

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 380 477**

(21) Número de solicitud: 201001305

(51) Int. Cl.:
C07C 49/513 (2006.01)
A61K 31/122 (2006.01)

(12)

SOLICITUD DE PATENTE

A1

(22) Fecha de presentación: **13.10.2010**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **14.05.2012**

(43) Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
14.05.2012

(71) Solicitante/s: **Universidad de Vigo**
Campus Universitario Lagoas Marcosende
36310 Vigo, Pontevedra, ES

(72) Inventor/es: **Fall Diop, Yagamare;**
Gómez Pacios, Generosa;
Pérez Vázquez, Manuel;
Gándara Barreiro, Zoila;
Pérez-García, Xenxo;
Sene, Massene;
Fall, El Hadji Alioune;
Gaye, Mohamed Lamine;
Diouf, Ousmane y
Covelo Rodríguez, Berta

(74) Agente/Representante:
No consta

(54) Título: **Procedimiento de obtención de la “25-hidroxiketona de Windaus” que comprende la reacción de Julia-Kocienski.**

(57) Resumen:

Procedimiento de obtención de la “25-hidroxiketona de Windaus” que comprende la reacción de Julia-Kocienski. La Vitamina D2, o ergocalciferol, es un análogo de la vitamina D. Se diferencia de la Vitamina D3 por la presencia de un doble enlace trans y un grupo metilo extra en la cadena lateral. La presente invención describe un procedimiento de obtención de la 25-hidroxiketona de Grundmann-Windaus (22E,24S)-de-A,B-25-Hidroxiergost-22-en-8-ona, precursor de un extenso número de análogos de la Vitamina D2, en una ruta que aplica la reacción de Julia-Kocienski para generar el doble enlace trans y que utiliza como compuesto de partida el diol de inhoffen-Lythgoe fácilmente asequible a partir de la vitamina D2 comercial.

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de obtención de la “25-hidroxiketona de Windaus” que comprende la reacción de Julia-Kocienski.

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se ubica en el sector de la biotecnología, en concreto en el de la síntesis de proteínas y más en concreto en un nuevo procedimiento de síntesis del precursor de análogos de la Vitamina D2. Dichos análogos de la Vitamina D2 tienen aplicación en la industria farmacéutica y en la de productos alimenticios.

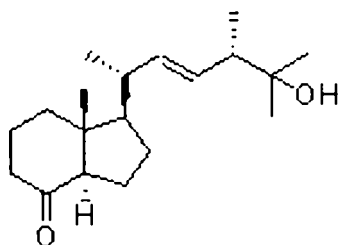
10 **Antecedentes de la invención**

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

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

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

La 25-hidroxiketona de Windaus es un precursor del que se obtienen un gran número de análogos de la Vitamina D2, y responde a la fórmula

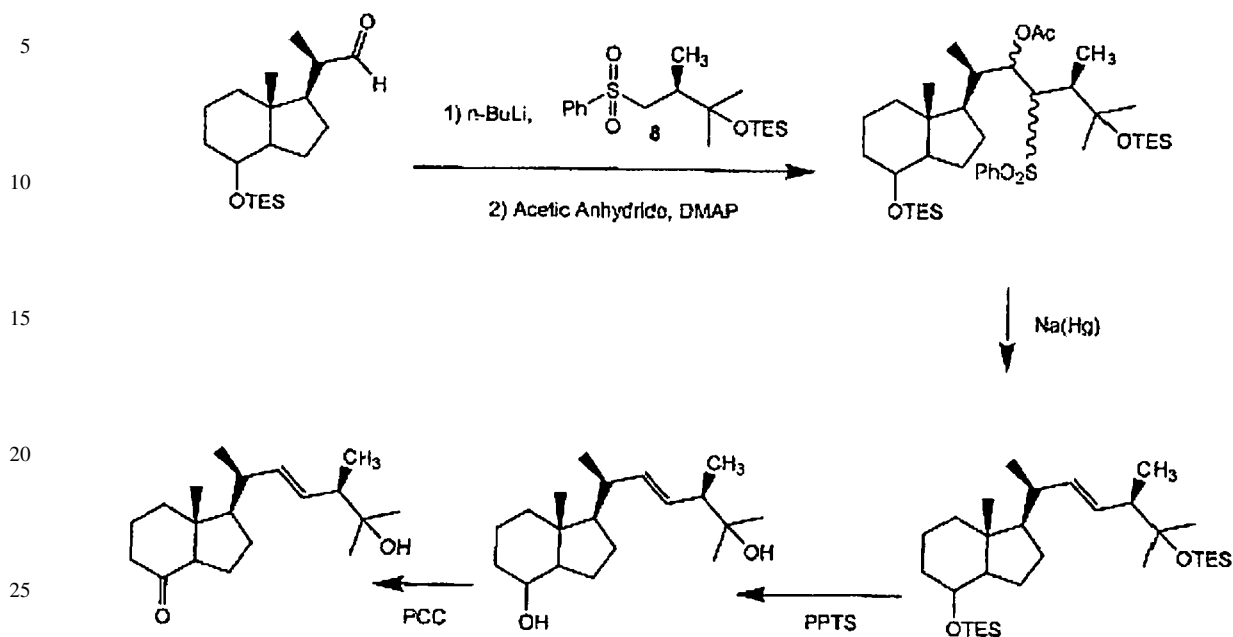


Esta estructura muestra el doble enlace C22-C23 trans como elemento distintivo de la molécula. Conseguir esta isomería trans de C22-C23 es la principal dificultad en cualquier ruta para obtención del precursor.

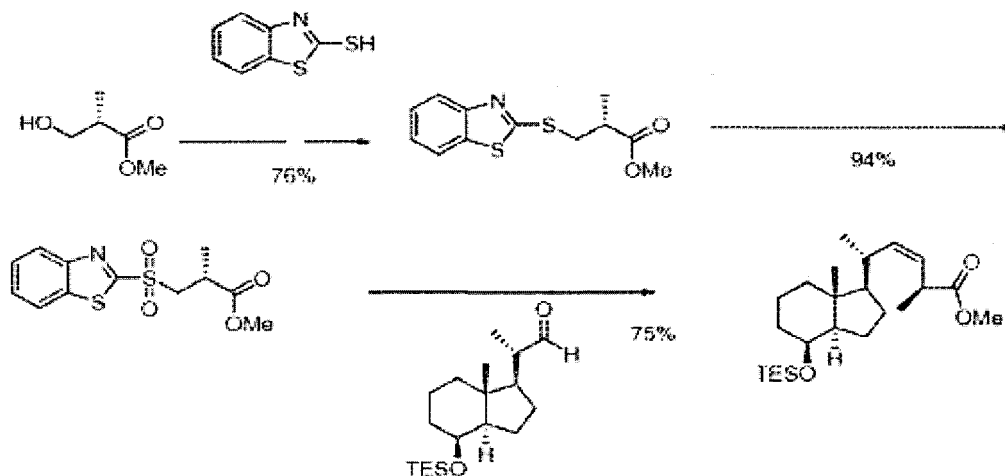
La solicitud US 200917702 divulga un procedimiento de síntesis de la 25-hidroxiketona de Windaus a partir de la Vit. D2 por dos rutas diferentes. Ambas son un procedimiento de oxidación en un soporte oxidante de tipo sílice y alúmina en presencia de un agente oxidante. No se refiere en la publicación a la utilización de la reacción de Julia-Kocienski objeto de la presente invención.

La solicitud internacional WO 2006086608 describe un procedimiento de síntesis de un derivado de una 25-dihidroxivitamina D2. Describe la reacción de Julia clásica que utiliza un amalgama de sodio y mercurio (peligroso y tóxico), y que consta de 2 etapas más que la Julia-Kocienski utilizada en la presente invención. Además el derivado descrito en la invención solicitud tiene los dos carbonos C_{20} y C_{24} epimerizados, lo cual es importante porque conduce a análogos distintos de los de nuestra invención.

El esquema de la reacción sería el siguiente:

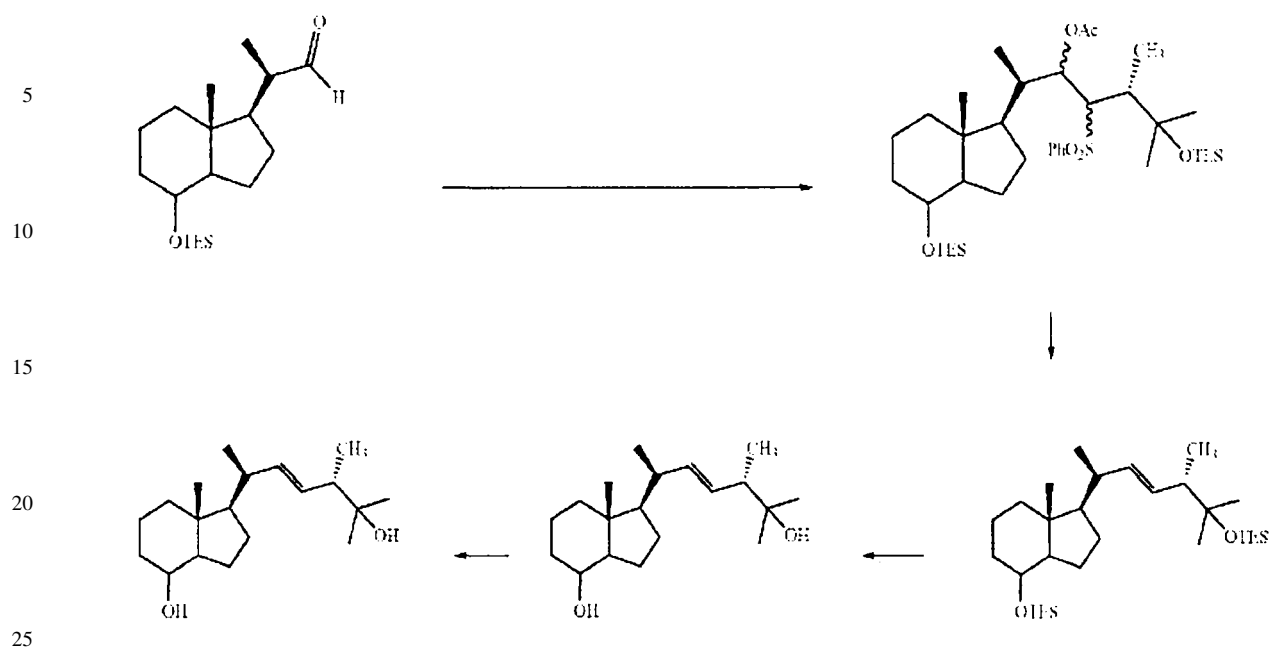


Gándara ya ha descrito dos análogos de estereoisomería cis de la Vit. D2 usando la olefinación de Julia-Kocienski (Gándara *et al.* "Stereoselective synthesis of (22Z)-25-hydroxyvitamin D2 and (22Z)-1a,25-dihydroxyvitamin D2", Tetrahedron letters 2009, 50, 4874-4877). En esta publicación, el 2-mercaptobenzotiazol reacciona con el alcohol del éster de partida bajo las mismas condiciones de reacción que la presente invención, dando lugar a la sulfona. Esta sulfona reaccionará con el aldehído produciéndose la reacción de Julia-Kocienski (J-K) dando lugar únicamente a la formación del alqueno cis, según el esquema siguiente:

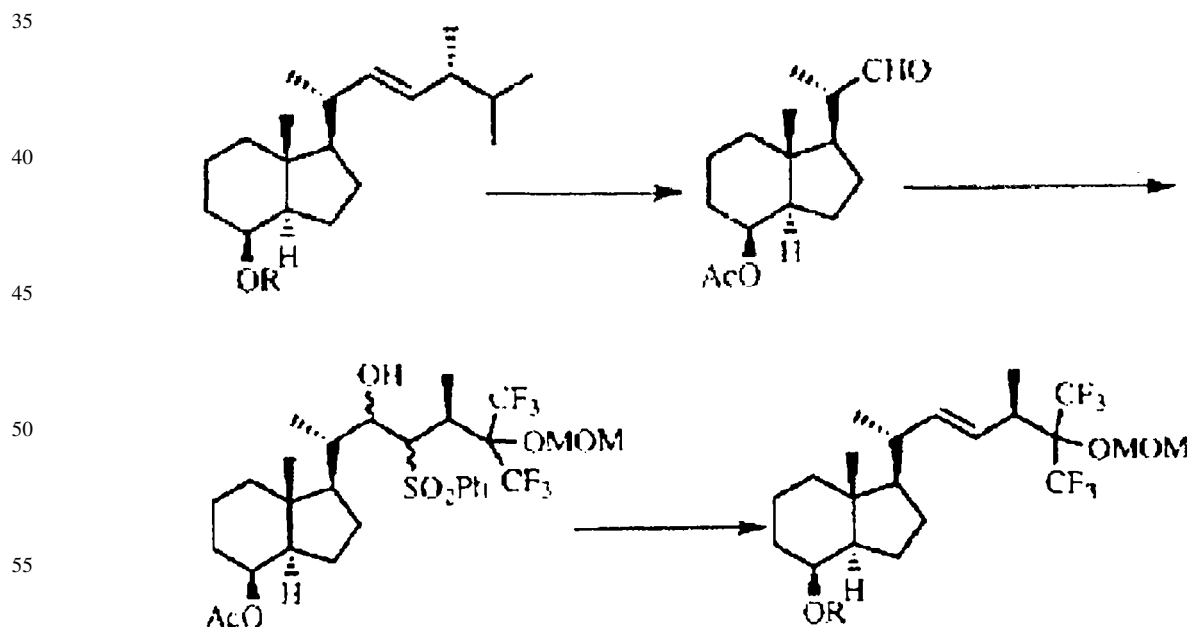


La diferencia principal con la invención, además de utilizar distintos intermedios, es que el procedimiento de la referencia sólo obtiene el isómero cis que no reviste interés como precursor de análogos de la Vitamina D2.

La solicitud US 20060183716 A divulga la reacción de la sulfona con el aldehído del biciclo CD (el ciclo C correspondiente al anillo de 6 eslabones y el ciclo D, al de 5) y posterior condensación por Julia clásica para dar lugar al isómero trans de interés.



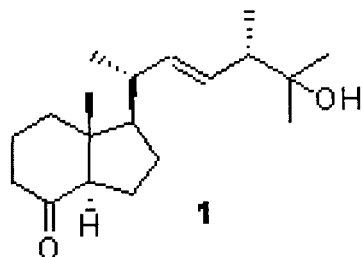
30 Iseki divulga la síntesis estereoselectiva de un compuesto trans a través de una condensación de Julia clásica (Iseki *et al.* "Preparation and biological activity of 24-Epi-26, 26, 26, 27, 27, 27-hexafluoro-1a,25-dihydroxyvitamin D2". 1995, Chem. Pharm. Bull 43(11)). El aldehído es tratado con el carbanión derivado de una sulfona en presencia de dietiliterato de bromuro de magnesio para dar lugar al alcohol. Este alcohol da lugar a la formación del doble enlace trans mediante la condensación de Julia vía acetilación y reacción con amalgama de sodio y mercurio.



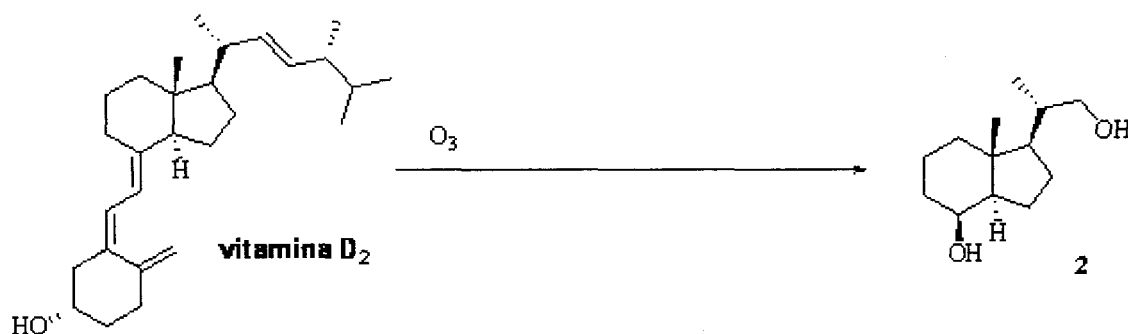
65 El problema que se plantea por tanto en la técnica es conseguir una alternativa al método de obtención de la 25-hidroxiketona de Windaus a partir de la Vitamina D2 realizado por la técnica, con más eficiencia y evitando reactivos tóxicos y peligrosos, como el amalgama de sodio y mercurio que se utiliza en la Julia clásica. La solución que propone la presente invención es una ruta que comprende la reacción de la 2-benzotiazolsulfona y del aldehído (2R)-2,3-dimetil-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-iloxi)butanal para permitir la condensación de Julia-Kocienski, evitando reactivos tóxicos, ahorrando etapas y que ofrece un alto grado de eficiencia en cuanto al rendimiento global.

Descripción de la invención

La presente invención es un procedimiento de obtención del precursor de análogos de la Vitamina D2 de fórmula 1, o de sus sales o formas activas, que comprende:

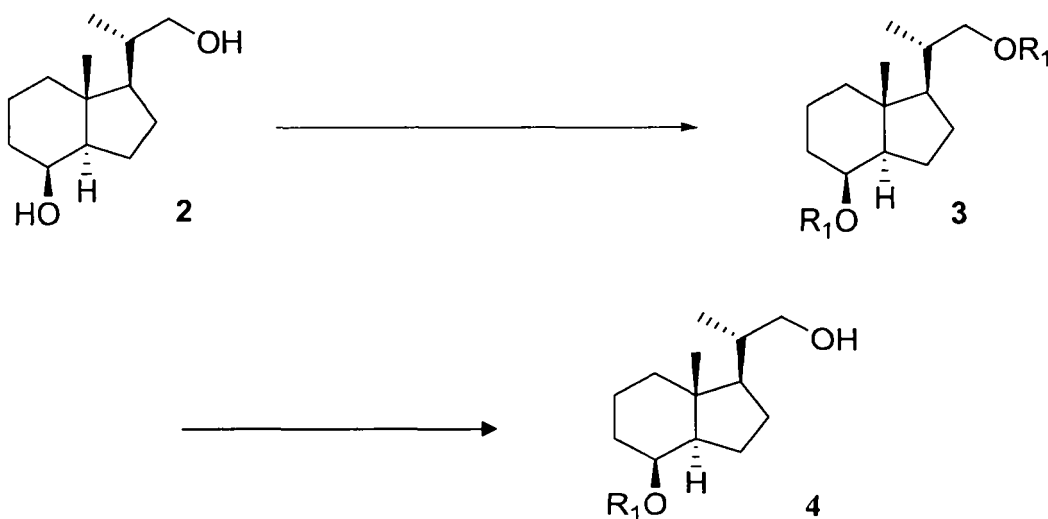


- Ozonolisis reductora de la Vitamina D2 para dar el compuesto de fórmula 2, según el esquema



En una realización preferible, esta ozonolisis se realiza en dos etapas y en presencia de $NaBH_4$ como agente reductor, y ofrece un rendimiento del 84%.

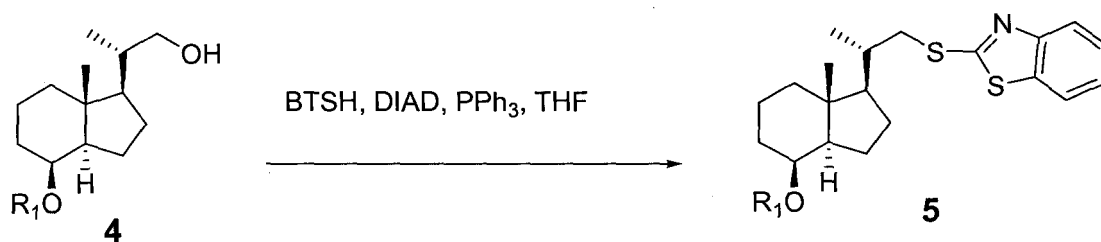
- Protección de los grupos hidroxilo, seguido de desprotección selectiva del hidroxilo alifático para dar el compuesto de fórmula 4, donde R_1 es un grupo protector de alcohol, según el esquema siguiente:



La protección de los grupos alcoholes se realiza a temperatura ambiente. En una realización preferible, la desprotección selectiva se lleva a cabo en condiciones de temperatura creciente desde 0° a Temperatura ambiente (Ta). En otra realización preferible grupo protector de alcohol R1 es terciobutildimetilsilil (TBS) o tetrahidropirano (THP).

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

- Hacer reaccionar según la reacción de Mitsunobu (Mitsunobu, O. Synthesis 1981, 1, 28) el compuesto de fórmula 4 con 2-mercaptobenzotiazol en THF, en presencia de Ph_3P y diisopropilazodicarboxilato (DIAD) para dar el compuesto de fórmula 5, según el esquema siguiente:



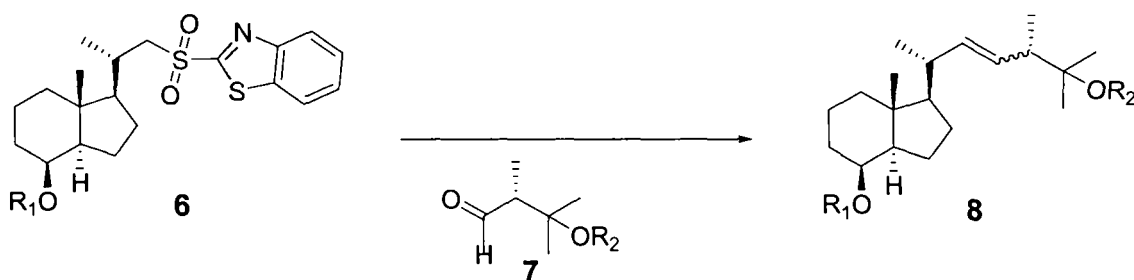
Esta reacción ofrece un rendimiento del 96%.

- Oxidar el compuesto de fórmula 5 para dar el compuesto de fórmula 6, según el esquema de reacción:



En una realización preferible esta oxidación se realiza en presencia de ácido metacloroperbenzoico (MCPBA) en condiciones de temperatura creciente desde 0°C hasta Ta, y ofrece un rendimiento del 75%.

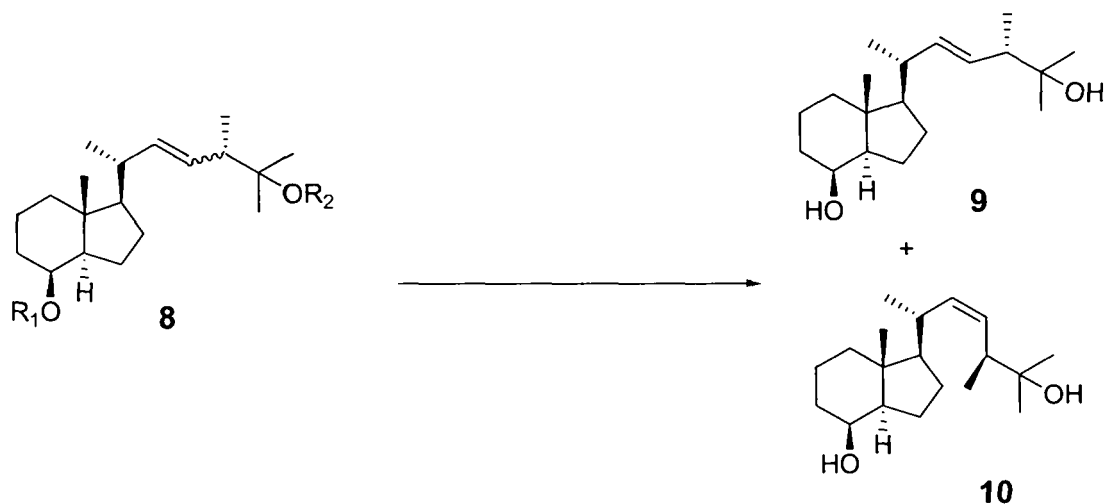
Hacer reaccionar el compuesto de fórmula 6 con el aldehído de fórmula 7 en un disolvente apolar a temperatura inferior a -70°C en medio básico para dar el compuesto de fórmula 8 y su análogo cis, donde R_2 es un grupo protector de alcohol independiente de R_1 , preferiblemente TBS o THP.



En una realización preferible de la invención, dicho medio apolar es tetrahidrofurano (THF). En otra realización preferible, dicho medio básico es hexametildisilazano de litio (LiHMDS). En otra realización preferible, la reacción se realiza en dos etapas y ofrece un rendimiento del 98%.

Esta reacción tiene lugar en THF a una temperatura inferior a -70°C durante 14 h y se utiliza LiHMDS como base para formar el anión en α a la sulfona, paso inicial de la Julia-Kocienski. Se obtiene así una mezcla de alquenos cis y trans, que en este estado son difícilmente separables por cromatografía en columna.

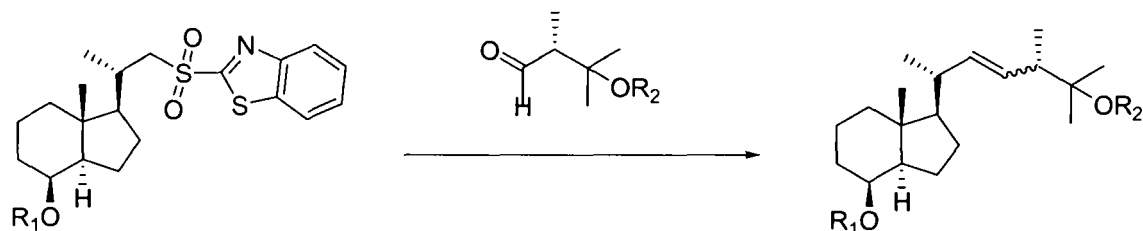
- Desprotección de los alcoholes protegidos de los compuestos resultantes del paso anterior, para dar los compuestos 9 y 10, según el esquema de reacción:



En una realización preferible de la invención la desprotección de los grupos alcohol se realiza en medio ácido, y en esta reacción es mayoritario el alqueno trans con un rendimiento del 75%.

- Separación por cromatografía del diol de configuración trans de fórmula 9, preferiblemente en cromatografía de sílica gel; y
- Oxidación de dicho diol de configuración trans de fórmula 9 para dar el compuesto de fórmula 1, preferiblemente en presencia de dicromato de piridinio (PDC) como agente oxidante.

La etapa de la reacción de Julia-Kocienski entre la 2-benzotiazolsulfona y el aldehído quiral (2R)-2,3-dimetil-3-(tetrahidro-2H-pyran-2-iloxi)butanal para obtener el doble enlace trans es la más novedosa del procedimiento. De forma que una realización preferible de la invención es un procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula 1 que comprende hacer reaccionar directamente la 2-benzotiazolsulfona y dicho aldehído quiral en un disolvente apolar, preferiblemente THF, a temperatura inferior a -70°C en medio básico, preferiblemente LiHMDS, según la reacción:

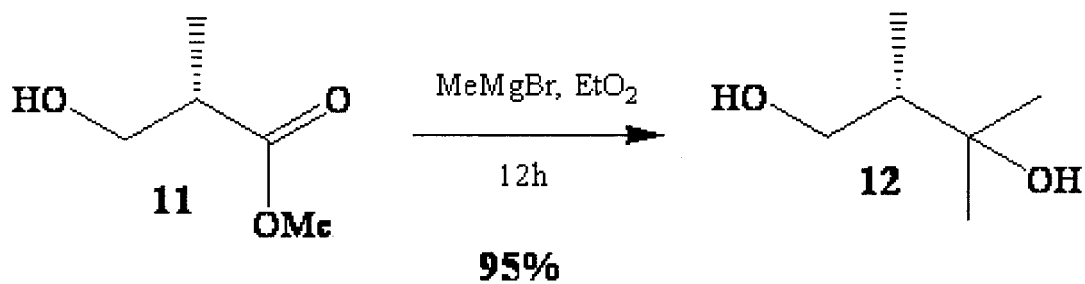
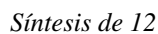


donde R1 y R2 son dos grupos protectores de alcohol independientes, preferiblemente TBS o THP; seguido de desprotección de los alcoholes protegidos preferiblemente en medio ácido; separación por cromatografía del diol resultante de configuración trans, preferiblemente cromatografía de sílica gel; y oxidación de dicho diol trans para dar el compuesto de fórmula 1, preferiblemente en presencia de PDC como agente oxidante.

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

Ejemplo 1

5 Preparación del aldehído 7 según el esquema siguiente



ES 2 380 477 A1

A una disolución de bromuro de metilmagnesio (49 mL; 148 mmol) en un matraz previamente flambeado, en atmósfera de argón y en baño de agua, se añadió (S)-metil-3-hidroxi-2-metilpropanoato 11 (5 g; 42,32 mmol) gota a gota previamente disuelto en 10 mL de Et₂O, y se dejó en agitación durante 1 h. Se añadió HCl al 10% hasta un pH = 3 y se realizó una extracción continua con éter etílico durante 24 h. Se secó la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto 12 (4,7694 g; 95%) en forma de un líquido incoloro.

R_f = 0,16 (50% AcOEt/hexano).

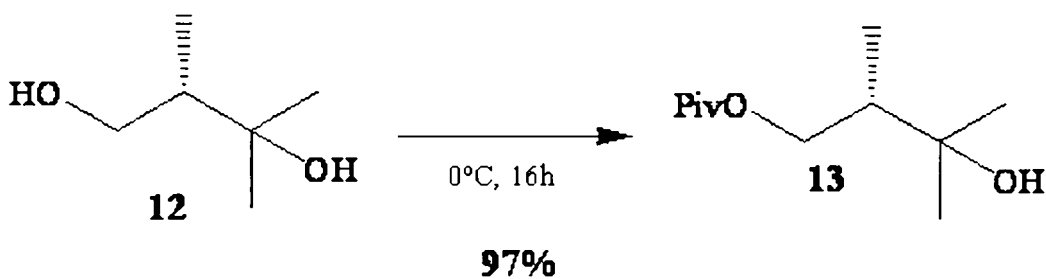
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_H 4,48 (s ancho, 1H, OH); 3,61 (m, 2H, -CH₂OH); 1,71 (m, 1H, -CHCH₃); 1,14 (s, 3H, CH₃C(OH)CH₃); 1,07 (s, 3H, CH₃C(OH)CH₃); 0,75 (d, 3H, J = 6,9 Hz, CH₃CH-).

RMN-¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ_C 74,32 (CH₃C(OH)CH₃); 65,73 (-CH₂OH); 43,73 (-CHCH₃); 29,35 (CH₃C(OH)CH₃); 23,83 (CH₃C(OH)CH₃); 12,88 (CH₃CH-).

SM (EI⁺) ([m/z], %): 103,08 ([M-OH]⁺, 59); 87,07 ([M-CH₂OH]⁺, 8); 85,07 ([M-2OH]⁺, 100); 82,08 (10); 71,06 (14); 70,08 ([M-CH₄O₂]⁺, 63); 67,06 (32); 60,06 (18).

HRMS (EI⁺): m/z 103,0759 calculado para C₅H₁₁O₂, obtenido 103,0764.

Síntesis de 13



A una disolución del diol 12 (4,39 g; 37,25 mmol) con la de la piridina (10 mL) enfriada a 0°C se le añadió cloruro de pivaloilo (5,5 mL; 44,69 mmol) y se dejó en agitación durante 16 h. Se hidrolizó y se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución de HCl al 10% (2×30 mL), H₂O (2×30 mL) y una disolución acuosa de NaHCO₃ (2×30 mL). Una vez lavado se secó con Na₂SO₄ seguido de filtrado y concentrado para obtener el compuesto 13 (7,29 g; 97%) en forma de líquido incoloro.

R_f = 0,5 (50% AcOEt/ hexano).

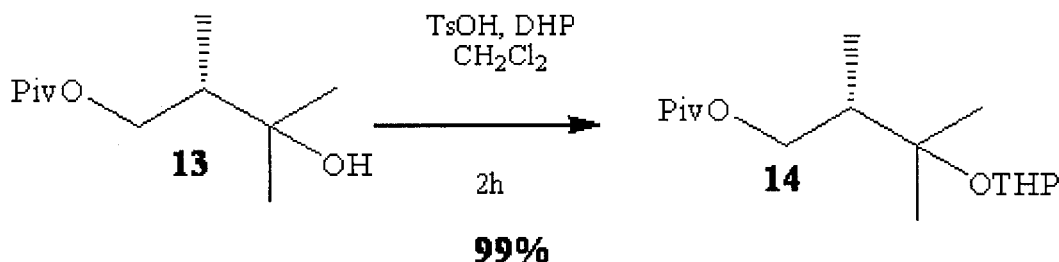
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_H 4,18 (dd, 1H, J₁ = 4,8 Hz, J₂ = 10,9 Hz, -CH₂); 3,85 (dd, 1H, J₁ = 7,4 Hz, J₂ = 10,9 Hz, -CH₂); 1,79 (m, 1H, -CHCH₃); 1,14 (s, 3H, CH₃C(OH)CH₃); 1,11 (s, 9H, CH₃-terBu-); 1,10 (s, 3H, CH₃C(OH)CH₃); 0,90 (d, 3H, J = 6,7 Hz, CH₃CH-).

RMN-¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ_C 178,52 (C=O); 72,04 (CH₃C(OH)CH₃); 66,55 (-CH₂); 43,06 (-CHCH₃); 38,66 (C-terBu-); 29,99 (CH₃C(OH)CH₃); 27,09 (CH₃-terBu-); 26,14 (CH₃C(OH)CH₃); 12,74 (CH₃CH-).

SM (ESI⁺) ([m/z], %): 226,14 ([M+Na+1]⁺, 11); 225,14 ([M+Na]⁺, 100); 185,15 ([M-OH]⁺, 5).

HRMS (ESI⁺): m/z 225,14613 calculado para C₁₁H₂₂N_aO₃, obtenido 225,14612.

Síntesis de 14



ES 2 380 477 A1

A una disolución del alcohol 13 (39,24 g; 194 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) enfriado a 0°C , se le añadió 2,3-dihidro-4H-pirano (DHP) (81,59 g; 970 mmol) y una cantidad catalítica de pTsOH (SIGMA-ALDRICH) en agitación durante 2 h. Se le añadió entonces una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para obtener el compuesto 14 (55 g; 99%) en forma de un líquido incoloro.

$R_f = 0,71$ (30% AcOEt/hexano).

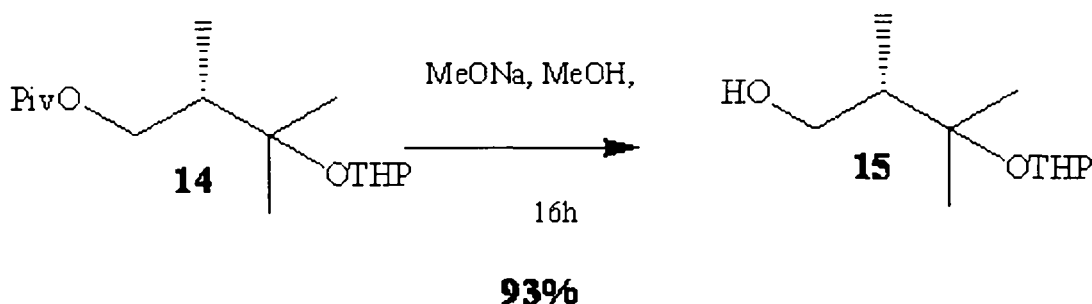
RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 4,76 (m, 2H, CH-THP); 4,27 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{OC=O-}$); 3,85 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{O-THP}$, $\text{CH}_2\text{OC=O-}$); 3,41 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{O-THP}$); 1,84 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH-THP}$); 1,6 (m, 2H, CH-THP); 1,46 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{-THP}$); 1,20 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C(OTHP)CH}_3$); 1,17 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{C(OTHP)CH}_3$); 1,15 (s, 18H, $\text{CH}_3\text{-terBu-}$); 1,13 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C(OTHP)CH}_3$); 0,94 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH-}$); 0,92 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH-}$).

RMN- ^{13}C (400 MHz, CDCl_3): δ_{C} 178,54; 187,57 ($-\text{OC=O-}$); 93,04; 93,31 (CH-THP); 76,78 ($\text{CH}_3\text{C(OTHP)CH}_3$); 66,20; 66,29 ($\text{CH}_2\text{OC=O-}$); 62,67; 62,85 ($\text{CH}_2\text{O-THP}$); 42,50; 42,60 ($-\text{CHCH}_3$); 38,70 (C-terBu-); 32,22 ($\text{CH}_2\text{CH-THP}$); 27,16 ($\text{CH}_3\text{-terBu-}$); 25,42; 25,46 ($\text{CH}_2\text{-THP}$); 22,65; 23,97; 24,07; 25,22 ($\text{CH}_3\text{C(OTHP)CH}_3$); 20,16; 20,32 ($\text{CH}_2\text{-THP}$); 12,50; 12,62 ($\text{CH}_3\text{CH-}$).

SM (ESI^+) ([m/z], %): 310,2067 ($[\text{M}+\text{Na}+1]^+$, 15); 309,20327 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100).

HRMS (ESI^+): m/z 309,2033 calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{NaO}_4$, obtenido 309,2036.

Síntesis de 15



A una disolución del compuesto 14 (57,28 g; 200 mmol) con MeOH (100 mL), se le añadió una disolución de NaOMe (21,07 g; 600 mmol) y MeOH (10 mL) y se dejó en agitación durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadieron entonces 50 mL H_2O , se eliminó el MeOH en rotavapor y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró antes de ser purificada por columna de cromatografía (10% AcOEt/Hexano) para obtener el compuesto 15 (37,626 g; 93%) en forma de líquido amarillo.

$R_f = 0,34$ (30% AcOEt/hexano).

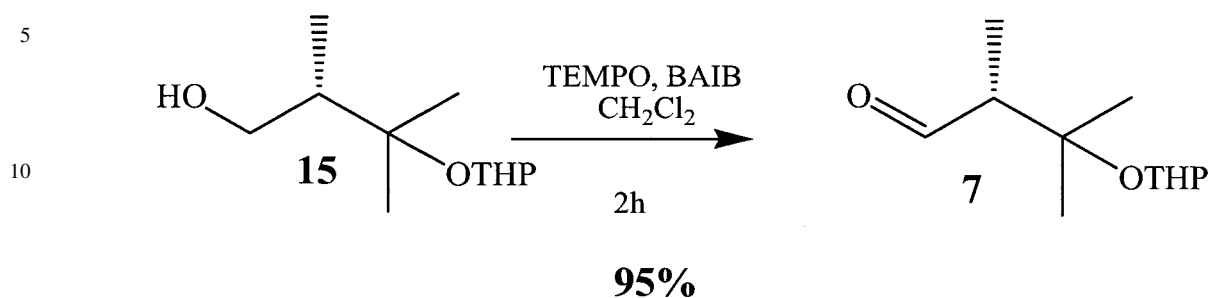
RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 4,91 (m, 2H, CH-THP); 3,95 (m, 2H); 3,73 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$); 3,63 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$); 3,47 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{O-THP}$); 1,88 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH-THP}$, $-\text{CHCH}_3$); 1,51 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{-THP}$); 1,35 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C(OTHP)CH}_3$); 1,29 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C(OTHP)CH}_3$); 1,27 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{C(OTHP)CH}_3$); 1,21 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C(OTHP)CH}_3$); 0,93 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH-}$); 0,90 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH-}$).

RMN- ^{13}C (400 MHz, CDCl_3): δ_{C} 93,10; 93,36 (CH-THP); 80,72; 80,78 ($\text{CH}_3\text{C(OTHP)CH}_3$); 65,55; 65,61 ($-\text{CH}_2\text{OH}$); 62,85; 62,94 ($\text{CH}_2\text{O-THP}$); 44,47; 44,54 ($-\text{CHCH}_3$); 32,12; 32,13 ($\text{CH}_2\text{CH-THP}$); 25,20 ($\text{CH}_2\text{-THP}$); 20,90; 22,12; 24,97; 26,18 ($\text{CH}_3\text{C(OTHP)CH}_3$); 20,22; 20,32 ($\text{CH}_2\text{-THP}$); 12,90; 12,93 ($\text{CH}_3\text{CH-}$).

SM (ESI^+) ([m/z], %): 226,15 ($[\text{M}+\text{Na}+1]^+$, 7); 225,15 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 64); 221,16 (100); 203,52 ($[\text{M}+1]^+$, 5); 200,75 (9).

HRMS (ESI^+): m/z 225,14607 calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{NaO}_4$, obtenido 225,14612.

Síntesis de 7



20 A una disolución del compuesto 15 (3,36 g; 16,62 mmol) en 10 mL de CH_2Cl_2 , se añadió diacetoxiyodobenceno (BAIB) (5,89 g; 18,28 mmol) y una cantidad catalítica de 2,2,6,6-Tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO, SIGMA-ALDRICH) y se dejó en agitación durante 2 h. Se eliminó el disolvente en rotavapor y se extrajo con Et_2O . La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró antes de ser purificada por columna de cromatografía (5% AcOEt/Hexano) para obtener el compuesto 7 (3,15 g; 95%) en forma de líquido incoloro.

25 $R_f = 0,7$ (30% AcOEt).

30 **RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ_{H} 9,91 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, $\text{O}=\text{CH}$); 9,86 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz, $\text{O}=\text{CH}$); 4,87 (m, 2H, CH -THP); 3,91 (m, 2H, CH_2O -THP); 3,46 (m, 2H, CH_2O -THP); 2,55 (dddd, 1H, CH_2CH -THP); 2,47 (dddd, 1H, CH_2CH -THP); 1,66 (m, 2H, CHCH_3); 1,51 (m, 8H, CH_2 -THP); 1,34 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{OTHP})\text{CH}_3$); 1,30 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{OTHP})\text{CH}_3$); 1,28 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{OTHP})\text{CH}_3$); 1,22 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{OTHP})\text{CH}_3$); 1,09 (d, 3H, $J = 7$ Hz, CH_3CH -); 1,04 (d, 3H, $J = 7$ Hz, CH_3CH -).

35 **RMN- ^{13}C (400 MHz, CDCl_3):** δ_{C} 205,56; 205,90 ($\text{C}=\text{O}$); 93,25; 93,65 ($-\text{CH}$ -THP); 76,74 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{OTHP})\text{CH}_3$); 62,62; 63,07 ($-\text{CH}_2\text{O}$ -THP); 55,48; 55,78 ($-\text{CHCH}_3$); 32,10; 32,07 (CH_2CH -THP); 25,35; 25,38 (CH_2 -THP); 22,94; 24,24; 24,60; 25,91 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{OTHP})\text{CH}_3$); 20,06; 20,29 ($-\text{CH}_2\text{THP}$); 9,26; 9,42 (CH_3CH -).

40 (Esquema pasa a página siguiente)

45

50

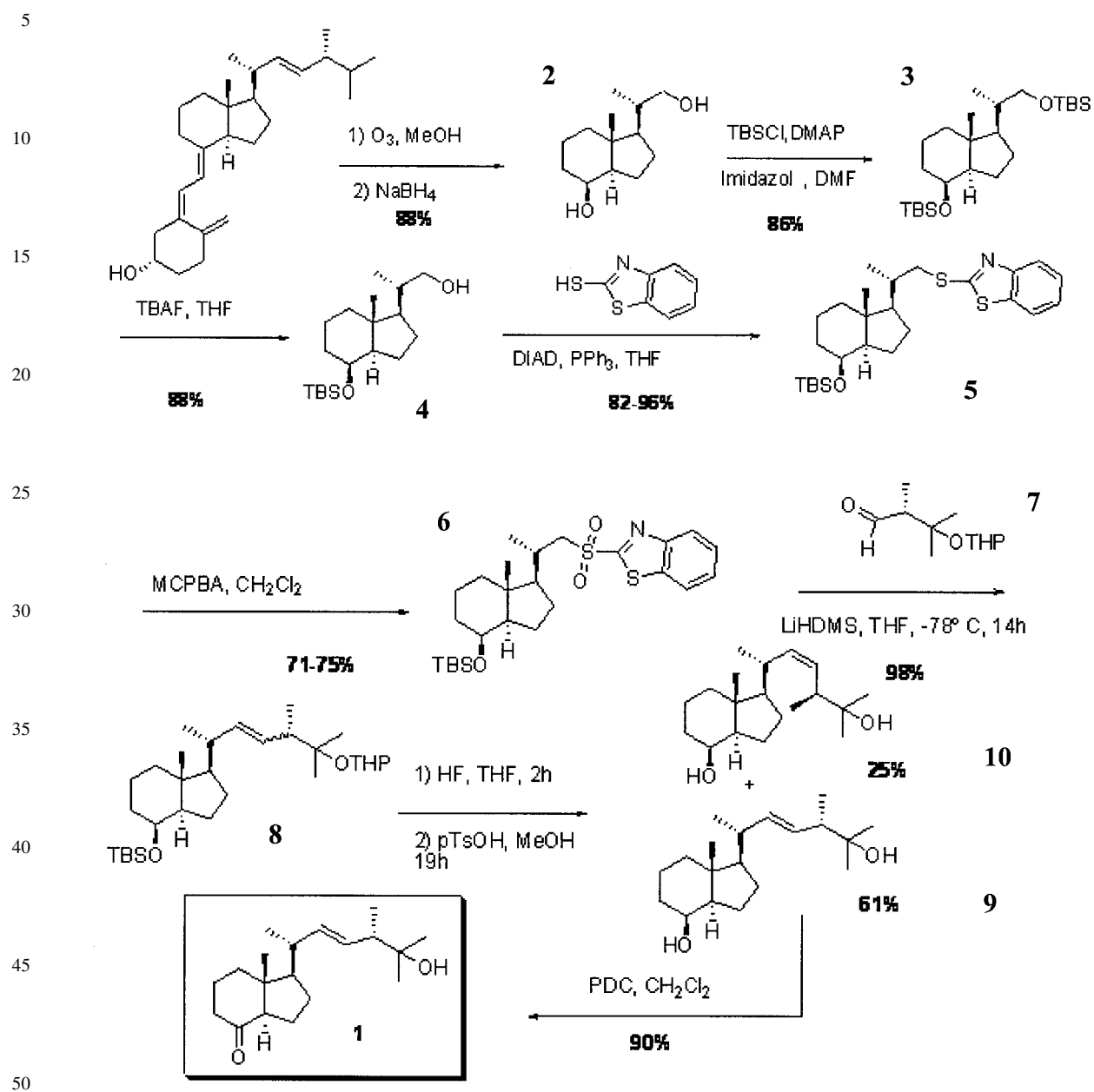
55

60

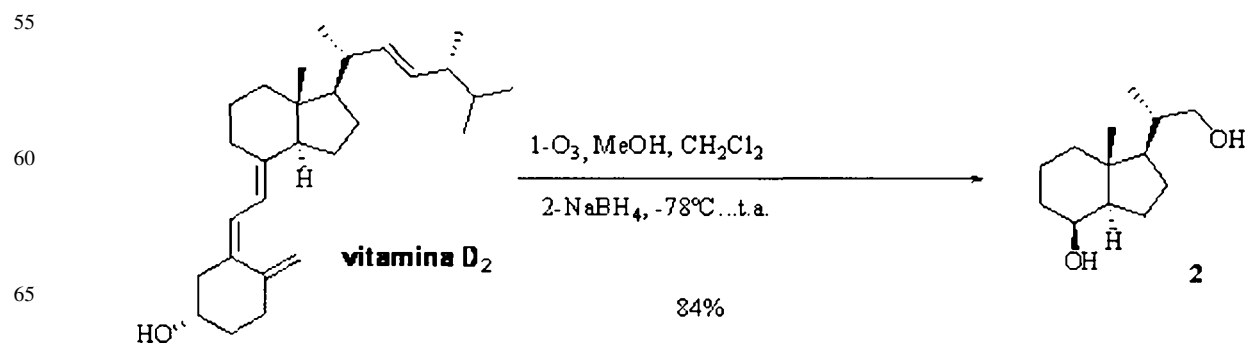
65

Ejemplo 2

Obtención de la 25-hidroxicetona de Windaus



Síntesis de 2



ES 2 380 477 A1

Se añadieron 30 mL de piridina a una disolución de Vitamina D₂ (20 g, 50,4 mmol) en MeOH (250 mL) y CH₂Cl₂ (50 mL). Se purgó la disolución resultante con O₂ y se enfrió hasta -78°C. Después de eso, se pasó una corriente de ozono hasta que tomó color azul grisáceo (3 h). El exceso de ozono presente se purgó con corriente de Ar, y se añadió NaBH₄ (2 g, 52,86 mmol) en agitación durante 2 h. Se añadió de nuevo NaBH₄ (2,00 g, 52,86 mmol) y se dejó reposar a temperatura ambiente. Se añadieron por última vez 2 g de NaBH₄ (16 g, 423 mmol) en agitación durante 12 h manteniendo la temperatura ambiente. Se eliminaron los residuos volátiles con rotavapor. Se acidificó añadiendo HCl al 10% y se extrajo con CH₂Cl₂. Se concentró la fase orgánica y se cromatografió sobre sílica gel (20% AcOEt/hexano) para obtener el diol de Inhoffen-Lythgoe 2 (9,0239 g, 84%) en forma de sólido blanco.

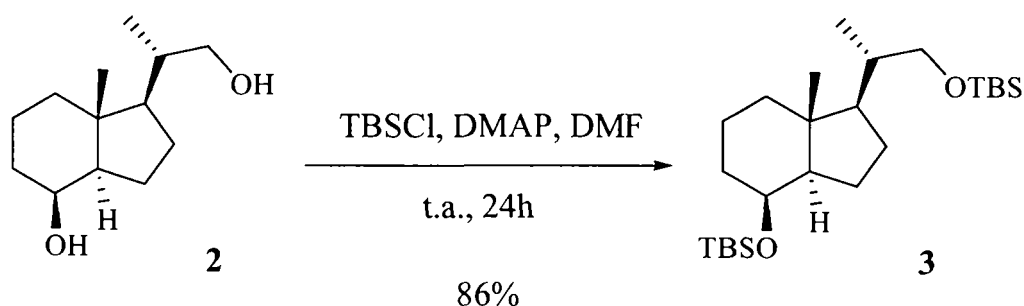
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): d_H 4,07 (s, 1H, CH-8); 3,61 (dd, 1H, J₁ = 3,09 Hz; J₂ = 10,5 Hz, CH-22); 3,34 (dd, 1H, J₁ = 6,7 Hz, J₂ = 10,5 Hz, CH-22); 2,03-1,96 (m, 3H); 1,88-1,78 (m, 3H); 1,63-1,39 (m, 5H); 1,37-1,23 (m, 2H); 1,19-1,12 (m, 2H); 1,01 (d, 3H, J = 7,03 Hz, CH₃-21); 0,94 (s, 3H, CH₃-18).

RMN-¹³C (400 MHz, CDCl₃): d_C 69,19 (CH-8); 67,70 (CH₂-22); 52,95 (CH-14 ó 17); 52,37 (CH-14 ó 17); 41,86 (C-13); 40,23 (CH₂); 38,25 (CH); 33,53 (CH₂); 26,67 (CH₂); 22,59 (CH₂); 17,41 (CH₂); 16,65 (CH₃-21); 13,58 (CH₃-18).

SM (ESI⁺) ([m/z], %): 212 ([M]⁺, 2); 194 (34); 179 (33); 163 (18); 135 (36); 125 (54); 111 (100); 95 (63); 81 (67).

HRMS (ESI⁺): m/z 235,1671 calculado para C₁₃H₂₄NaO₂, obtenido 235,1668.

Síntesis de 3



A una disolución del diol 2 (1 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió imidazol (4 mmol), TBSCl (3 mmol) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP, SIGMA-ALDRICH). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió entonces una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se cromatografió sobre sílica gel (5% EtOAc/hexano) para obtener el compuesto 3 (8,945 g, 86%) en forma de líquido incoloro.

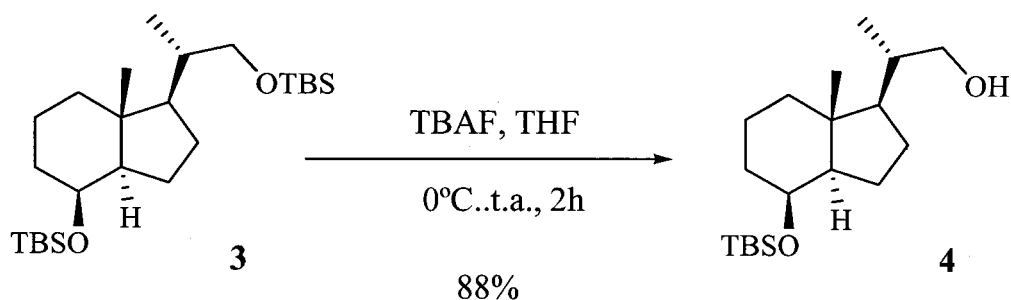
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): d_H 4,01 (d, 1H, J = 2,4 Hz, CH-8); 3,59 (1H, dd, J₁ = 3,4 Hz; J₂ = 9,5 Hz, CH-22); 3,25 (dd, 1H, J₁ = 7,7 Hz; J₂ = 9,7 Hz, CH-22); 1,95 (m, 1H); 1,66 (m, 6H); 1,05-1,41 (m, 7H); 0,98 (3H, d, J = 6,8 Hz, CH₃-21); 0,93 (s, 3H, CH₃-18); 0,91 (m, 15H, CH₃-terBuSi); 0,88 (s, 3H, CH₃-terBuSi); 0,03 (m, 12H, CH₃-Si).

RMN-¹³C (400 MHz, CDCl₃): d_C 69,43 (CH-8); 67,85 (CH₂-22); 53,44 (CH-14 ó 17); 52,89 (CH-14 ó 17); 42,18 (C-13); 40,67 (CH₂); 38,64 (CH-20); 34,53 (CH₂); 26,83 (CH₂); 26,01 (CH₃-terBuSi); 25,85 (CH₃-terBuSi); 23,22 (CH₂); 18,36 (C-terBuSi); 18,03 (C-terBuSi); 17,70 (CH₂); 16,90 (CH₃-21); 13,86 (CH₃-18); -4,76 (CH₃-Si); -5,13 (CH₃-Si); -5,31 (CH₃-Si); -5,36 (CH₃-Si).

SM (EI⁺) ([m/z], %): 441,36 ([M+1]⁺, 100); 391,32 (3); 359,24 (3); 309,26 ([M-OTBS]⁺, 5); 291,19 (9); 259,08 (4); 233,07(3).

HRMS (EI⁺): m/z 441,3578 calculado para C₂₅H₅₃O₂Si₂, obtenido 441,3572.

Síntesis de 4



A una disolución del compuesto 3 (1 mmol) en THF seco (10 mL) enfriada a 0°C en atmósfera de argón, se le añadió TBAF (1 M en THF, 1 mmol) y se dejó en agitación durante 2 h. La disolución resultante se interrumpió con NH_4Cl y se extrajo con AcOEt . Una vez seca la fase orgánica con Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y cromatografió (10% EtOAc /hexano) para dar un rendimiento del 88% en el compuesto 4.

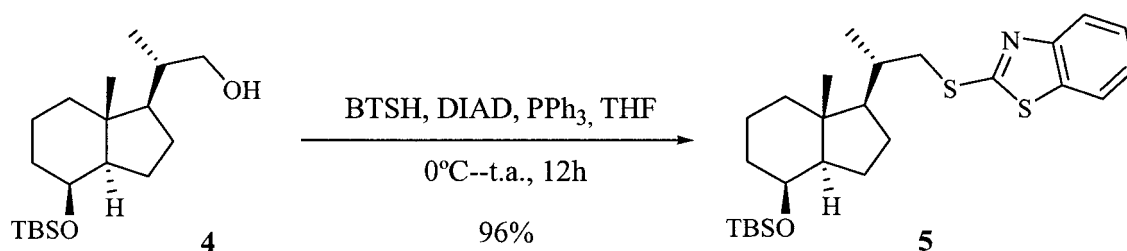
RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 4,00 (s, 1H, CH-8); 3,61 (dd, 1H, $J_1 = 2,9$ Hz, $J_2 = 10,8$ Hz, CH-22); 3,34 (dd, 1H, $J_1 = 6,7$ Hz, $J_2 = 10,4$ Hz, CH-22); 1,59 (m, 3H); 1,85 (m, 4H); 1,24 (m, 7H); 1,01 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, $\text{CH}_3\text{-21}$); 0,93 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-18}$); 0,88 (s, 9H, $\text{CH}_3\text{-terBuSi}$); 0,01 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$); 0,00 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$).

RMN- ^{13}C (400 MHz, CDCl_3): δ_{C} 69,21 (CH-8); 67,81 ($\text{CH}_2\text{-22}$); 53,10 (CH-14 ó 17); 52,82 (CH-14 ó 17); 42,13 (C-13); 40,57 (CH_2); 38,31 (CH-20); 34,42 (CH_2); 26,82 (CH_2); 25,81 ($\text{CH}_3\text{-terBuSi}$); 23,11 (CH_2); 18,01 (C-terBuSi); 17,64 (CH_2); 16,69 ($\text{CH}_3\text{-21}$); 13,78 ($\text{CH}_3\text{-18}$); -4,80 ($\text{CH}_3\text{-Si}$); -5,16 ($\text{CH}_3\text{-Si}$).

SM (EI^+) (m/z , %): 351,26 ($[\text{M}+\text{Na}+2]^+$, 10); 350,26 ($[\text{M}+\text{Na}+1]^+$, 36); 349,26 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100); 327,28 (15); 291,19 (7); 227,21 (21).

HRMS (ESI^+): m/z 349,2539 calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{NaO}_2\text{Si}$, obtenido 349,2533.

Síntesis de 5



A una mezcla en agitación de 2-mercaptobenzotiazol (1,1 mmol) y Ph_3P (1,1 mmol) en THF (10 mL) se le añadió de forma sucesiva una disolución del alcohol 4 (1 mmol) en THF (5 mL) y una disolución de DIAD (95% in tolueno, 1,1 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y luego se concentró. El residuo resultante se purificó en columna de cromatografía de sílica gel (5% EtOAc /hexano) para dar un rendimiento del 96% en el compuesto 5.

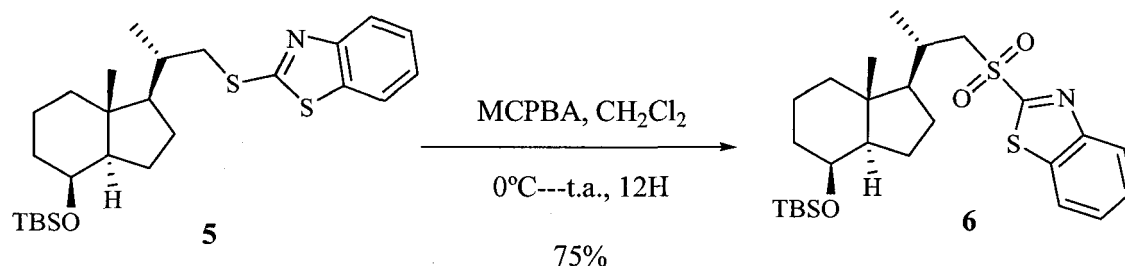
RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 7,88 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, $\text{H}_{\text{ortho-benzyl}}$); 7,75 (d, 1H, $J = 8$ Hz, $\text{H}_{\text{ortho-benzyl}}$); 7,42 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz, $\text{H}_{\text{meta-benzyl}}$); 7,29 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz, $\text{H}_{\text{meta-benzyl}}$); 4,03 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, CH-8); 3,61 (dd, 1H, $J_1 = 2,8$; $J_2 = 12,4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-22}$); 3,07 (dd, 1H, $J_1 = 8,4$ Hz; $J_2 = 12,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-22}$); 1,91 (m, 4H); 1,66 (m, 2H); 1,44 (m, 4H); 1,26 (m, 3H); 1,14 (d, 3H, $J = 7,4$ Hz, $\text{CH}_3\text{-21}$); 0,97 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-18}$); 0,93 (s, 9H, $\text{CH}_3\text{-terBuSi}$); 0,05 (s, 1H, $\text{CH}_3\text{-Si}$); 0,04 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$).

RMN- ^{13}C (400 MHz, CDCl_3): δ_{C} 168,04 ($\text{N}=\text{C}-\text{S}$); 153,38 ($\text{C}=\text{C}-\text{N}$); 135,15 ($\text{C}=\text{C}-\text{S}$); 125,97 ($\text{CH}_{\text{meta-benzyl}}$); 124,03 ($\text{CH}_{\text{meta-benzyl}}$); 121,44 ($\text{CH}_{\text{ortho-benzyl}}$); 120,88 ($\text{CH}_{\text{ortho-benzyl}}$); 69,36 (CH-8); 56,05 (CH-14 ó 17); 52,92 (CH-17 ó 14); 42,47 (C-13); 41,06 ($\text{CH}_2\text{-22}$); 40,53 (CH_2); 36,05 (CH-20); 34,38 (CH_2); 27,13 (CH_2); 25,87 ($\text{CH}_3\text{-terBuSi}$); 23,10 (CH_2); 18,87 ($\text{CH}_3\text{-21}$); 18,06 (C-terBuSi); 17,65 (CH_2); 13,86 ($\text{CH}_3\text{-18}$); -4,74 ($\text{CH}_3\text{-Si}$); -5,08 ($\text{CH}_3\text{-Si}$).

SM (EI⁺) ([m/z], %): 478,25 ([M+3]⁺, 21); 477,25 ([M+2]⁺, 38); 476,25 ([M+1]⁺, 100); 391,34 (3); 359,24 (3); 283,12 (7); 225,08 (14).

HRMS (EI⁺): m/z 476,2472 calculado para C₂₆H₄₂NOS₂Si, obtenido 476,2487.

Síntesis de 6



A una disolución en agitación del compuesto 5 (1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se le añadió poco a poco MCPBA (77%, 3 mmol) a 0°C. La mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se dejó agitar durante la noche antes de interrumpir la reacción con una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ (5 M) a 0°C. La disolución se diluyó con una mezcla de CH₂Cl₂ y una disolución acuosa de NaOH (5 M), y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto resultante fue sucesivamente lavado con una disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó con columna de cromatografía de sílica gel (5% EtOAc/hexano) para dar un rendimiento del 75% en el compuesto 6.

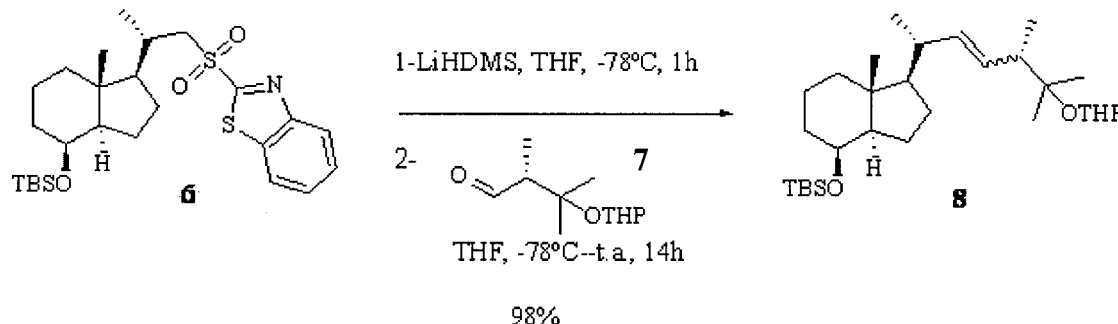
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): d_H 8,08 (d, 1H, *J* = 8,01 Hz, *H*_{ortho}); 8,02 (d, 1H, *J* = 7,87 Hz, *H*_{ortho}); 7,58 (t, 1H, *J* = 7,03 Hz, *H*_{méa}); 7,50 (t, 1H, *J* = 7,03 Hz, *H*_{méa}); 4,00 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz, CH-8); 3,35 (dd, 1H, *J*₁ = 3,7 Hz, *J*₂ = 13,3 Hz, CH₂-22); 3,06 (dd, 1H, *J*₁ = 8,15 Hz, *J*₂ = 13,3 Hz, CH₂-22); 2,23 (m, 1H); 1,77 (m, 5H); 1,31 (m, 7H); 1,27 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz, CH₃-21); 0,95 (s, 3H, CH₃-18); 0,89 (s, 9H, CH₃-*ter*BuSi); 0,018 (s, 1H, CH₃-Si); -0,004 (s, 3H, CH₃-Si).

RMN-¹³C (400 MHz, CDCl₃): d_C 178,85 (N=C-S); 153,86 (C=C-N); 136,05 (C=C-S); 126,87 (CH_{méa}); 126,12 (CH_{méa}); 123,99 (CH_{ortho}); 122,31 (CH_{ortho}); 69,25 (CH-8); 65,62 (CH₂-22); 56,33 (CH-14 ó 17); 52,79 (CH-17 ó 14); 42,57 (C-13); 40,47 (CH₂); 34,26 (CH₂); 32,92 (CH-20); 27,39 (CH₂); 25,81 (CH₃-*ter*BuSi); 22,98 (CH₂); 20,17 (CH₃-21); 18,02 (C-*ter*BuSi); 17,57 (CH₂); 13,65 (CH₃-18); -4,78 (CH₃-Si); -5,15 (CH₃-Si).

SM (ESI⁺) ([m/z], %): 510,23 ([M+3]⁺, 9); 509,24 ([M+2]⁺, 23); 508,23 ([M+1]⁺, 100); 487,29 (5).

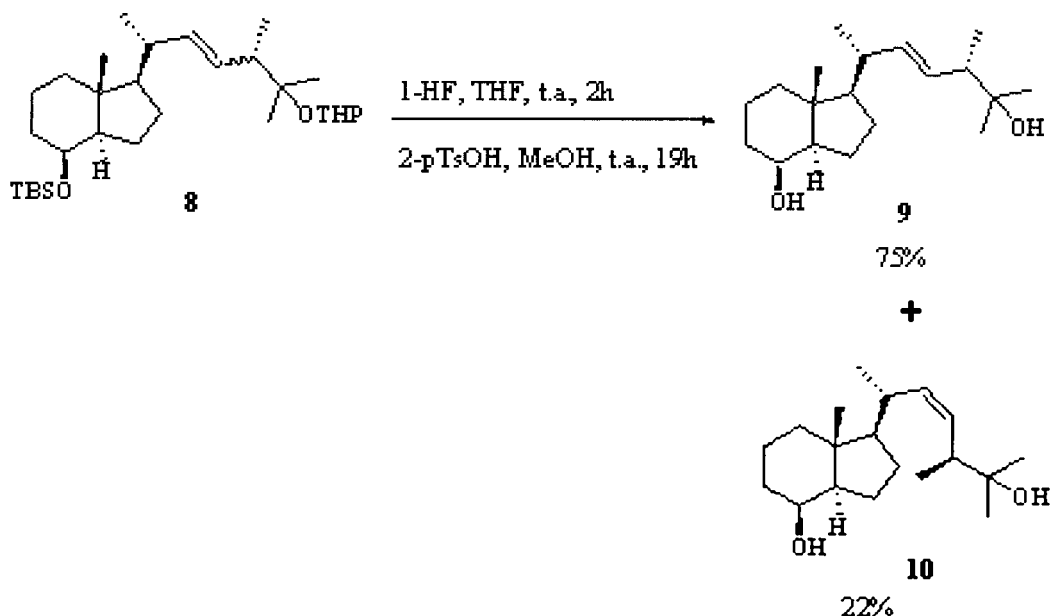
HRMS (ESI⁺): m/z 508,2367 calculado para C₂₆H₄₂NO₃S₂Si, obtenido 508,2369.

Síntesis de 8



A una disolución en agitación de la sulfona 6 (1,4 mmol) en THF (10 mL) se le añadió una disolución de LiHDMS (1 M en THF, 1,4 mmol) a -78°C y se dejó en agitación durante 1 h. Se le añadió entonces una disolución del aldehído 7 (1 mmol) en THF (10 mL), a -78°C, y se dejó calentar hasta temperatura ambiente de forma gradual. La mezcla se agitó durante la noche. Se interrumpió entonces la reacción con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante fue purificado por columna de cromatografía de sílica gel (5% EtOAc/hexano) para dar un rendimiento del 98% en el compuesto 8.

Síntesis de 9 y 10



A una disolución del compuesto **8** (4,769, 9,68 mmol) en THF (40 mL), se le añadió gota a gota una disolución acuosa de HF (48%, 90 gotas) en agitación durante 6 h a temperatura ambiente. Después de concentrar, se le añadió una disolución saturada de NaCl, y la mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (40 mL), se le añadió pTsOH (0,9203 g, 4,84 mmol) y se dejó en agitación durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadió entonces una disolución saturada de NaCl y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en columna de cromatografía de sílica gel (5% EtOAc/hexano) para dar el compuesto **9** (2,139 g, 75%) y el compuesto **10** (0,632 g, 22%) en forma de sólidos blancos.

Compuesto **9**: R_f = 0,3 (30% AcOEt/hexano).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): d_H 5,33 (m, 2H, CH-22, CH-23); 4,09 (s, 1H, CH-8); 2,07 (m, 3H); 1,77 (m, 3H); 1,41 (m, 11H); 1,18 (s, 3H, CH₃-27 ó 28); 1,15 (s, 3H, CH₃-27 ó 28); 1,02 (m, 6H, CH₃-21, CH₃-26); 0,97 (s, 3H, CH₃-18).

RMN-¹³C (400 MHz, CDCl₃): d_C 138,90 (CH-23); 129,08 (CH-22); 72,33 (C-25); 69,12 (CH-8); 56,28 (CH-14 ó 17); 52,68 (CH-17 ó 14); 48,05 (CH-24); 41,77 (C-13); 40,32 (CH₂); 39,81 (CH-20); 33,51 (CH₂); 27,63 (CH₂); 26,83 (CH₃-26 ó 28); 26,48 (CH₃-26 ó 28); 22,53 (CH₂); 20,62 (CH₃-27); 17,45 (CH₂); 15,58 (CH₃-21); 13,71 (CH₃-18).

IR (NaCl, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)): 3463; 2964; 2875; 1710; 1457; 1375; 1306; 1213; 1136; 1056.

SM (EI⁺) ([m/z], %): 276,25 ([M-H₂O]⁺, 1); 261,22 ([M-2OH]⁺, 1); 236,22 ([M-C₃H₇O]⁺, 2); 218,20 ([M-C₃H₈O₂]⁺, 6); 189,16 ([M-C₅H₁₂O₂]⁺, 7); 180,15 ([M-C₇H₁₃O]⁺, 7); 163,14 ([M-C₇H₁₄O₂]⁺, 36); 135,10 ([M-C₉H₁₈O₂]⁺, 100); 82,07 ([M-C₁₃H₂₃O₂]⁺, 86).

HRMS (EI⁺): m/z 315,22941 calculado para C₁₉H₃₂NaO₂, obtenido 315,22945.

Compuesto **10**: R_f = 0,2 (30% AcOEt/hexano).

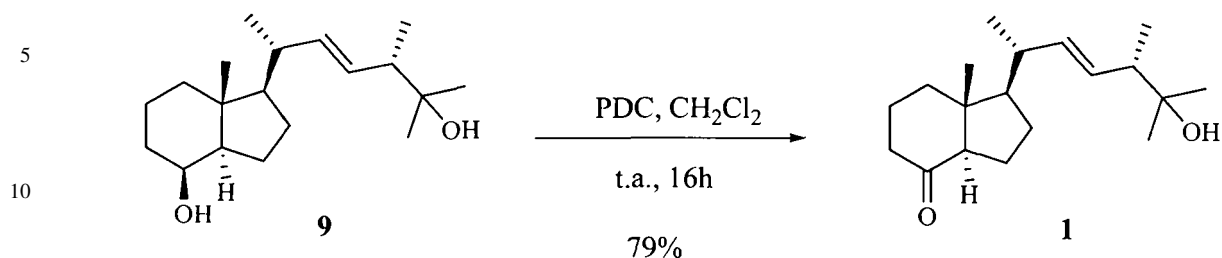
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): d_H 5,24 (m, 2H, CH-22, CH-23); 4,09 (s, 1H, CH-8); 2,54 (m, 2H); 1,79 (m, 4H); 1,44 (m, 8H); 1,21 (m, 7H, CH₃-27, CH₃-28); 0,98 (m, 9H, CH₃-18, CH₃-21, CH₃-26).

RMN-¹³C (400 MHz, CDCl₃): d_C 138,01 (CH-23); 128,48 (CH-22); 72,65 (C-25); 69,05 (CH-8); 56,87 (CH-14 ó 17); 52,67 (CH-17 ó 14); 42,78 (C-13); 41,16 (CH-24); 40,40 (CH₂); 34,28 (CH-20); 33,53 (CH₂); 27,41 (CH₂); 27,31 (CH₃-26 ó 28); 26,32 (CH₃-26 ó 28); 22,54 (CH₂); 20,97 (CH₃-27); 17,45 (CH₂); 16,31 (CH₃-21); 13,86 (CH₃-18).

SM (EI⁺) ([m/z], %): 276,25 ([M-H₂O]⁺, 0,5); 261,22 ([M-2OH]⁺, 1); 189,16 ([M-C₅H₁₂O₂]⁺, 3); 162,14 ([M-C₇H₁₄O₂]⁺, 14); 135,12 ([M-C₉H₁₈O₂]⁺, 89); 82,08 ([M-C₁₃H₂₃O₂]⁺, 100);

HRMS (ESI⁺): m/z 317,2450 calculado para C₁₉H₃₄NaO₂, obtenido 317,2451.

Síntesis de 1



15

20 A una disolución del diol 9 (2,126 g, 7,22 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL), se le añadió PDC (5,4 g, 14,44 mmol) y se dejó en agitación durante 14 h a temperatura ambiente. Se añadió entonces Et_2O (20 mL) en agitación durante 1 h. La mezcla resultante se filtró en celita, se concentró y se purificó en columna de cromatografía de sílica gel (10% EtOAc/hexano) para obtener el compuesto 1 (1,7 g, 79%) en forma de sólido blanco.

Compuesto 1: $R_f = 0,33$ (30% AcOEt/hexano).

25 **RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ_{H} 5,29 (m, 1H, CH-22 , CH-23); 2,43 (m, 1H); 1,07 (m, 7H); 1,59 (m, 6H); 1,27 (m, 1H); 1,12 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-27}$ ó 28); 1,09 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-27}$ ó 28); 1,02 (d, 3H, $J = 6,75$ Hz, $\text{CH}_3\text{-26}$); 0,96 (d, 3H, $J = 6,75$ Hz, $\text{CH}_3\text{-21}$); 0,61 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-18}$).

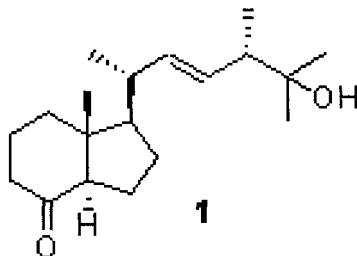
30 **RMN- ^{13}C (400 MHz, CDCl_3):** δ_{C} 211,92 (C-8); 137,95 (CH-23); 129,85 (CH-22); 72,28 (C-25); 61,94 (CH-14 ó 17); 56,26 (CH-17 ó 14); 49,74 (C-13); 48,06 (CH-24); 40,91 (CH_2); 39,89 (CH-20); 38,79 (CH_2); 27,73 (CH_2); 26,85 ($\text{CH}_3\text{-26}$ ó 28); 26,60 ($\text{CH}_3\text{-26}$ ó 28); 24,03 (CH_2); 20,87 ($\text{CH}_3\text{-27}$); 19,03 (CH_2); 16,31 (CH_2); 15,54 ($\text{CH}_3\text{-21}$); 12,68 ($\text{CH}_3\text{-18}$).

SM (ESI^+) ([m/z], %): 315,23 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 33); 293,13 ($[\text{M}+1]^+$, 5); 275,23 ($[\text{M}-\text{OH}]^+$, 65); 257,23(100).

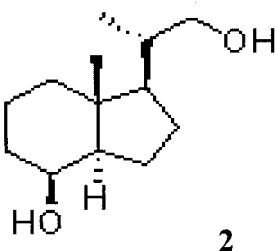
35 **HRMS (ESI^+):** m/z 315,2296 calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$, obtenido 315,2294.

REIVINDICACIONES

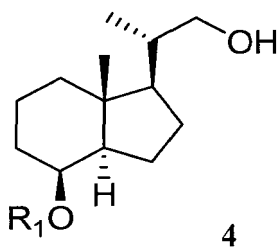
1. Procedimiento de obtención del precursor de análogos de la Vitamina D2 de fórmula 1, o de sus sales o formas activas, que comprende:



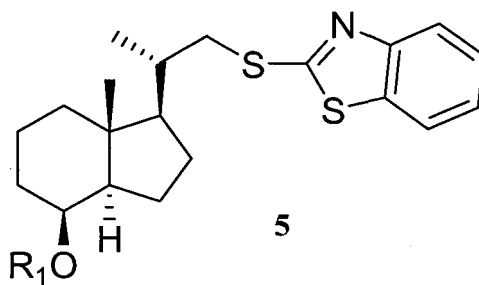
- ozonolisis reductora de la Vitamina D2 para dar el compuesto de fórmula 2,



- protección de los grupos hidroxilo seguido de desprotección selectiva del hidroxilo alifático para dar el compuesto de fórmula 4, donde R1 es un grupo protector del alcohol,

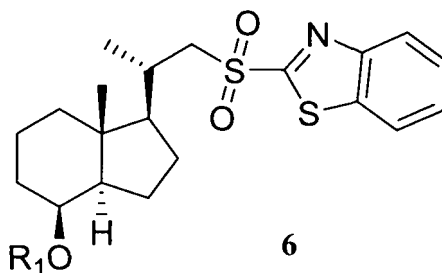


- hacer reaccionar según la reacción de Mitsunobu el compuesto de fórmula 4 con 2-mercaptobenzotiazol en THF, en presencia de Ph₃P y DIAD para dar el compuesto de fórmula 5,

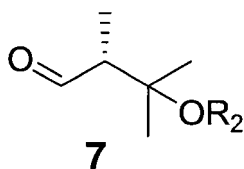


ES 2 380 477 A1

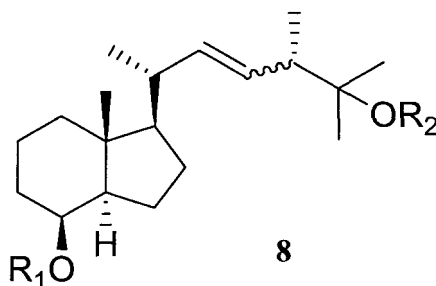
- oxidar el compuesto de fórmula 5 para dar el compuesto de fórmula 6,



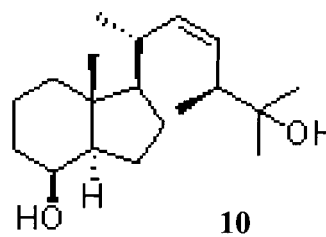
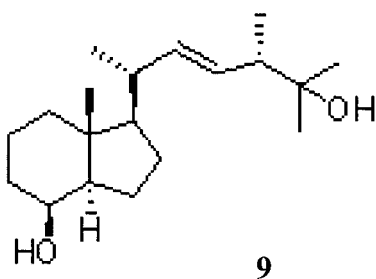
- hacer reaccionar el compuesto de fórmula 6 con el aldehído de fórmula 7



en un disolvente apolar a temperatura inferior a -70°C en medio básico para dar el compuesto de fórmula 8 y su análogo cis, donde R2 es un grupo protector del alcohol independiente de R1,



- desprotección de los alcoholes protegidos de los compuestos resultantes del paso anterior, para dar los compuestos 9 y 10.

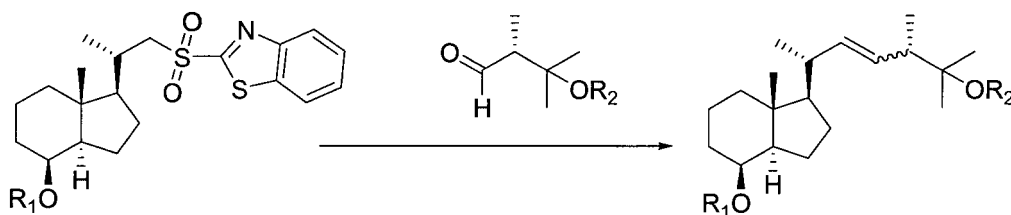


- separación por cromatografía del diol de configuración trans de fórmula 9, y
- oxidación de dicho diol de configuración trans de fórmula 9 para dar el compuesto de fórmula 1.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en que dicha ozonolisis reductora de la Vitamina D2 se realiza en dos etapas y en presencia de NaBH_4 como agente reductor.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, en que dicha oxidación del compuesto de fórmula 5 se realiza en presencia de MCPBA en condiciones de temperatura creciente desde 0°C hasta T_a .

4. Procedimiento de obtención del precursor de análogos de la Vitamina D2 de fórmula 1, o de sus sales o formas activas, que comprende hacer reaccionar 2-benzotiazolsulfona y el aldehído (2R)-2,3-dimetil-3-(tetrahidro-2H-pyran-2-iloxi)butanal en un disolvente apolar a temperatura inferior a -70°C en medio básico según la reacción



donde R1 y R2 son dos grupos protectores de alcohol, seguido de desprotección de los alcoholes protegidos, separación por cromatografía del diol resultante de configuración trans y oxidación de dicho diol trans para dar el compuesto de fórmula 1.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en que dicho disolvente apolar es THF.

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en que dicho medio básico es LiHMDS.

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en que dichos grupos protectores de alcohol son TBS o THP.

8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en que dicha desprotección de los grupos alcohol se realiza en medio ácido.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en que dicha cromatografía es una cromatografía en sílica gel.

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en que dicha oxidación del compuesto 9 se realiza en presencia de PDC como agente oxidante.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201001305

②② Fecha de presentación de la solicitud: 13.10.2010

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07C49/513** (2006.01)
A61K31/122 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	GAO, L.-J. et al. "Convergent Synthesis of 1 α -Hydroxyvitamin D5". European Journal of Organic Chemistry 2000, Volumen 15, páginas 2755-2759. Ver página 2755, resumen; página 2756, esquema 1.	1-10
A	HANEKAMP, J.C. et al. "25-Hydroxydihydrotachysterol ₂ : An Innovative Synthesis of a Key Metabolite of Dihydrotachysterol ₂ ". Tetrahedron 1992, Volumen 48, Número 42, páginas 9283-9294. Ver página 9283, resumen; página 9286, esquema 3; página 9284, esquema 2.	1-10
A	GÁNDARA, Z. et al. "Stereoselective synthesis of (22Z)-25-hydroxyvitamin D2 and (22Z)-1 α ,25-dihydroxyvitamina D2". Tetrahedron Letters 2009, Volumen 50, Número 34, páginas 4874-4877. [Disponible en línea el 13.06.2009]. Ver página 4874, resumen; página 4875, figura 1 y esquemas 1 y 2.	1-10
A	WO 2006086608 A1 (WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION) 17.08.2006, párrafo [0008]; página 15, esquema IIB.	1-10

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
29.04.2011

Examinador
G. Esteban García

Página
1/4

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

C07C, A61K

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

INVENES, EPODOC, WPI, REGISTRY, HCAPLUS, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, XPESP, NPL

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 06.05.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-10	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-10	SI
	Reivindicaciones	NO

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

Base de la Opinión.-

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

1. Documentos considerados.-

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

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	GAO, L.-J. et al. European Journal of Organic Chemistry 2000, Vol. 15, pp. 2755-2759	2000
D02	HANEKAMP, J.C. et al. Tetrahedron 1992, Vol. 48, Nº 42, pp. 9283-9294	1992
D03	GANDARA, Z. et al. Tetrahedron Letters 2009, Vol. 50, Nº 34, pp. 4874-4877	13.06.2009
D04	WO 2006086608 A1	17.08.2006

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

El objeto de la invención es un procedimiento de obtención del precursor de análogos de la vitamina D₂, de fórmula **1**, que utiliza como producto de partida la propia vitamina D₂ y comprende varias etapas, entre las que se encuentra una reacción tipo Mitsunobu entre un hidroxiderivado de fórmula **4** y 2-mercaptobenzotiazol para dar la sulfona **6**, que somete a una reacción de Julia-Kocienski con el aldehído **7**.

El documento D01 divulga un procedimiento en varias etapas para síntesis de 1a-hidroxivitamina D₅ (**2**) a partir de vitamina D₂, que utiliza una secuencia de olefinación de Julia entre una fenilsulfona de fórmula **5** y el aldehído **7** (que presentan funcionalidades similares a la sulfona **6** y el aldehído **7** de la invención, que intervienen en la etapa e del proceso) para la construcción de la cadena lateral (ver página 2755, resumen; página 2756, esquema 1). De esta forma se llega a una cetona **8**, que se diferencia del compuesto **1** de la invención en que no presenta el grupo hidroxilo en la cadena lateral, y que por reacción de Wittig-Horner con el derivado de fósforo **9** da lugar al derivado final de vitamina D₂ (**2**).

El procedimiento descrito en D01 no utiliza como producto de partida la vitamina D₂, y aunque es similar a la etapa e de la invención, los compuestos utilizados no son idénticos a los de ésta, a pesar de presentar los mismos grupos funcionales.

El documento D02 divulga un procedimiento para la síntesis de 25-hidroxi dihidrotaquisterol₂ **16** a partir de vitamina D₂, en el que la 25-hidroxiketona de Windaus-Grundmann aparece como intermedio (ver página 9283, resumen; página 9286, esquema 3). El procedimiento incluye una primera etapa de ozonólisis, seguida de reducción con NaBH₄ (idéntica a la etapa a de la invención), que da lugar al dihidroxiderivado **6** (compuesto **2** de la invención) (ver página 9284, esquema 2). Sin embargo, la construcción de la cadena lateral se lleva a cabo a través de una reacción de Wittig entre el aldehído **9** (derivado del alcohol **6**) y la sal de fosfonio adecuada **1**.

El documento D03 divulga un procedimiento de síntesis de dos análogos de vitamina D₂, (22Z)-25-hidroxivitamina D₂, y (22Z)-1 α ,25-dihidroxivitamina D₂, a partir de vitamina D₂ y por medio de una olefinación de Julia-Kocienski (ver página 4874, resumen; página 4875, figura 1). El procedimiento pasa por una hidroxiketona **12** (similar a la cetona **1** de la invención, en la que el grupo OH está protegido), a la que se llega por reacción de la sulfona **3a** con el aldehído **4**. Aunque esta estrategia utiliza una olefinación de Julia-Kocienski, como el procedimiento de la invención, los sintones empleados tienen la funcionalidad inversa, es decir, el aldehído aporta la parte bicíclica de la molécula y la sulfona la cadena lateral de la misma (ver página 4875, esquemas 1 y 2).

El documento D04 divulga derivados dihidroxilados de vitamina D₂ de fórmula **I** (párrafo [0008]), así como un procedimiento para su preparación, que utiliza como intermedio la hidroxiketona de Windaus **12** (compuesto **1** de la invención protegido). Esta cetona **12** se obtiene por reacción de un hidroxialdehído protegido **7** con una fenilsulfona **8**, pasando por los intermedios **10** (compuesto **8** de la invención) y **11** (compuesto **9** de la invención) (ver página 15, esquema IIB). Como en el documento D03, los sintones empleados en la síntesis de la cetona de Windaus tienen la funcionalidad inversa que en el procedimiento de la invención.

Los documentos citados muestran sólo el estado de la técnica del campo al que pertenece la invención. Ninguno de ellos, tomado solo o en combinación con los otros, divulga ni contiene sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia un procedimiento de obtención del compuesto de fórmula **1** como el de la invención, a partir de vitamina D₂ y que comprende, como etapa fundamental, una reacción de Julia-Kocienski entre la sulfona **6** y el aldehído **7**.

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-10** cumple los requisitos de novedad y actividad inventiva recogidos en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes.