La dibromo-olefina resultante puede convertirse en un compuesto de fórmula (I), o un solvato del mismo, mediante el tratamiento con una base. Preferiblemente, la base se selecciona de nBuLi, tBuLi, sBuLi, MeLi, PhLi, HMDSLi y

- LDA. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente orgánico, preferiblemente un éter cíclico o acíclico (por ejemplo, Et₂O, iPr₂O, tBu₂O, MeOtBu, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano), un disolvente hidrocarbonado (por ejemplo, pentano, hexano, heptano), un disolvente halogenado (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno), y preferiblemente a una temperatura de entre -78°C y 50°C, más preferiblemente entre -78°C y 20°C.
- 5 La reacción de un compuesto de fórmula (I) o (XV), o un solvato de los mismos, con un compuesto de fórmula (IX) o con un compuesto de fórmula (XXV), o un solvato de los mismos (etapas (A), (g) y (i')), puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de Pd por medios conocidos en la técnica anterior. En una realización, la reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador de Pd(0), tal como Pd(PPh₃)₄, Pd₂(dba)₃ o Pd₂(dba)₃·CHCl₃,
10 preferiblemente en presencia de una base, incluyendo una base orgánica (por ejemplo, aminas terciarias, tales como Me₃N, Et₃N, Bu₃N, iPr₂NEt, Cy₂NMe, piridina) o una inorgánica (por ejemplo, Cs₂CO₃, K₂CO₃, Na₂CO₃, Ag₂CO₃, K₃PO₄, NaOH, KOH, CsOH). En una realización, la reacción se lleva a cabo también en presencia de una triarilfosfina, preferiblemente PPh₃. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico.
- 15 En una realización particular, esta reacción se lleva a cabo en presencia de Pd(PPh₃)₄, Et₃N y preferiblemente un disolvente orgánico (por ejemplo, tolueno), o en presencia de Pd₂(dba)₃·CHCl₃, Et₃N, PPh₃ y preferiblemente un disolvente orgánico (por ejemplo, tolueno), o en presencia de Pd₂(dba)₃, Et₃N y preferiblemente un disolvente orgánico (por ejemplo, tolueno). En una realización preferida, esta reacción se lleva a cabo en presencia de Pd(PPh₃)₄, Et₃N y preferiblemente un disolvente orgánico (por ejemplo, tolueno).
- 20 Esta reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, a una temperatura de desde 20°C hasta 150°C, preferiblemente desde 80°C hasta 130°C.
- En una realización, la reacción de un compuesto de fórmula (XI) o (XIV), o un solvato de los mismos, con un compuesto de fórmula (XII) o un solvato del mismo (etapas (D), (j) y (h')), puede llevarse a cabo en presencia de una base y un disolvente orgánico.
- 25 Las bases adecuadas incluyen bases inorgánicas y orgánicas, tales como un carbonato o bicarbonato de metal alcalino (por ejemplo, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, Li₂CO₃, NaHCO₃, KHCO₃, CsHCO₃, LiHCO₃), un fosfato de metal alcalino (por ejemplo, Na₃PO₄, K₃PO₄, Na₂HPO₄, K₂HPO₄, NaH₂PO₄, KH₂PO₄), un alcóxido de metal alcalino (por ejemplo, NaOMe, KOMe, NaOEt, KOEt, NaOtBu, KOtBu), un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, NaOH, KOH, LiOH, CsOH), una amina alifática o aromática (por ejemplo, Me₂NH, Et₂NH, iPr₂NH, Bu₂NH, Me₃N, Et₃N, Bu₃N,
30 iPr₂EtN, N-metilmorfolina, piridina, DMAP, anilina, N,N-dimetilanilina). Preferiblemente, la base es una base inorgánica.
- En una realización, el disolvente orgánico es un disolvente orgánico polar, tal como THF, una cetona (por ejemplo, acetona, butanona, pentanona, metil etil cetona, etil isopropil cetona), un éster (por ejemplo, EtOAc, iPrOAc), un nitrilo (por ejemplo, acetonitrilo, benzonitrilo), una amida (por ejemplo, DMF, DMA, HMPA, NMP), un sulfóxido
35 (DMSO), alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, sec-butanol, t-butanol) o mezclas de los mismos. En una realización adicional, el disolvente orgánico es un disolvente orgánico aprótico polar, tal como THF, una cetona (por ejemplo, acetona, butanona, pentanona, metil etil cetona, etil isopropil cetona), un éster (por ejemplo, EtOAc, iPrOAc), un nitrilo (por ejemplo, acetonitrilo, benzonitrilo), una amida (por ejemplo, DMF, DMA, HMPA, NMP), un sulfóxido (DMSO) o mezclas de los mismos.
- 40 En una realización preferida, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica y un disolvente orgánico polar, más preferiblemente un disolvente orgánico aprótico polar.
- En una realización, la reacción se realiza a una temperatura de entre 0°C y 150°C, preferiblemente a una temperatura de entre 0°C y 100°C, más preferiblemente entre 10°C y 50°C.
- En una realización, la reacción de un compuesto de fórmula (XI), o un solvato del mismo, con un compuesto de
45 fórmula (XXII) o un solvato del mismo (etapas (D) y (j)), puede llevarse a cabo en presencia de una base y un disolvente orgánico.
- Las bases adecuadas incluyen bases inorgánicas y orgánicas, tales como un carbonato o bicarbonato de metal alcalino (por ejemplo, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, Li₂CO₃, NaHCO₃, KHCO₃, CsHCO₃, LiHCO₃), un fosfato de metal alcalino (por ejemplo, Na₃PO₄, K₃PO₄, Na₂HPO₄, K₂HPO₄, NaH₂PO₄, KH₂PO₄), un alcóxido de metal alcalino (por
50 ejemplo, NaOMe, KOMe, NaOEt, KOEt, NaOtBu, KOtBu), un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, NaOH, KOH, LiOH, CsOH), una amina alifática o aromática (por ejemplo, Me₂NH, Et₂NH, iPr₂NH, Bu₂NH, Me₃N, Et₃N, Bu₃N, iPr₂EtN, N-metilmorfolina, piridina, DMAP, anilina, N,N-dimetilanilina). Preferiblemente, la base es una base inorgánica, más preferiblemente un hidróxido de metal alcalino, tal como NaOH.
- En una realización, el disolvente orgánico se selecciona de éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo, Et₂O, iPr₂O, tBu₂O, MeOtBu, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano), disolventes hidrocarbonados (por ejemplo, pentano, hexano, heptano), disolventes halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno),
55 disolventes aromáticos (por ejemplo, tolueno, xileno) y mezclas de los mismos. Preferiblemente, tolueno.
- En una realización, la reacción se realiza a una temperatura de entre 0°C y 100°C, preferiblemente a una temperatura de entre 0°C y 60°C, preferiblemente entre 10°C y 50°C.
- 60 La reducción del grupo éster en el compuesto de fórmula (XXIII), o un solvato del mismo, para dar el alcohol (XXIV), o un solvato del mismo, puede llevarse a cabo mediante medios conocidos. En una realización, se lleva a cabo en presencia de un hidruro metálico, tal como DIBAL, LiAlH₄, LiAlH(OEt)₃, LiAlH(OMe)₃, o LiAlH(OtBu)₃, preferiblemente DIBAL o LiAlH₄; más preferiblemente DIBAL. La reducción se realiza preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico y a una temperatura de desde -100°C hasta 50°C, preferiblemente desde -78°C hasta 0°C, más
65 preferiblemente entre -78°C y -20°C.
- En una realización, la razón molar de hidruro metálico con respecto al nitrilo es de desde 2:1 hasta 6:1,

preferiblemente desde 2:1 hasta 4:1.

La conversión de un compuesto de fórmula (XXVI), o un solvato del mismo, en un compuesto de fórmula (X), o un solvato del mismo, y la conversión de un compuesto de fórmula (XXVII), o un solvato del mismo, en un compuesto de fórmula (XIII), o un solvato del mismo, puede llevarse a cabo mediante reacción con MeLi en un disolvente orgánico.

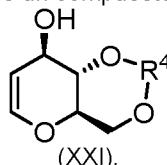
En una realización, el disolvente orgánico se selecciona de éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo, Et₂O, iPr₂O, tBu₂O, MeOtBu, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano), disolventes hidrocarbonados (por ejemplo, pentano, hexano, heptano), disolventes halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno), disolventes aromáticos (por ejemplo, tolueno, xileno) y mezclas de los mismos. Preferiblemente, un éter cíclico o acíclico tal como THF.

En una realización, la reacción se realiza a una temperatura de entre -100°C y 30°C, preferiblemente entre -78°C y 0°C, más preferiblemente entre -78°C y -20°C.

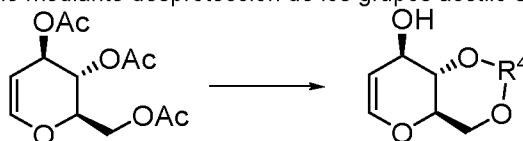
En una realización, la razón molar de MeLi con respecto al compuesto de fórmula (XXVI) o (XXVII) es de desde 2:1 hasta 5:1, preferiblemente desde 2:1 hasta 3:1.

Después de la reacción del compuesto de fórmula (XXVI) o (XXVII), o un solvato de los mismos, con MeLi, se obtiene un compuesto de fórmula (X) o (XIII), respectivamente, o un solvato de los mismos, en las que R⁵ es hidrógeno. Dicho grupo hidroxilo puede protegerse opcionalmente mediante medios conocidos para proporcionar un compuesto de fórmula (X) o (XIII), respectivamente, o un solvato de los mismos, en las que R⁵ es un grupo protector de hidroxilo.

Los compuestos de fórmula (II) en la presente invención pueden obtenerse mediante medios conocidos. Por ejemplo, mediante protección del grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula (XXI) o un solvato del mismo



Los compuestos de fórmula (XXI) se conocen en la técnica (por ejemplo, documento WO 2008/025160, Journal of Organic Chemistry 2018, 83, 5187-5198). En una realización particular, pueden obtenerse a partir de tri-O-acetil-D-glucano comercialmente disponible mediante desprotección de los grupos acetilo seguido de protección del 1,3-diol.



Los compuestos de fórmula (IX) y (XXV) usados para la preparación posterior de eldecalcitol se conocen en la técnica (por ejemplo, Heterocycles 2009, 79, 145-162; Heterocycles 2006, 70, 295-307; Anticancer Research 2009, 29, 3571-3578).

Si es necesario durante el procedimiento de la invención, pueden realizarse la protección y/o desprotección de los grupos hidroxilo y el grupo diol en cualquier etapa de la síntesis. La etapa más adecuada para dicha protección y/o desprotección pueden determinarla fácilmente los expertos en la técnica.

La protección/desprotección de los grupos protectores de hidroxilo y de diol puede llevarse a cabo mediante cualquier medio convencional conocido en la técnica (por ejemplo, T.H. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, John Wiley & Sons, 2007).

Por ejemplo, cuando el grupo protector de hidroxilo o de diol es un éster (COR) o un carbonato (COOR, -C(O)-), puede desprotegerse fácilmente mediante hidrólisis en medios básicos o ácidos según procedimientos bien establecidos del estado de la técnica.

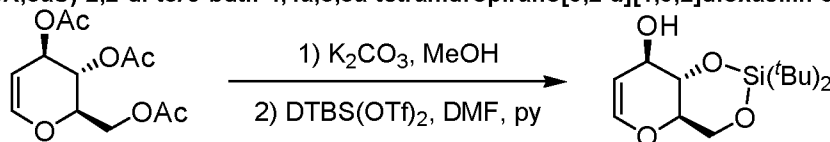
Cuando el grupo protector de hidroxilo o de diol es un silil éter (Si(R)(R')(R''), -Si(R)(R')-), puede desprotegerse fácilmente mediante el uso de reactivos de fluoruro tales como sales de fluoruro (por ejemplo, TBAF) o HF, medios ácidos, medios oxidantes, etc.

Cuando el grupo protector de hidroxilo o de diol es un éter (R), un acetal, un cetal o un ortoéster (-C(R)(R')-), puede desprotegerse fácilmente mediante hidrólisis en medios ácidos (por ejemplo, para metil éteres (CH₂OR)), hidrogenación (por ejemplo, para bencil éteres o benciliden acetal), oxidación (por ejemplo, para aril éteres), etc.

Debe entenderse que el alcance de la presente divulgación incluye todas las posibles combinaciones de realizaciones dadas a conocer en el presente documento.

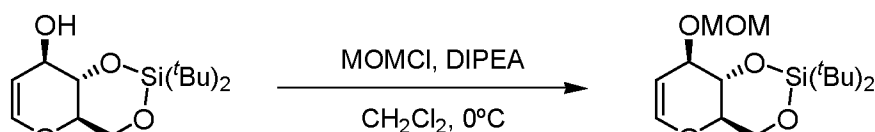
EJEMPLOS

Síntesis de (4aR,8R,8aS)-2,2-di-*terc*-butil-4,4a,8,8a-tetrahidropirano[3,2-*d*][1,3,2]dioxasilin-8-ol (1)



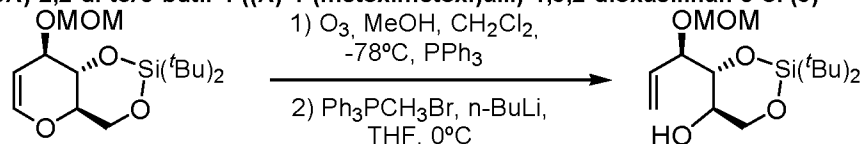
A una disolución de (+)-Tri-O-acetil-D-glucal (14 g, 51,4 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió K_2CO_3 (100 mg) y se agitó la mezcla durante 12 h a temperatura ambiente. Luego, se evaporó el MeOH a presión reducida y se disolvió el residuo resultante en $CHCl_3$ y se concentró de nuevo durante tres veces. Se disolvió el sólido resultante en DMF (40 ml), se añadió piridina (20 ml, 257,1 mmol) y se enfrió hasta $-40^\circ C$. Luego, se añadió gota a gota *tert*-Bu₂Si(OTf)₂ (18,3 ml, 56,6 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 h hasta temperatura ambiente. Después de ese tiempo, se añadió EtOAc (30 ml) y se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa al 15% de $CuSO_4$ (2x30 ml), agua (3x30 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna con acetato de etilo-hexano (5%) para dar el compuesto **1** (13,4 g, 91%) como un sólido blanco (Pf: $84-85^\circ C$), Rf: 0,71 (EtOAc). IR (ATR, cm^{-1}): 3440, 2988, 2285, 1646, 1215, 869. ¹H-RMN ($CDCl_3$, δ): 6,25 (1H, dd, $J=6,1/1,8$ Hz, H-1), 4,74 (1H, dd, $J=6,1/1,9$ Hz, H-2), 4,25 (1H, m, H-3), 4,16 (1H, dd, $J=10,2/4,9$ Hz, H-6), 3,93 (2H, m, H-6, H-4), 3,82 (1H, m, H-5), 2,66 (1H, s, OH); 1,05 (9H, s, CH_3 -^tBu), 0,98 (9H, s, CH_3 -^tBu) ppm. ¹³C-RMN ($CDCl_3$, δ): 143,5 (CH-1), 103,1 (CH-2), 77,3 (CH-4), 72,2 (CH-5), 70,0 (CH-3), 65,6 (CH₂-6), 27,4 (CH_3 -^tBu), 26,8 (CH_3 -^tBu), 22,6 (C-^tBu), 19,7 (C-^tBu) ppm. EM (ESI) [m/z , (%): 287 ($M^+ + 1$, 7), 286 (M^+ , 12), 269 ($M^+ - OH$, 100). EMAR (ESI): 286,1232 calculado para $C_{14}H_{26}O_4Si$; hallado 286,1647.

Síntesis de (4*aR*,8*R*,8*aS*)-2,2-di-*tert*-butil-8-(metoximetoxi)-4,4*a*,8,8*a*-tetrahidropirano[3,2-*d'*][1,3,2]dioxasilina (**2**)



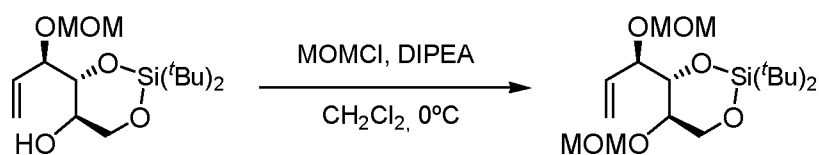
A una disolución de **1** (1,03 g, 3,6 mmol) en CH_2Cl_2 (7 ml) enfriada hasta $0^\circ C$ se le añadió gota a gota DIPEA (1,9 ml, 10,8 mmol) y se agitó la mezcla durante 10 min. Luego se añadió clorometil metil éter (0,82 ml, 10,8 mmol) y se continuó la agitación durante 16 h, permitiendo gradualmente que la mezcla alcanzara temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con H_2O (15 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con H_2O (20 ml), salmuera (20 ml), y se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna con acetato de etilo-hexano (3%) para dar el compuesto **2** (6,2 g, 99%) como un aceite incoloro, Rf: 0,63 (10% de EtOAc/hexano). IR (ATR, cm^{-1}): 2932, 2868, 2853, 1646, 1472, 1369, 1120, 1009, 625. ¹H-RMN ($CDCl_3$, δ): 6,31 (1H, dd, $J=6,0/1,8$ Hz, H-1), 4,93 (1H, d, $J=6,6$ Hz, CH_2 -MOM), 4,78 (1H, d, $J=6,6$ Hz, CH_2 -MOM), 4,75 (1H, dd, $J=6,1$ Hz, $J=2,0$ Hz, H-2), 4,32 (1H, d, $J=7,4$ Hz, H-3), 4,19 (1H, dd, $J=10,4/4,9$ Hz, H-6), 4,12 (1H, dd, $J=10,3/7,4$ Hz, H-6), 4,00 (1H, t, H-4), 3,88 (1H, m, H-5), 3,45 (3H, s, CH_3 -MOM), 1,09 (9H, s, CH_3 -^tBu), 1,02 (9H, s, CH_3 -^tBu) ppm. ¹³C-RMN ($CDCl_3$, δ): 144,1 (CH-1), 102,1 (CH-2), 95,6 (CH_2 -MOM), 76,0 (CH-4), 74,1 (CH-3), 72,9 (CH-5), 65,9 (CH_2 -6), 55,3 (CH_3 -MOM), 27,4 (CH_3 -^tBu), 26,9 (CH_3 -^tBu), 22,7 (C-^tBu), 19,9 (C-^tBu) ppm. EM (ESI) [m/z , (%): 269,15 ($M^+ - OMOM$, 100), 345,17 ($M^+ + Na$, 7). EMAR (ESI): 353,1755 calculado para $C_{16}H_{30}NaO_5Si$; hallado 353,1756.

Síntesis de (4*R*,5*R*)-2,2-di-*tert*-butil-4-(*R*)-1-(metoximetoxi)alil-1,3,2-dioxasilinan-5-ol (**3**)

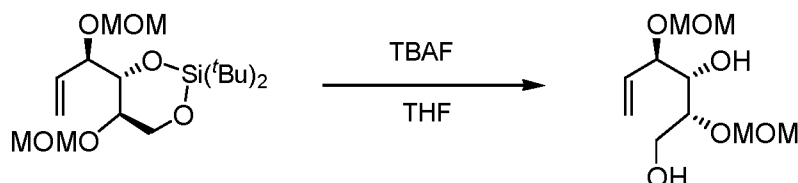


A una disolución de compuesto **2** (807 mg, 2,43 mmol) en CH_2Cl_2 (65 ml) y MeOH (20 ml) se le hizo pasar una corriente de O_3 (1,0 ml/min, 0,40 A) durante 10 min. Se detuvo el flujo de O_3 cuando el color de la mezcla cambió a azul, lo que significa una disolución saturada de O_3 . Después de hacer pasar un flujo de Ar, se añadió PPh_3 (764 mg, 2,91 mmol) en pequeñas porciones y, después de 5 min con agitación, se añadió una disolución saturada de NH_4Cl (15 ml) y se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (2x30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente a presión reducida para proporcionar un producto en bruto.

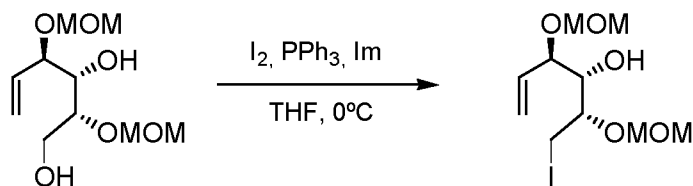
A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (3,47 mg, 9,72 mmol) en THF (10 ml) a $0^\circ C$ se le añadió disolución de *n*-BuLi 2,5 M en hexano (3,4 ml, 8,5 mmol) y se continuó la agitación durante 1 h. Se añadió una disolución de producto en bruto previo en THF (5 ml) y se agitó la mezcla durante 4 h, luego se extinguió con una disolución saturada acuosa de NH_4Cl (10 ml) y se extrajo el producto con EtOAc (3x15 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo-hexano (5%) para dar el compuesto **3** (646 mg, 80%) como un aceite incoloro, Rf: 0,37 (20% de EtOAc/hexano). IR (ATR, cm^{-1}): 3442, 2960, 2931, 2858, 1474, 1070, 826, 652. ¹H-RMN ($CDCl_3$, δ): 6,01 (1H, m, H-2), 5,37 (2H, m, H-1), 4,68 (2H, m, CH_2 -MOM), 4,35 (1H, d, $J=6,9$ Hz, H-3), 4,14 (1H, m), 3,96 (2H, m), 3,83 (1H, m), 3,44 (3H, s, CH_3 -MOM), 1,05 (9H, s, CH_3 -^tBu), 1,00 (9H, s, CH_3 -^tBu) ppm. ¹³C-RMN ($CDCl_3$, δ): 134,0 (CH-2), 118,5 (CH_2 -1), 95,1 (CH_2 -MOM), 79,6 (CH), 78,6 (CH), 68,2 (CH_2 -6), 67,1 (CH), 55,9 (CH_3 -MOM), 27,5 (CH_3 -^tBu), 27,0 (CH_3 -^tBu), 22,8 (C-^tBu), 20,2 (C-^tBu) ppm. EM (ESI) [m/z , (%): 271,17 ($M^+ - OMOM$, 100), 355,19 ($M^+ + Na$, 9). EMAR (ESI): 355,1911 calculado para $C_{16}H_{32}NaO_5Si$; hallado 355,1906.

Síntesis de (4*S*,5*R*)-2,2-di-*tert*-butil-5-(metoximetoxi)-4-((*R*)-1-(metoximetoxi)alil)-1,3,2-dioxasilinano (4)

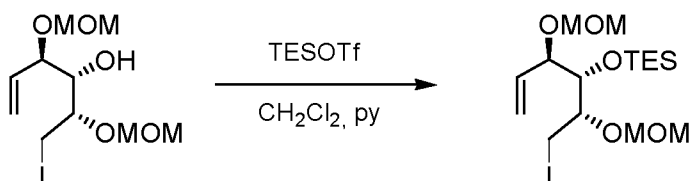
Se añadió gota a gota DIPEA (1,6 ml, 9,2 mmol) a una disolución de **3** (613 mg, 1,84 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) enfriada hasta 0°C y se agitó la mezcla durante 10 min. Luego se añadió clorometil metil éter (0,7 ml, 9,2 mmol) y se continuó la agitación durante 16 h, permitiendo gradualmente que la mezcla alcanzara temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con H₂O (15 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con H₂O (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna con acetato de etilo-hexano (5%) para dar el compuesto **4** (681 mg, 99%) como un aceite incoloro, Rf. 0,40 (10% de EtOAc/hexano). IR (ATR, cm⁻¹): 2958, 2931, 2857, 1473, 1142, 1045, 826. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 6,02 (1H, m, H-2), 5,30 (2H, m, H-1), 4,75 (2H, d, *J*=20,1/6,7 Hz, CH₂-MOM), 4,62 (2H, d, *J*=20,7/6,7 Hz, CH₂-MOM), 4,21 (2H, m, H-3), 3,88 (3H, m), 3,39 (3H, s, CH₃-MOM), 3,37 (3H, s, CH₃-MOM), 1,04 (9H, s, CH₃-^{*t*}Bu), 1,03 (9H, s, CH₃-^{*t*}Bu) ppm. ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 135,9 (CH-2), 118,2 (CH₂-1), 97,2 (CH₂-MOM), 94,4 (CH₂-MOM), 79,9 (CH), 77,7 (CH), 73,5 (CH), 66,9 (CH₂-6), 55,8 (CH₃-MOM), 55,7 (CH₃-MOM), 27,5 (CH₃-^{*t*}Bu), 26,9 (CH₃-^{*t*}Bu), 22,7 (C-^{*t*}Bu), 20,5 (C-^{*t*}Bu) ppm. EM (ESI) [*m/z*, (%): 253,16 (100), 338,34 (30), 399,21 (M⁺+Na, 85). EMAR (ESI): 399,2173 calculado para C₁₈H₃₆NaO₆Si; hallado 399,2161.

Síntesis de (2*R*,3*S*,4*R*)-2,4-bis(metoximetoxi)hex-5-en-1,3-diol (5)

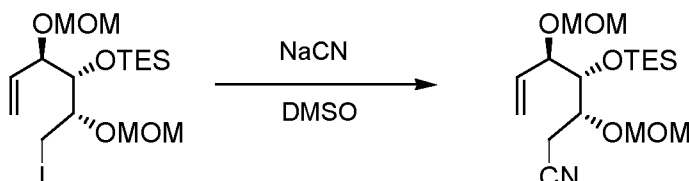
A una disolución de **4** (1,25 g, 3,32 mmol) en THF (6 ml) se le añadió una disolución 1,0 M de TBAF (9,96 ml, 9,96 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 16 h en las mismas condiciones. Se evaporó el disolvente y se sometió a cromatografía el residuo sobre gel de sílice usando acetato de etilo-hexano (80%) como eluyente, proporcionando el compuesto **5** (776 mg, 99%) como un aceite incoloro, Rf. 0,78 (50% de EtOAc/hexano). IR (ATR, cm⁻¹): 3436, 2950, 2924, 2853, 1143, 1028, 918. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 5,83 (1H, m, H-2), 5,33 (2H, m, H-1), 4,73 (3H, m, CH₂-MOM), 4,59 (1H, m, CH₂-MOM), 4,21 (1H, m), 3,81 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,43 (3H, s, CH₃-MOM), 3,39 (3H, s, CH₃-MOM), 3,24 (1H, s, OH), 2,92 (1H, s, OH) ppm. ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 134,8 (CH-2), 119,6 (CH₂-1), 97,1 (CH₂-MOM), 94,2 (CH₂-MOM), 80,4 (CH), 77,0 (CH), 74,1 (CH), 62,8 (CH₂-6), 56,0 (CH₃-MOM), 55,9 (CH₃-MOM) ppm. EM (ESI) [*m/z*, (%): 143,07 (60), 237,13 (M⁺+1, 10), 259,11 (M⁺+Na, 100). EMAR (ESI): 237,1333 calculado para C₁₀H₂₁O₆; hallado 237,1333.

Síntesis de (5*S*,6*S*,7*R*)-5-(yodometil)-7-vinil-2,4,8,10-tetraoxaundecan-6-ol (6)

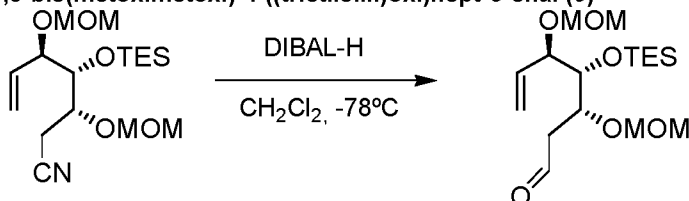
A una disolución de diol **5** (364 mg, 1,54 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente se le añadieron secuencialmente PPh₃ (605 mg, 2,31 mmol) e imidazol (314 mg, 4,62 mmol). Después de enfriar la mezcla hasta 0°C, se le añadió I₂ (545 mg, 2,15 mmol) y se continuó la agitación durante 5 h. Se extinguió la reacción con una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo el producto con EtOAc (3x20 ml). Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa al 10% de Na₂S₂O₃ (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo-hexano (30%) como eluyente, proporcionando el compuesto **6** (465 mg, 87%) como un aceite incoloro, Rf. 0,55 (50% de EtOAc/hexano). IR (ATR, cm⁻¹): 3451, 2923, 2853, 1464, 1050, 1028, 919. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 5,88 (1H, m, H-2), 5,35 (2H, m, H-1), 4,74 (3H, m, CH₂-MOM), 4,60 (1H, m, CH₂-MOM), 4,28 (1H, m), 3,59 (2H, m), 3,47 (3H, s, CH₃-MOM), 3,40 (3H, s, CH₃-MOM), 3,34 (1H, m), 2,51 (1H, s, OH) ppm. ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 134,8 (CH-2), 119,5 (CH₂-1), 97,0 (CH₂-MOM), 94,3 (CH₂-MOM), 76,3 (CH), 76,2 (CH), 75,3 (CH), 56,7 (CH₃-MOM), 56,1 (CH₃-MOM), 10,2 (CH₂-6) ppm. EM (ESI) [*m/z*, (%): 369,0169 (M⁺+Na, 100). EMAR (ESI): 369,0169 calculado para C₁₀H₁₉IO₅; hallado 369,0165.

Síntesis de (5*R*,6*S*)-8,8-dietil-6-((*S*)-2-yodo-1-(metoximetoxi)etil)-5-vinil-2,4,7-trioxa-8-siladecano (7)

A una disolución de compuesto **6** (1,31 g, 3,8 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se le añadieron piridina (3,1 ml g, 38 mmol) y TESOTf (1,72 ml, 7,6 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Después de ese tiempo, se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo el producto con EtOAc (2x20 ml). Se lavó la fase orgánica con Cu₂SO₄ (2x10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna con acetato de etilo-hexano (5%) para dar el compuesto **7** (1,73 g, 99%) como un aceite incoloro, Rf: 0,55 (10% de EtOAc/hexano). IR (ATR, cm⁻¹): 2953, 2877, 1458, 1143, 1033, 921, 742. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 5,82 (1H, m, H-2), 5,33 (2H, m, H-1), 4,69 (4H, m, CH₂-MOM), 4,11 (1H, m), 3,90 (1H, m), 3,69 (1H, m), 3,52 (1H, m), 3,48 (3H, s, CH₃-MOM), 3,38 (3H, s, CH₃-MOM), 3,31 (1H, m), 0,97 (9H, m, CH₃-TES), 0,70 (4H, m, CH₂-TES), 0,53 (2H, m, CH₂-TES) ppm. ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 135,2 (CH-2), 118,7 (CH₂-1), 96,8 (CH₂-MOM), 94,6 (CH₂-MOM), 78,5 (CH), 78,4 (CH), 76,9 (CH), 56,7 (CH₃-MOM), 55,8 (CH₃-MOM), 8,8 (CH₂-6), 6,9 (CH₃-TES), 6,8 (CH₃-TES), 6,4 (CH₂-TES), 5,3 (CH₂-TES) ppm. EM (ESI) [m/z, (%): 337,04 (42), 483,10 (M⁺+Na, 100). EMAR (ESI): 483,1034 calculado para C₁₆H₃₃INO₅Si; hallado 483,1019.

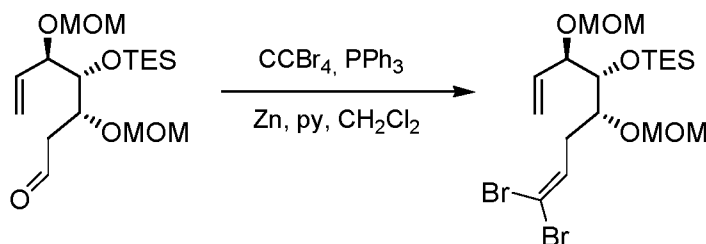
15 Síntesis de (3*R*,4*R*,5*R*)-3,5-bis(metoximetoxi)-4-((trietilsilil)oxi)hept-6-enonitrilo (8)

A una disolución de **7** (150 mg, 0,32 mmol) en DMSO (2 ml) se le añadió NaCN (32 mg, 0,64 mmol). Se agitó la mezcla a ta durante 14 h. Se extinguió la reacción con H₂O (6 ml), se extrajo con EtOAc (10 ml) y se lavó la fase orgánica con H₂O (2x10 ml) y salmuera (2x10 ml). Después de secar con Na₂SO₄ y la evaporación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna con acetato de etilo-hexano (10%) para dar el compuesto **8** (76 mg, 64%) como un aceite incoloro, Rf: 0,50 (10% de EtOAc/hexano). IR (ATR, cm⁻¹): 2853, 2878, 2251, 1150, 1100, 1003, 919, 740. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 5,76 (1H, m, H-2), 5,32 (2H, m, H-1), 4,66 (4H, m, CH₂-MOM), 3,98 (3H, m), 3,45 (3H, s, CH₃-MOM), 3,36 (3H, s, CH₃-MOM), 2,67 (2H, m, CH₂-6), 0,97 (9H, m, CH₃-TES), 0,66 (6H, m, CH₂-TES) ppm. ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 134,4 (CH-2), 119,0 (CH₂-1), 118,7 (C-7), 95,9 (CH₂-MOM), 94,5 (CH₂-MOM), 78,1 (CH), 75,4 (CH), 73,7 (CH), 56,2 (CH₃-MOM), 55,7 (CH₃-MOM), 19,9 (CH₂-6), 6,8 (CH₃-TES), 4,9 (CH₂-TES) ppm. EM (ESI) [m/z, (%): 360,22 (M⁺+1, 48), 474,30 (100). EMAR (ESI): 360,2200 calculado para C₁₇H₃₄NO₅Si; hallado 360,2193.

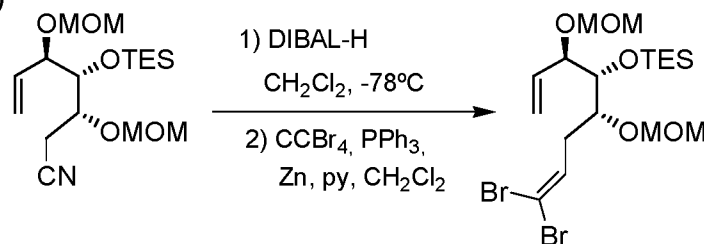
Síntesis de (3*R*,4*R*,5*R*)-3,5-bis(metoximetoxi)-4-((trietilsilil)oxi)hept-6-enal (9)

A una disolución de **8** (123 mg, 0,34 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) enfriada hasta -78°C se le añadió una disolución 1 M de DIBAL-H en hexano (0,38 ml, 0,38 mmol) y se agitó durante 20 min. Sobre la disolución se añadieron algunas gotas de MeOH (5 ml) y una disolución saturada de NH₄Cl (1 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2x10 ml). Después de secar con Na₂SO₄ y la evaporación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna con acetato de etilo-hexano (8%) para dar el compuesto **9** (103 mg, 83%) como un aceite incoloro, Rf: 0,52 (20% de EtOAc/hexano). IR (ATR, cm⁻¹): 2953, 2878, 1726, 1150, 1099, 1029, 741. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 9,80 (1H, s, H-7), 5,77 (1H, m, H-2), 5,31 (2H, m, H-1), 4,67 (4H, m, CH₂-MOM), 4,22 (1H, m), 3,98 (2H, m), 3,37 (3H, s, CH₃-MOM), 3,34 (3H, s, CH₃-MOM), 2,64 (2H, m, CH₂-6), 0,97 (9H, t, J=7,9 Hz, CH₃-TES), 0,65 (6H, q, J=7,9 Hz, CH₂-TES) ppm. ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 201,6 (CH-7), 134,6 (CH-2), 118,8 (CH₂-1), 95,7 (CH₂-MOM), 94,5 (CH₂-MOM), 78,6 (CH), 76,3 (CH), 73,6 (CH), 55,8 (CH₃-MOM), 55,6 (CH₃-MOM), 44,8 (CH₂-6), 6,8 (CH₃-TES), 5,0 (CH₂-TES) ppm. EM (ESI) [m/z, (%): 385,20 (M⁺+Na, 100). EMAR (ESI): 385,2017 calculado para C₁₇H₃₄NaO₆Si; hallado 385,2006.

Síntesis de siladecano (10)

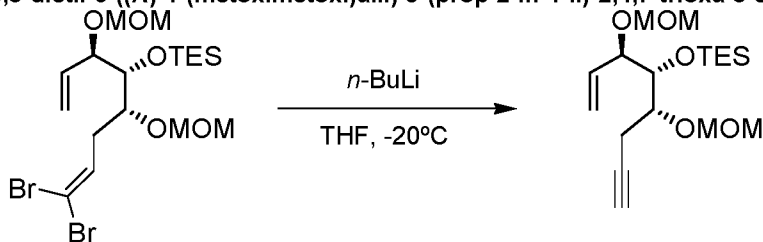
(5*R*,6*R*)-6-((*R*)-4,4-dibromo-1-(metoximetoxi)but-3-en-1-il)-8,8-dietil-5-vinil-2,4,7-trioxa-8-

A una suspensión de Zn (78 mg, 1,2 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadieron secuencialmente CBr₄ (398 mg, 1,2 mmol) y PPh₃ (317 mg, 1,2 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 h a ta. Después de eso, se añadieron el compuesto **9** (87 mg, 0,24 mmol) y piridina (195 µl, 2,4 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) y se mantuvo la mezcla en las mismas condiciones durante 2 h. Se añadió Et₂O (15 ml) y se concentró la suspensión. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna con acetato de etilo-hexano (10%) para dar el compuesto **10** (97 mg, 78%) como un aceite incoloro, Rf: 0,75 (20% de EtOAc/hexano). IR (ATR, cm⁻¹): 2953, 2878, 1726, 1150, 1099, 1029, 741. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 6,56 (1H, t, J=7,1 Hz, H-7), 5,77 (1H, m, H-2), 5,33 (2H, m, H-1), 4,70 (2H, dd, J=6,8/5,2 Hz, CH₂-MOM), 4,61 (1H, d, J=6,8 Hz, CH₂-MOM), 4,58 (1H, d, J=6,8 Hz, CH₂-MOM), 3,98 (1H, m), 3,88 (1H, m), 3,75 (1H), 3,41 (3H, s, CH₃-MOM), 3,39 (3H, s, CH₃-MOM), 2,40 (2H, m, CH₂-6), 1,00 (9H, t, J=7,9 Hz, CH₃-TES), 0,68 (6H, q, J=7,9 Hz, CH₂-TES) ppm. ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 136,7 (CH-7), 134,7 (CH-2), 119,0 (CH₂-1), 95,3 (CH₂-MOM), 94,5 (CH₂-MOM), 89,1 (C-8), 78,8 (CH), 76,3 (CH), 75,9 (CH), 55,8 (CH₃-MOM), 55,6 (CH₃-MOM), 33,8 (CH₂-6), 6,9 (CH₃-TES), 5,1 (CH₂-TES) ppm. EM (ESI) [m/z, (%): 539,04 (M⁺+Na, 50), 541,04 (M⁺+Na, 100), 543,03 (M⁺+Na, 50). EMAR (ESI): 541,0415 calculado para C₁₈H₃₄Br₂NaO₅Si; hallado 541,0398.

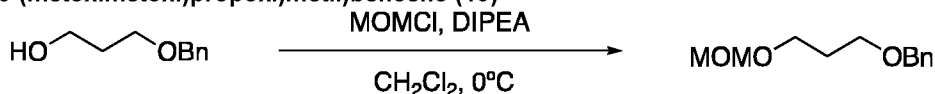
Síntesis (en dos etapas) de (5*R*,6*R*)-6-((*R*)-4,4-dibromo-1-(metoximetoxi)but-3-en-1-il)-8,8-dietil-5-vinil-2,4,7-trioxa-8-siladecano (10)

A una disolución de **8** (500 mg, 1,39 mmol) en CH₂Cl₂ (12 ml) enfriada hasta -78°C se le añadió una disolución 1 M de DIBAL-H en hexano (1,53 ml, 1,53 mmol) y se agitó durante 7 min. Sobre la disolución se añadió gota a gota MeOH (10 ml) y una disolución saturada de NH₄Cl (5 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2x10 ml). Después de secar con Na₂SO₄, se concentró el disolvente.

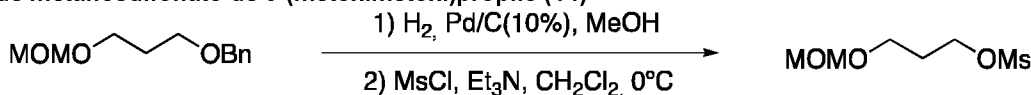
A una suspensión de Zn (454 mg, 6,95 mmol) en CH₂Cl₂ (18 ml) se le añadieron secuencialmente CBr₄ (2,3 g, 6,95 mmol) y PPh₃ (1,8 g, 6,95 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 h a ta. Después de eso, se añadieron el producto en bruto previo y piridina (1,11 ml, 13,9 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y se mantuvo la mezcla en las mismas condiciones durante 2 h. Se añadió Et₂O (40 ml) y se concentró la suspensión. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna con acetato de etilo-hexano (10%) para dar el compuesto **10** (502 mg, 70%).

Síntesis de (5*R*,6*R*)-8,8-dietil-6-((*R*)-1-(metoximetoxi)alil)-5-(prop-2-in-1-il)-2,4,7-trioxa-8-siladecano (11)

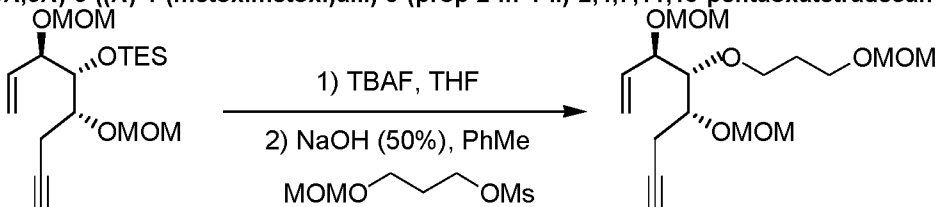
A una disolución de compuesto **10** (151 mg, 0,29 mmol) en THF (5 ml) a -78°C se le añadió gota a gota *n*-BuLi 2,5 M en hexano (174 µl, 0,43 mmol) y se dejó agitando la mezcla a esta temperatura durante 10 min hasta obtener un color marrón. Después de ese tiempo, se añadió una disolución saturada acuosa de NH₄Cl (5 ml) y se extrajo el producto con EtOAc (3x10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo que se sometió a cromatografía con acetato de etilo-hexano (3%) para dar el compuesto **11** (101 mg, 99%) como un aceite incoloro, Rf: 0,52 (10% de EtOAc/hexano). IR (ATR, cm⁻¹): 3310, 2952, 2877, 1441, 1030, 919, 740. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 5,83 (1H, m, H-2), 5,33 (2H, m, H-1), 4,76 (2H, d, J=1,3 Hz, CH₂-MOM), 4,66 (2H, m, CH₂-MOM), 4,11 (1H, m), 3,91 (2H, m), 3,45 (3H, s, CH₃-MOM), 3,39 (3H, s, CH₃-MOM), 2,57 (2H, m, CH₂-6), 1,99 (1H, s, H-8), 1,00 (9H, m, CH₃-TES), 0,66 (6H, m, CH₂-TES) ppm. ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 135,3 (CH-2), 118,8 (CH₂-1), 96,3 (CH₂-MOM), 94,6 (CH₂-MOM), 82,3 (C-7), 78,5 (CH), 76,4 (CH), 76,0 (CH), 69,6 (CH-8), 55,9 (CH₃-MOM), 55,7 (CH₃-MOM), 20,8 (CH₂-6), 6,9 (CH₃-TES), 5,1 (CH₂-TES) ppm. EM (ESI) [m/z, (%): 381,20 (M⁺+Na, 100). EMAR (ESI): 381,2068 calculado para C₁₈H₃₄NaO₅Si; hallado 381,2059.

Síntesis de ((3-(metoximetoxi)propoxi)metil)benceno (13)

A una disolución de alcohol **12** (5 g, 30 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) y enfriada hasta 0°C , se le añadió gota a gota DIPEA (10,5 ml, 60 mmol) y se agitó la mezcla durante 10 min. Luego se añadió clorometil metil éter (4,6 ml, 60 mmol) y se continuó la agitación durante 2 h, permitiendo gradualmente que la mezcla alcanzara ta. Se extinguió la reacción con H_2O (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió a cromatografía el residuo sobre gel de sílice usando EtOAc/hexano (10%) como eluyente, proporcionando **13** (6,04 g, 96%) como un aceite incoloro; Rf: 0,76 (20% de EtOAc/hexano). IR (ATR, cm^{-1}): 2928, 2875, 1453, 1102, 1038, 918, 735, 696. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 7,37 (5H, m, Ph), 4,64 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-Bn}$), 4,54 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-MOM}$), 3,68 (2H, t, $J=6,4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-1/3}$), 3,62 (2H, t, $J=6,3$ Hz, $\text{CH}_2\text{-1/3}$), 3,38 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-MOM}$), 1,95 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-2}$) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 138,6 (C-Ph), 128,4 (CH-Ph), 127,6 (CH-Ph), 96,5 ($\text{CH}_2\text{-MOM}$), 73,0 ($\text{CH}_2\text{-Bn}$), 67,3 ($\text{CH}_2\text{-1/3}$), 64,8 ($\text{CH}_2\text{-1/3}$), 55,1 ($\text{CH}_3\text{-MOM}$), 30,2 ($\text{CH}_2\text{-2}$) ppm. EM (ESI) [m/z , (%): 179,10 (100), 211,13 ($[\text{M}+1]^+$, 27), 233,11 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 63). EMAR (ESI): 211,1329 calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_3$ y hallado 211,1328.

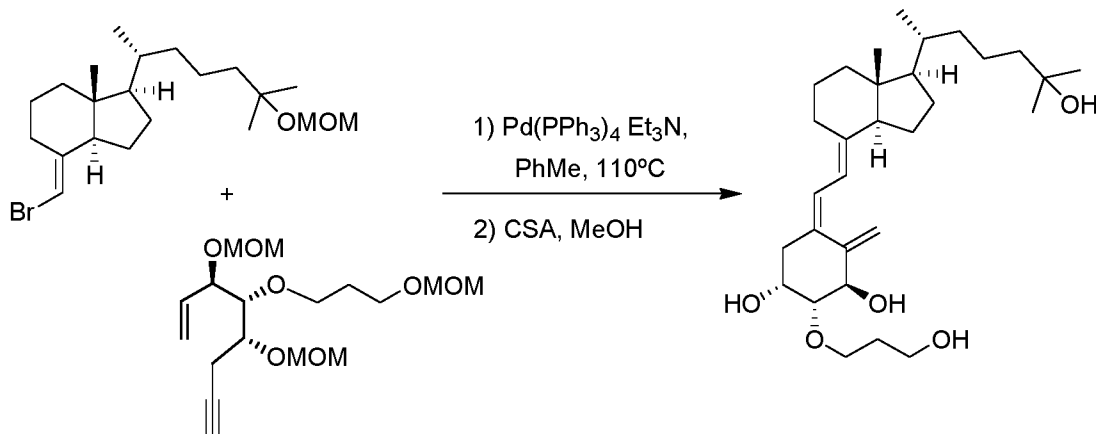
Síntesis de metanosulfonato de 3-(metoximetoxi)propilo (14)

A una disolución de compuesto **13** (6,04 g, 28,7 mmol) en MeOH (40 ml) se le añadió una cantidad catalítica de Pd/C (10%) y se agitó la suspensión durante 24 h a temperatura ambiente bajo H_2 . Luego se filtró la mezcla a través de Celite y se sometió a evaporación rotativa el filtrado para proporcionar un residuo. A una disolución del residuo previo en CH_2Cl_2 (40 ml) a 0°C se le añadieron Et_3N (12,0 ml, 86,1 mmol), un cantidad catalítica de DMAP y MsCl (6,7 ml, 86,1 mmol). Después de agitar la mezcla a esta temperatura durante 3 h, se añadió H_2O (20 ml) y se extrajo el producto con CH_2Cl_2 (3x15 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar un residuo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc/hexano (35%) como eluyente, proporcionando mesilato **14** (5,67 g, 99%) como un aceite incoloro; Rf: 0,52 (50% de EtOAc/hexano). IR (ATR, cm^{-1}): 3556, 2937, 2886, 1347, 1169, 1040, 942. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 4,50 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-MOM}$), 4,23 (2H, t, $J=6,3$ Hz, $\text{CH}_2\text{-1}$), 3,52 (2H, t, $J=6,0$ Hz, $\text{CH}_2\text{-3}$), 3,24 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-MOM}$), 2,92 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Ms}$), 1,91 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-2}$) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 96,4 ($\text{CH}_2\text{-MOM}$), 67,3 ($\text{CH}_2\text{-1}$), 63,0 ($\text{CH}_2\text{-3}$), 55,1 ($\text{CH}_3\text{-MOM}$), 36,9 ($\text{CH}_3\text{-Ms}$), 29,3 ($\text{CH}_2\text{-2}$) ppm. EM (ESI) [m/z , (%): 155,04 (100), 167,04 (60), ($[\text{M}+1]^+$, 10). EMAR (ESI): 199,0635 calculado para $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{O}_5\text{S}$ y hallado 199,0638.

Síntesis de (5R,6R)-6-((R)-1-(metoximetoxi)alil)-5-(prop-2-in-1-il)-2,4,7,11,13-pentaoxatetradecano (15)

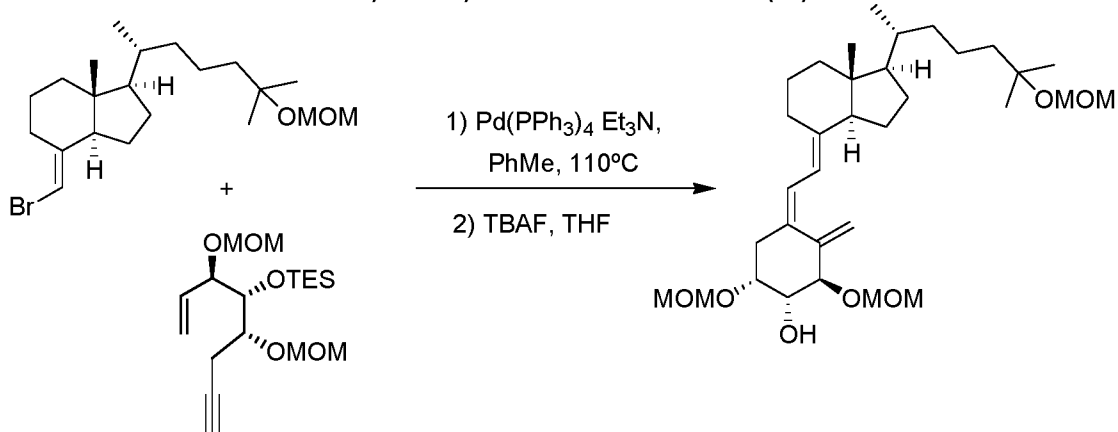
A un matraz con compuesto **11** (0,45 g, 1,26 mmol) se le añadió una disolución de TBAF 1,0 M en THF (3,76 ml, 3,76 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 h. Luego se añadieron a la mezcla el mesilato **14** (1,25 g, 6,30 mmol) en PhMe (20 ml) y una disolución acuosa de NaOH al 50% (10 ml) y se agitó vigorosamente durante 6 días a ta. Después de ese tiempo, se extrajo el producto con EtOAc (3x20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc/hexano (20%) como eluyente, proporcionando el compuesto **15** (0,44 g, 90%) como un líquido incoloro; Rf: 0,50 (30% de EtOAc/hexano). IR (ATR, cm^{-1}): 3273, 2925, 2889, 1151, 1102, 1034, 918. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 5,89 (1H, m, H-2), 5,32 (2H, m, H-1), 4,74 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-MOM}$), 4,62 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-MOM}$), 4,25 (1H, m, H-4), 3,88 (1H, m), 3,82 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,62 (2H, m), 3,52 (1H, m), 3,45 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-MOM}$), 3,39 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-MOM}$), 3,36 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-MOM}$), 2,66 (2H, m, H-6), 2,02 (1H, m, H-8), 1,90 (2H, m, H-10) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 135,7 (CH-2), 118,7 (CH-1), 97,0 ($\text{CH}_2\text{-MOM}$), 96,5 ($\text{CH}_2\text{-MOM}$), 94,5 ($\text{CH}_2\text{-MOM}$), 82,7 (CH-4), 81,6 (C-7), 77,4 (CH), 76,2 (CH), 70,5 (CH₂), 70,1 (CH-8), 64,9 (CH₂), 56,0 ($\text{CH}_3\text{-MOM}$), 55,9 ($\text{CH}_3\text{-MOM}$), 55,2 ($\text{CH}_2\text{-MOM}$), 30,5 ($\text{CH}_2\text{-10}$), 21,2 ($\text{CH}_2\text{-6}$) ppm. EM (ESI) [m/z , (%): 239,12 (55), 369,18 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100). EMAR (ESI): 369,1883 calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{NaO}_7$ y hallado 369,1873.

Síntesis de (1*R*,2*R*,3*R*,*Z*)-5-(2-((1*R*,3*aS*,7*aR*,*E*)-1-((*R*)-6-hidroxi-6-metilheptan-2-il)-7*a*-metiloctahidro-4*H*-inden-4-iliden)etiliden)-2-(3-hidroxiopropoxi)-4-metilenciclohexano-1,3-diol (eldecalcitol)



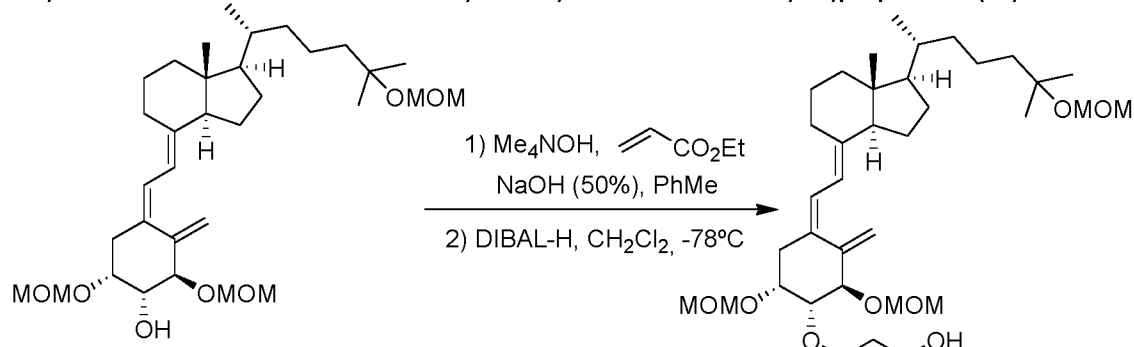
Se disolvieron el enino **15** (55 mg, 0,11 mmol) y el bromuro de vinilo **16** (69 mg, 0,17 mmol) en Et₃N/PhMe (1:1, 4 ml) y se añadió Pd(PPh₃)₄ en una cantidad catalítica. Se agitó la disolución amarilla resultante a 110°C durante 2 h. Se extinguió la mezcla de reacción con Et₂O (5 ml) y se evaporó el disolvente para proporcionar un residuo. A una disolución de este último en MeOH (4 ml) se le añadió CSA (191 mg, 0,82 mmol) y se agitó la mezcla a ta durante 3 días. Se filtró el residuo y se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna con MeOH/CH₂Cl₂ (5%) como eluyente, proporcionando el compuesto eldecalcitol (19 mg, 36%) como un aceite incoloro; Rf: 0,33 (EtOAc).
¹H-RMN (CDCl₃, δ): 6,36 (1H, dd, J=11,2/1,7 Hz, H-6), 6,05 (1H, d, J=11,2 Hz, H-7), 5,51 (1H, t, J=2,2 Hz, H-19), 5,08 (1H, t, J=2,2 Hz, H-19), 4,32 (1H, d, J=9,1 Hz, H-1), 4,27 (1H, d, J=3,3 Hz, H-3), 3,92 (2H, m, CH₂-3'), 3,72 (2H, m, CH₂-1'), 3,26 (1H, dd, J=9,0/2,8 Hz, H-2), 2,82 (1H, dd, J=12,0/4,1 Hz), 2,54 (1H, dd, J=14,5/3,9 Hz), 2,42 (1H, d, J=14,3 Hz), 1,99 (2H, m), 1,86 (3H, m), 1,67 (2H, m, CH₂-2'), 1,43 (8H, m), 1,28 (4H, m), 1,22 (6H, s, CH₃-26/27), 0,94 (3H, d, J=6,4 Hz, CH₃-21), 0,87 (m, 1H), 0,55 (3H, s, CH₃-18) ppm. ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 144,3 (C-10), 142,9 (C-8), 132,3 (C-5), 124,8 (CH-6), 117,2 (CH-7), 111,8 (CH₂-19), 85,4 (CH-2), 71,4 (CH-1), 71,2 (C-25), 68,2 (CH₂-1'), 66,5 (CH-3), 61,9 (CH₂-3'), 56,5 (CH), 56,4 (CH), 45,9 (C-13), 44,4 (CH₂), 40,5 (CH₂), 36,4 (CH₂), 36,1 (CH-20), 34,0 (CH₂), 31,8 (CH₂-2'), 29,3 (CH₃-26/27), 29,2 (CH₃-26/27), 29,1 (CH₂), 27,7 (CH₂), 23,7 (CH₂), 22,3 (CH₂), 20,8 (CH₂), 18,8 (CH₃-21), 11,9 (CH₃-18) ppm.

Síntesis de (1*R*,2*R*,6*R*,*Z*)-2,6-bis(metoximetoxi)-4-(2-((1*R*,3*aS*,7*aR*,*E*)-1-((*R*)-6-(metoximetoxi)-6-metilheptan-2-il)-7*a*-metiloctahidro-4*H*-inden-4-iliden)etiliden)-3-metilenciclohexano-1-ol (17**)**



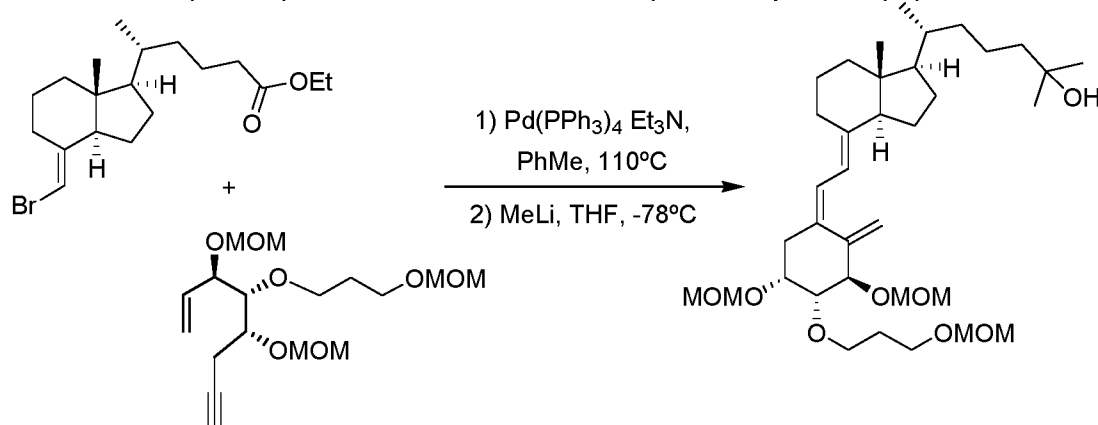
Se disolvieron el enino **11** (137 mg, 0,38 mmol) y el bromuro de vinilo **16** (230 mg, 0,57 mmol) en Et₃N/PhMe (1:1, 12 ml) y se añadió Pd(PPh₃)₄ en una cantidad catalítica. Se agitó la disolución amarilla resultante a 110°C durante 3 h. Se extinguió la mezcla de reacción con Et₂O (5 ml) y se evaporó el disolvente para proporcionar un residuo que se llevó a THF (4 ml). Luego se añadió una disolución de TBAF 1,0 M en THF (1,14 ml, 1,14 mmol) y se agitó la mezcla durante 20 h. Después de la evaporación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna con EtOAc/hexano (37%) como eluyente, proporcionando el alcohol **17** (103 mg, 32%) como un aceite incoloro; Rf: 0,23 (30% de EtOAc/hexano). ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 6,36 (1H, d, J=11,3 Hz, H-6), 6,01 (1H, d, J=11,3 Hz, H-7), 5,44 (1H, s, H-19), 5,20 (1H, d, J=2,2 Hz, H-19), 4,74 (6H, m, CH₂-MOM), 4,22 (1H, d, J=6,2 Hz, H-1), 4,06 (1H, dt, J=7,7/3,5 Hz, H-2), 3,90 (1H, dd, J=6,3/2,9 Hz, H-3), 3,42 (6H, s, CH₃-MOM), 3,37 (3H, s, CH₃-MOM), 2,82 (1H, m), 2,61 (1H, dd, J=13,7/8,2 Hz), 2,43 (1H, dd, J=13,6/4,1 Hz), 2,00 (2H, m), 1,88 (1H, dt, J=9,9/5,2 Hz), 1,68 (8H, m), 1,45 (6H, m), 1,22 (6H, s, CH₃-26/27), 1,05 (1H, m), 0,93 (3H, d, J=6,2 Hz, CH₃-21), 0,52 (3H, s, CH₃-18) ppm. ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 143,1 (C-10), 141,6 (C-8), 132,5 (C-5), 124,3 (CH-6), 117,1 (CH-7), 113,0 (CH₂-19), 95,9 (CH₂-MOM), 94,8 (CH₂-MOM), 91,0 (CH₂-MOM), 79,6 (CH-2), 76,4 (C-25), 75,7 (CH-1), 73,2 (CH-3), 56,5 (CH), 56,3 (CH), 55,7 (CH₃-MOM), 55,7 (CH₃-MOM), 55,1 (CH₃-MOM), 45,9 (C-13), 42,2 (CH₂), 40,5 (CH₂), 38,0 (CH₂), 36,4 (CH₂), 36,1 (CH-20), 29,1 (CH₂), 27,7 (CH₂), 26,5 (CH₃-26/27), 26,4 (CH₃-26/27), 23,6 (CH₂), 22,2 (CH₂), 20,5 (CH₂), 18,8 (CH₃-21), 11,9 (CH₃-18) ppm.

Síntesis de 3-(((1R,2R,6R,Z)-2,6-bis(metoximetoxi)-4-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-6-(metoximetoxi)-6-metilheptan-2-il)-7a-metiloctahidro-4H-inden-4-iliden)etiliden)-3-metilenciclohexil)oxi)propan-1-ol (18)



Se agitó vigorosamente una mezcla de alcohol **17** (97 mg, 0,17 mmol), acrilato de etilo (0,37 ml, 3,43 mmol), Me₄NOH (25% en H₂O, 20 μ l) y NaOH (50% en H₂O, 1 ml) en PhMe (2,5 ml) a ta durante 27 h. Después de ese tiempo, se añadió H₂O (3 ml) y se extrajo el producto con CH₂Cl₂ (3x10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas, se filtraron y evaporaron para dar un residuo. A una disolución del residuo previo en CH₂Cl₂ (1 ml) a -78°C se le añadió una disolución de DIBAL-H 1,0 M en hexano (0,15 ml, 0,15 mmol) y se agitó la mezcla durante 6 h. Después de ese tiempo, se añadieron CH₂Cl₂ (3 ml) y una disolución saturada de NH₄Cl (0,3 ml). Luego, se añadieron Na₂SO₄ y gel de sílice y se agitó la mezcla durante 20 min. Se concentró la disolución para proporcionar un residuo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc/hexano (60%) como eluyente, proporcionando el alcohol **18** (25 mg, 23%) como un aceite incoloro; Rf: 0,12 (30% de EtOAc/hexano). ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 6,37 (1H, d, J=11,3 Hz, H-6), 6,02 (1H, d, J=11,2 Hz, H-7), 5,37 (1H, s, H-19), 5,22 (1H, s, H-19), 4,73 (2H, m, CH₂-MOM), 4,71 (4H, s, CH₂-MOM), 4,57 (1H, d, J=9,2 Hz, H-1), 4,29 (1H, d, J=3,5 Hz, H-3), 3,95 (2H, m, CH₂-3'), 3,80 (2H, m, CH₂-1'), 3,45 (1H, d, J=9,1 Hz, H-2), 3,43 (3H, s, CH₃-MOM), 3,40 (3H, s, CH₃-MOM), 3,39 (3H, s, CH₃-MOM), 3,03 (1H, d, J=12,0 Hz), 2,82 (1H, dd, J=14,7/4,0 Hz), 2,63 (1H, d, J=14,3 Hz), 2,00 (2H, m), 1,85 (3H, m), 1,70 (4H, m), 1,41 (6H, m), 1,27 (4H, m), 1,24 (6H, s, CH₃-26/27), 0,93 (3H, d, J=6,3 Hz, CH₃-21), 0,87 (m, 1H), 0,54 (3H, s, CH₃-18) ppm. ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 143,1 (C-10), 141,2 (C-8), 132,4 (C-5), 124,5 (CH-6), 118,9 (CH₂-19), 117,0 (CH-7), 95,5 (CH₂-MOM), 93,9 (CH₂-MOM), 91,0 (CH₂-MOM), 80,5 (CH-2), 77,2 (CH-1), 76,4 (C-25), 74,2 (CH-3), 70,4 (CH₂-1'), 62,1 (CH₂-3'), 56,5 (CH), 56,3 (CH), 55,7 (CH₃-MOM), 55,6 (CH₃-MOM), 55,1 (CH₂-MOM), 45,9 (C-13), 42,2 (CH₂), 40,5 (CH₂), 38,0 (CH₂), 36,4 (CH₂), 36,1 (CH-20), 32,0 (CH₂-2'), 29,0 (CH₂), 27,7 (CH₂), 26,5 (CH₃-26/27), 26,4 (CH₃-26/27), 23,5 (CH₂), 22,2 (CH₂), 20,5 (CH₂), 18,8 (CH₃-21), 14,2 (CH₃-18) ppm.

Síntesis de (R)-6-(((1R,3aS,7aR,E)-4-((Z)-2-(((3R,4R,5R)-3,5-bis(metoximetoxi)-4-(3-(metoximetoxi)propoxi)-2-metilenciclohexiliden)etiliden)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-il)-2-metilheptan-2-ol (20)

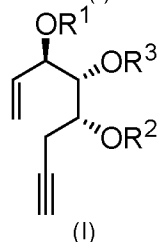


Se disolvieron el enino **15** (47 mg, 0,13 mmol) y el bromuro de vinilo **19** (95 mg, 0,25 mmol) en Et₃N/PhMe (1:1, 4 ml) y se añadió Pd(PPh₃)₄ en una cantidad catalítica. Se agitó la disolución amarilla resultante a 110°C durante 2 h. Se extinguió la mezcla de reacción con Et₂O (5 ml) y se evaporó el disolvente para proporcionar un residuo. A una disolución del residuo previo en THF (3 ml) a -78°C se le añadió una disolución de MeLi·LiBr 1,6 M en Et₂O (0,17 ml, 0,27 mmol) y se agitó la mezcla durante 3 h. Se añadió H₂O (5 ml) y se extrajo el producto con CH₂Cl₂ (3x10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc/hexano (35%) como eluyente, proporcionando el alcohol **20** (39 mg, 47%) como un líquido incoloro; Rf: 0,43 (50% de EtOAc/hexano).

35

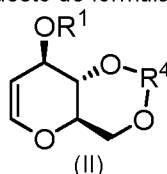
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)



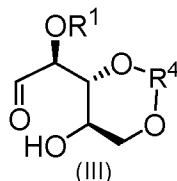
- 5 o un solvato del mismo, en la que R¹, R² y R³ representan independientemente un grupo protector de hidroxilo, en la que R³ es ortogonal a R¹ y R², que comprende:

- 10 (a) ruptura oxidativa del doble enlace de un compuesto de fórmula (II) o un solvato del mismo

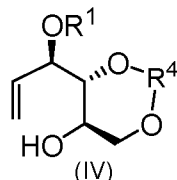


en la que R⁴ es un grupo protector de diol que es ortogonal a R¹; para proporcionar un compuesto de fórmula (III) o un solvato del mismo

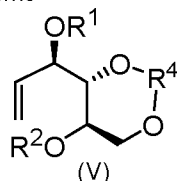
- 15 (b) vinilación del aldehído de un compuesto de fórmula (III), o un solvato del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (IV) o un solvato del mismo



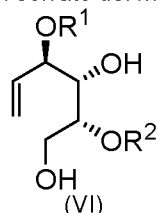
- 20 (c) protección del grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula (IV), o un solvato del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (V) o un solvato del mismo

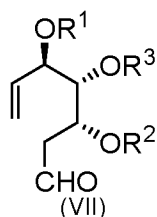


- 25 (d) desprotección del grupo protector de diol de un compuesto de fórmula (V), o un solvato del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (VI) o un solvato del mismo



- 30 (e) conversión del grupo hidroxilo primario en el aldehído homólogo y protección del hidroxilo secundario de un compuesto de fórmula (VI), o un solvato del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (VII) o un solvato del mismo



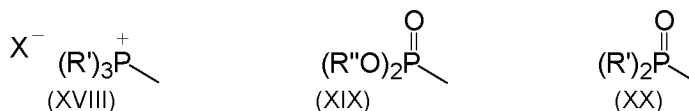


y

(f) reacción de Corey-Fuchs de un compuesto de fórmula (VII), o un solvato del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (I) o un solvato del mismo.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa (a) se lleva a cabo mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula (II), o un solvato del mismo, con ozono seguido de ruptura del ozónido resultante, preferiblemente mediante el tratamiento con tri(alquilo C₁-C₆)fosfinas, tri(aril C₆-C₁₀)fosfinas, sulfuros de di(alquilo C₁-C₆), tiourea o Zn/ácido acético; más preferiblemente mediante el tratamiento con trifenilfosfina, trimetilfosfina, tributilfosfina, sulfuro de dimetilo, tiourea o Zn/ácido acético.

3. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que la etapa (b) se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III), o un solvato del mismo, con un compuesto de fórmula (XVIII), (XIX) o (XX)



en las que

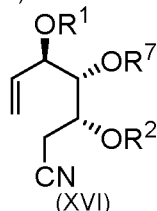
X es halógeno, preferiblemente Br;

cada R' se selecciona de arilo C₆-C₁₀, preferiblemente fenilo; y

cada R'' se selecciona de alquilo C₁-C₆ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), preferiblemente metilo o etilo,

en presencia de una base, preferiblemente una base seleccionada de bases de organolitio, hidruros de metales alcalinos y alcoholatos de metales alcalinos; más preferiblemente seleccionada de nBuLi, tBuLi, sBuLi, MeLi, PhLi, HMDSLi, LDA, NaH, NaOtBu, KOtBu, NaOMe y NaOEt.

4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la etapa (e) comprende la conversión del grupo hidroxilo primario en el nitrilo homólogo, y opcionalmente la protección del grupo hidroxilo secundario, para proporcionar un compuesto de fórmula (XVI) o un solvato del mismo



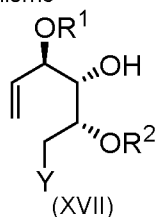
en la que

R¹ y R² representan independientemente un grupo protector de hidroxilo, y

R⁷ se selecciona de hidrógeno y un grupo protegido de hidroxilo, siempre que cuando R⁷ sea un grupo protector de hidroxilo, sea ortogonal a R¹ y R²;

y la reducción del grupo nitrilo de un compuesto de fórmula (XVI), o un solvato del mismo, y opcionalmente la protección del grupo hidroxilo secundario para proporcionar el aldehído (VII), o un solvato del mismo.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la etapa (e) comprende la conversión del grupo hidroxilo primario de un compuesto de fórmula (VI), o un solvato del mismo, en un grupo saliente para proporcionar un compuesto de fórmula (XVII) o un solvato del mismo



en la que Y es un grupo saliente;

conversión del grupo saliente en nitrilo, reducción del grupo nitrilo y protección del grupo hidroxilo secundario antes de la conversión del grupo saliente en nitrilo o antes de la reducción del nitrilo o después de la reducción del grupo nitrilo para proporcionar el aldehído (VII), o un solvato del mismo.

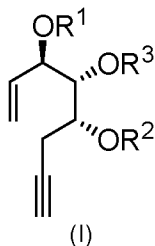
6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5, en el que la reducción del grupo nitrilo a aldehído se lleva a cabo en presencia de un hidruro metálico, preferiblemente DIBAL, LiAlH₄, LiAlH(OEt)₃, LiAlH(OMe)₃, LiAlH(OtBu)₃ o NaBH₄.

7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la etapa (f) comprende tratar un compuesto de fórmula (VII), o una sal o un solvato del mismo, con CBr₄ en presencia de PPh₃, seguido de tratamiento con una base, preferiblemente una base seleccionada de nBuLi, tBuLi, sBuLi, MeLi, PhLi, HMDSLi y LDA.

8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende convertir el compuesto de fórmula (I), o un solvato del mismo, en eldecalcitol, o una sal o un solvato del mismo.

9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además:

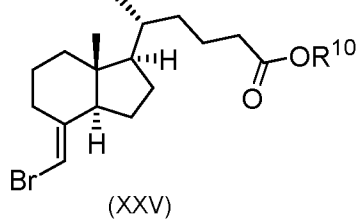
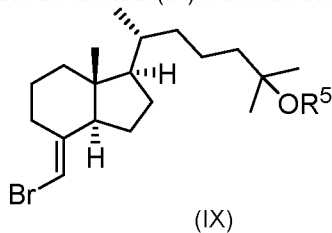
(g) reacción de un compuesto de fórmula (I)



o un solvato del mismo, en la que

R¹, R² y R³ representan independientemente un grupo protector de hidroxilo, en la que R³ es ortogonal a R¹ y R²;

con un compuesto de fórmula (IX) o con un compuesto de fórmula (XXV), o un solvato de los mismos

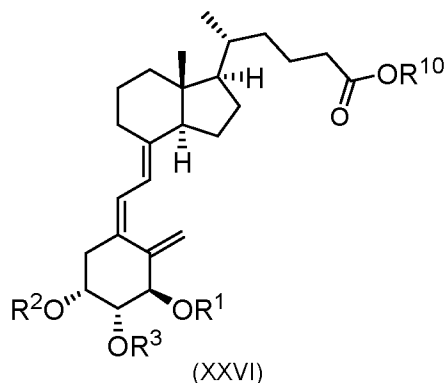
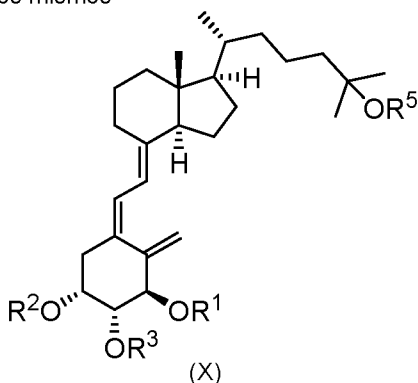


en las que

R⁵ se selecciona de hidrógeno y grupo protector de hidroxilo,

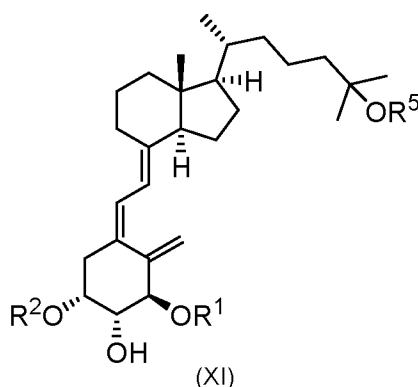
R¹⁰ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆),

para proporcionar un compuesto de fórmula (X) o un compuesto de fórmula (XXVI), respectivamente, o un solvato de los mismos

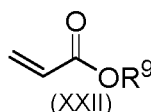
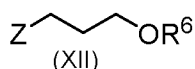


(h) cuando se obtiene un compuesto de fórmula (XXVI) o un solvato del mismo, reacción de un compuesto de fórmula (XXVI) con MeLi y opcionalmente protección del grupo hidroxilo resultante, para proporcionar un compuesto de fórmula (X) o un solvato del mismo,

(i) desprotección del grupo protector de hidroxilo en la posición 2 en el compuesto de fórmula (X), o un solvato del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (XI) o un solvato del mismo



(j) reacción de un compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (XII) o con un compuesto de fórmula (XXII)

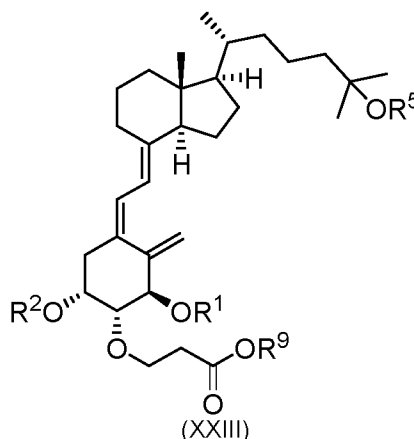
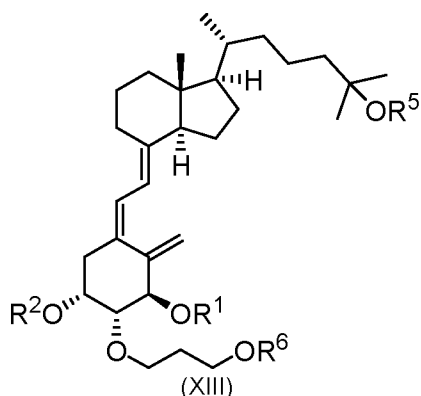


en las que

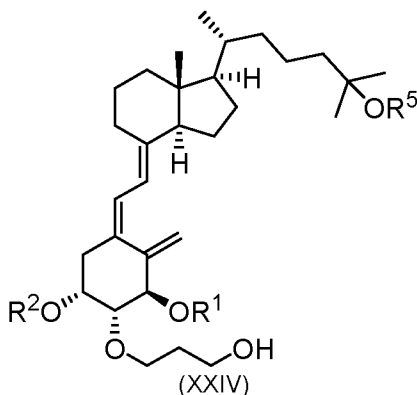
Z es un grupo saliente,

R⁶ se selecciona de hidrógeno y grupo protector de hidroxilo, y

R⁹ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), para proporcionar un compuesto de fórmula (XIII) o un compuesto de fórmula (XXIII), respectivamente, o un solvato de los mismos



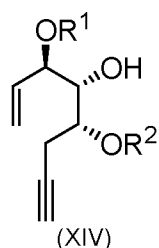
(k) cuando se obtiene un compuesto de fórmula (XXIII) o un solvato del mismo, reducción del grupo éster de un compuesto de fórmula (XXIII), o un solvato del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (XXIV) o un solvato del mismo



(l) desprotección de los grupos protectores de hidroxilo en el compuesto de fórmula (XIII) o (XXIV), o un solvato del mismo, para proporcionar eldecalcitol, o una sal o un solvato del mismo.

10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además:

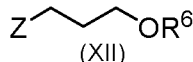
(g') desprotección del grupo protector de sililo en un compuesto de fórmula (I), o un solvato del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (XIV)



o un solvato del mismo, en la que

R¹ y R² representan independientemente un grupo protector de hidroxilo;

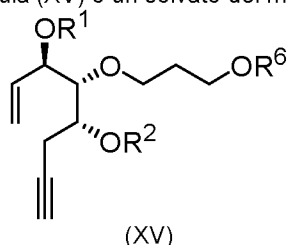
5 (h') reacción de un compuesto de fórmula (XIV), o un solvato del mismo, con un compuesto de fórmula (XII)



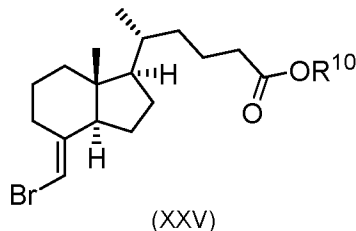
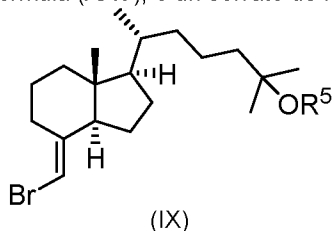
en la que

Z es un grupo saliente, y

10 R⁶ se selecciona de hidrógeno y grupo protector de hidroxilo, para proporcionar un compuesto de fórmula (XV) o un solvato del mismo



15 (i') reacción de un compuesto de fórmula (XV), o un solvato del mismo, con un compuesto de fórmula (IX) o con un compuesto de fórmula (XXV), o un solvato de los mismos

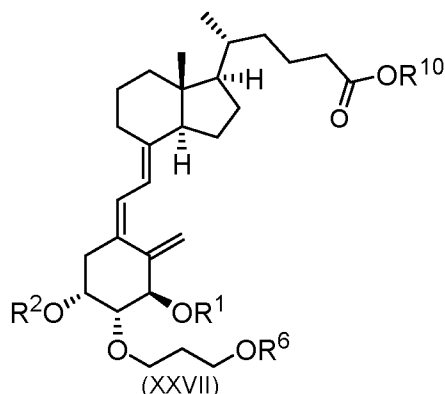
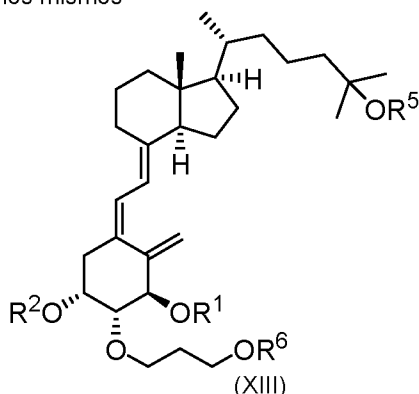


en las que

R⁵ se selecciona de hidrógeno y grupo protector de hidroxilo,

20 R¹⁰ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆),

para proporcionar un compuesto de fórmula (XIII) o un compuesto de fórmula (XXVII), respectivamente, o un solvato de los mismos



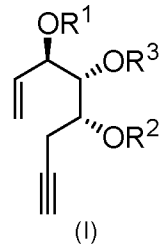
25 (j) cuando se obtiene un compuesto de fórmula (XXVII) o un solvato del mismo, reacción de un compuesto de fórmula (XXVII) con MeLi y opcionalmente protección del grupo hidroxilo resultante, para proporcionar un compuesto de fórmula (XIII) o un solvato del mismo,

(k') desprotección de los grupos protectores de hidroxilo en el compuesto de fórmula (XIII), o un solvato del mismo, para proporcionar eldecalcitol, o una sal o un solvato del mismo.

30

11. Procedimiento para la preparación de eldecalcitol, o una sal o un solvato del mismo, que comprende:

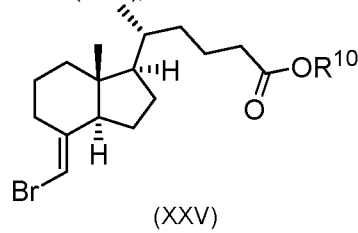
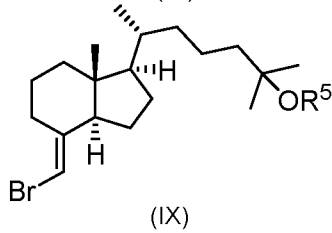
(A) reacción de un compuesto de fórmula (I)



o un solvato del mismo, en la que

R¹, R² y R³ representan independientemente un grupo protector de hidroxilo, en la que R³ es ortogonal a R¹ y R²;

con un compuesto de fórmula (IX) o con un compuesto de fórmula (XXV), o un solvato de los mismos

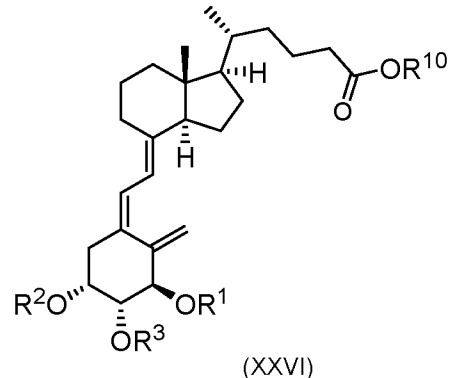
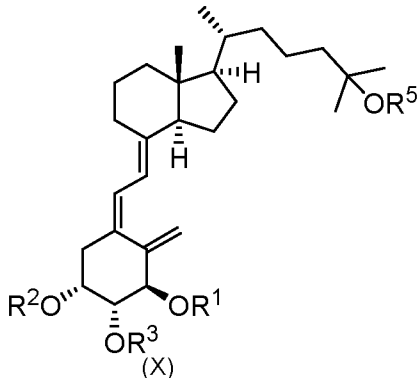


en las que

R⁵ se selecciona de hidrógeno y grupo protector de hidroxilo,

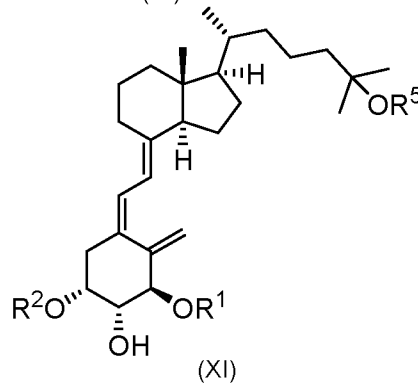
R¹⁰ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆),

para proporcionar un compuesto de fórmula (X) o un compuesto de fórmula (XXVI), respectivamente, o un solvato de los mismos

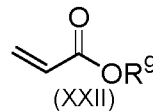
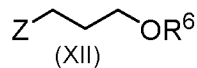


(B) cuando se obtiene un compuesto de fórmula (XXVI) o un solvato del mismo, reacción de un compuesto de fórmula (XXVI) con MeLi y opcionalmente protección del grupo hidroxilo resultante, para proporcionar un compuesto de fórmula (X) o un solvato del mismo,

(C) desprotección del grupo protector de hidroxilo en la posición 2 en el compuesto de fórmula (X), o un solvato del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (XI) o un solvato del mismo



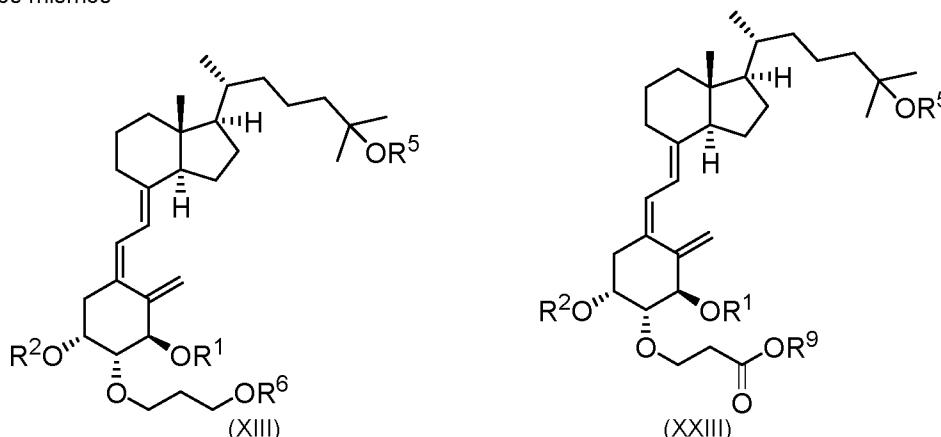
(D) reacción de un compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (XII) o con un compuesto de fórmula (XXII)



en las que

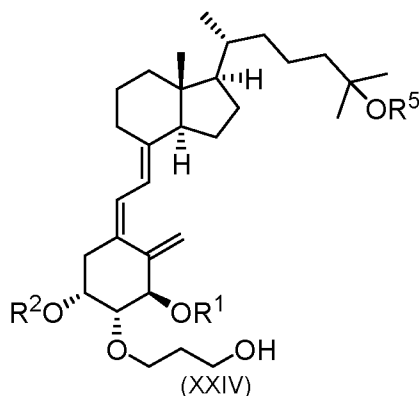
Z es un grupo saliente,

R⁶ se selecciona de hidrógeno y grupo protector de hidroxilo, y
 R⁹ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆),
 para proporcionar un compuesto de fórmula (XIII) o un compuesto de fórmula (XXIII), respectivamente, o un
 solvato de los mismos



5

(E) cuando se obtiene un compuesto de fórmula (XXIII) o un solvato del mismo, reducción del grupo éster de un
 compuesto de fórmula (XXIII), o un solvato del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (XXIV) o un
 solvato del mismo

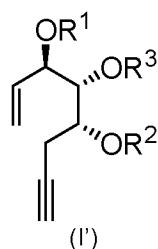


10

y
 (F) desprotección de los grupos protectores de hidroxilo en el compuesto de fórmula (XIII) o en el compuesto de
 fórmula (XXIV), o un solvato de los mismos, para proporcionar eldecalcitol, o una sal o un solvato del mismo.

15

12. Compuesto de fórmula (I')



o un solvato del mismo, en la que

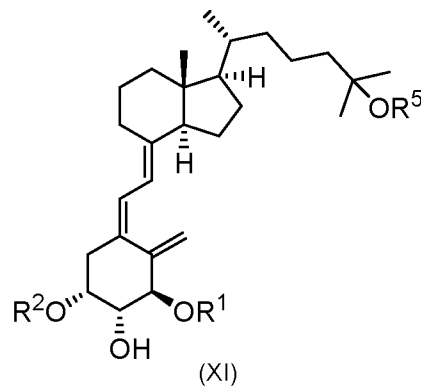
20

R¹ y R² representan independientemente un grupo seleccionado de:

- alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆),
 - -CH₂-OR^a, en la que R^a se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆),
 - -COR^b, en la que R^b se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), y
 - -COOR^c, en la que R^c se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆); y
- R³ es un grupo protector de hidroxilo ortogonal a R¹ y R².

25

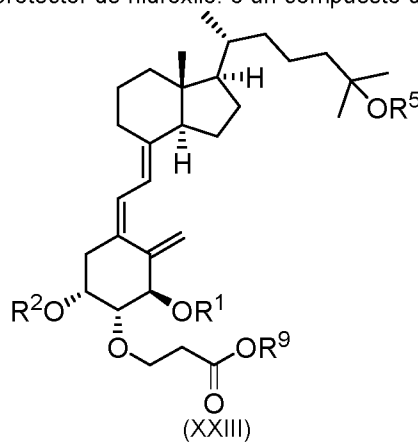
13. Un compuesto seleccionado de un compuesto de fórmula (XI)



o un solvato del mismo, en la que

R¹ y R² representan independientemente un grupo protector de hidroxilo; y

5 R⁵ se selecciona de hidrógeno y grupo protector de hidroxilo. o un compuesto de fórmula (XXIII)



o un solvato del mismo, en la que

R¹ y R² representan independientemente un grupo protector de hidroxilo;

10 R⁵ se selecciona de hidrógeno y grupo protector de hidroxilo, y

R⁹ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆).

14. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 13, en el que R¹ y R² se seleccionan independientemente de:

15 - alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆),
 - -CH₂-OR^a, en la que R^a se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆),

20 - -COR^b, en la que R^b se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), y

- -COOR^c, en la que R^c se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆); y
 preferiblemente R¹ y R² se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆); más preferiblemente de alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆); incluso más preferiblemente son MOM.

15. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y 14 o compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 12 y 14, en el que R³ representa -SiR³₃, en la que cada R³ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), alcoxi C₁-C₆ y halógeno; preferiblemente de alquilo C₁-C₆; más preferiblemente de alquilo C₁-C₃.

30