



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 380 853**

② Número de solicitud: 201001363

⑤ Int. Cl.:  
**C07C 49/513** (2006.01)  
**A61K 31/122** (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **22.10.2010**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **21.05.2012**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**21.05.2012**

⑦ Solicitante/s: **Universidad de Vigo  
Plaza Erasmo, Campus Universitario de  
Lagoas-Marcosende  
36310 Vigo, Pontevedra, ES**

⑦ 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**

⑦ Agente/Representante:  
**No consta**

⑤ Título: **Procedimiento de obtención de "25-hidroxiketona de Windaus" que comprende la reacción de Wittig-Horner.**

⑤ Resumen:

Procedimiento de obtención de "25-hidroxiketona de Windaus" que comprende la reacción de Wittig-Horner. La Vitamina D<sub>2</sub>, o ergocalciferol, es un análogo de la vitamina D. Se diferencia de la Vitamina D<sub>3</sub> 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-Hidroxi ergost-22-en-8-ona, precursor de un extenso número de análogos de la Vitamina D<sub>2</sub>, en una ruta que aplica la reacción de Wittig-Horner 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 D<sub>2</sub> comercial.

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento de obtención de “25-hidroxicetona de Windaus” que comprende la reacción de Wittig-Horner.

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 D<sub>2</sub>. Dichos análogos de la Vitamina D<sub>2</sub> tienen aplicación en la industria farmacéutica y en la de productos alimenticios.

10

**Antecedentes de la invención**

15 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.

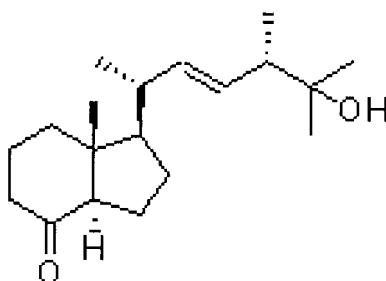
20 La vitamina D es la encargada de regular el paso de calcio a los huesos. Por ello si falta los huesos empiezan a debilitarse y a curvarse ocasionando malformaciones, osteomalacia y raquitismo, además de otros desórdenes. Además representa un papel importante en el mantenimiento de órganos y sistemas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

25 La Vitamina D es una pro-hormona, no tiene actividad hormonal por sí misma, pero se convierte en la hormona activa 1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>-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 D<sub>2</sub> ó D<sub>3</sub> 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.

30

La 25-hidroxicetona de Windaus es un precursor del que se obtienen un gran número de análogos de D<sub>2</sub>, y responde a la fórmula

35



40

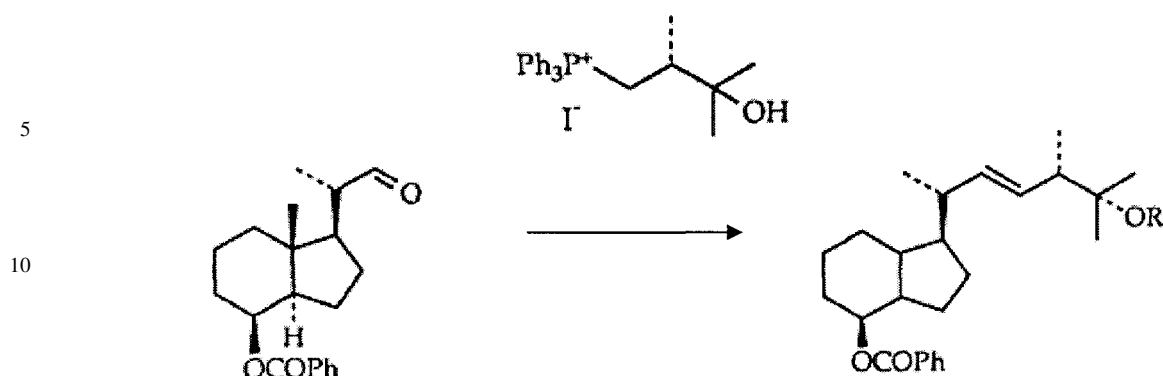
45

50 Esta estructura muestra el doble enlace C<sub>22</sub>-C<sub>23</sub> trans como elemento distintivo de la molécula. Conseguir esta isomería trans de C<sub>22</sub>-C<sub>23</sub> es la principal dificultad en cualquier ruta para obtención del precursor.

55 La solicitud US 200917702 divulga un procedimiento de síntesis de la 25-hidroxicetona de Windaus a partir de la Vit. D<sub>2</sub> 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 Wittig-Horner y por tanto no afecta esta publicación a la patentabilidad de la presente invención.

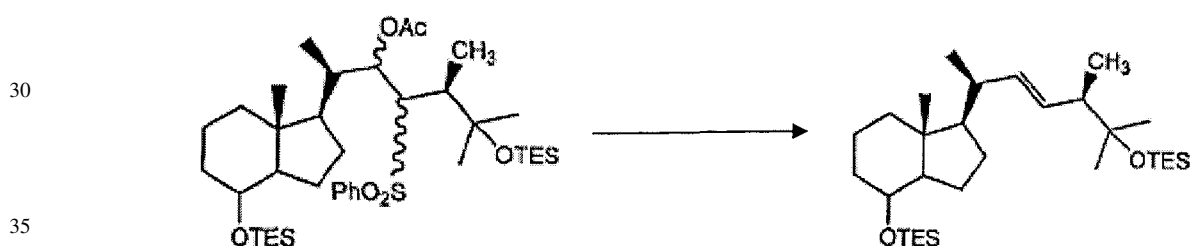
60 Hanekamp describe la obtención de la 25-hidroxicetona de Windaus con el hidroxilo C<sub>8</sub> protegido a partir de la Vit. D<sub>2</sub> (Hanekamp *et al.* “25-Hydroxidihydroxycholesterol. An innovative Synthesis of a key metabolite of Dihydroxycholesterol”, 1992, Tetrahedron, Vol. 48, No. 42, pp. 9283-9294). Para obtener el isómero trans del doble enlace hace reaccionar el aldehído con un iluro en éter a -40°C, según la reacción:

65

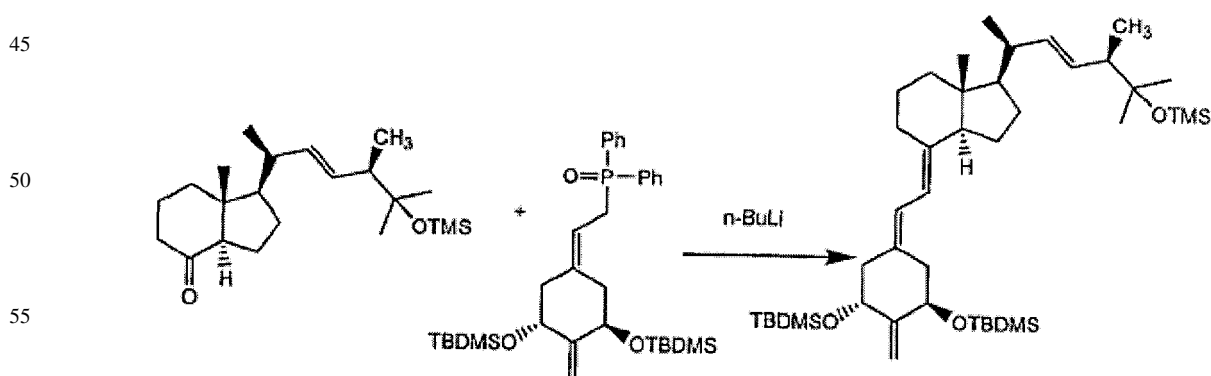


Es decir, utiliza la reacción de Wittig entre el aldehído y una sal de fosfonio. Las condiciones de reacción son por tanto completamente distintas ya que la reacción de Wittig-Horner requiere del aldehído y un óxido de fosfina, tal como describe la presente invención.

20 El documento más cercano de la técnica es la solicitud internacional WO 2006086608, que describe un procedimiento de síntesis de un derivado de una 25-dihidroxitamina D<sub>2</sub>. Se describe un compuesto donde la única diferencia con el compuesto de la invención es que los dos carbonos C<sub>20</sub> y C<sub>24</sub> están epimerizados. Sin embargo, la formación del doble enlace no se lleva a cabo mediante una condensación de Wittig sino mediante una reacción de "Julia" clásica usando amalgama de sodio, dando lugar a configuración trans de interés, según la reacción siguiente:



40 La reacción de Wittig-Horner se describe en esta ruta en uno de los pasos pero aplicada a otro enlace, por lo que la publicación no puede anticipar ni sugiere el procedimiento de la presente invención. Está aplicada a la formación del sistema triénico por acoplamiento de la cetona de Grundman y del óxido de fosfina del anillo A, que conduce al análogo de Vit D<sub>2</sub> deseado, según el esquema siguiente:

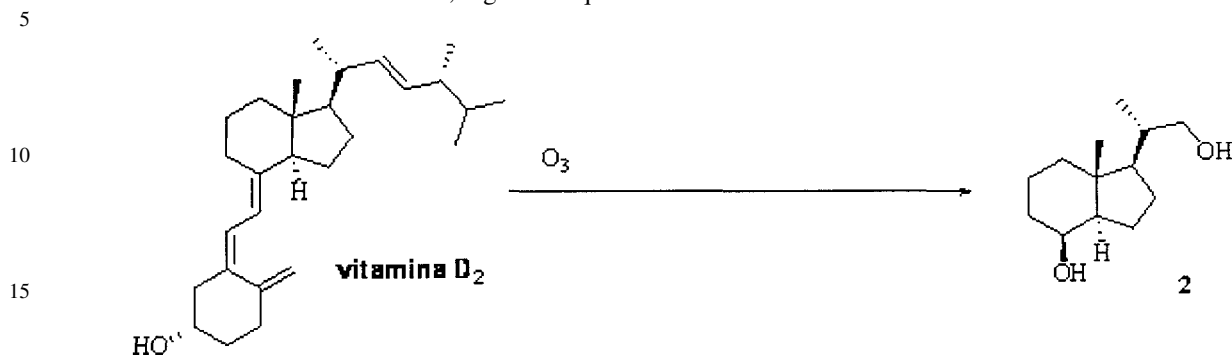


60 El problema que se plantea por tanto en la técnica es conseguir una alternativa al método de obtención de la 25-hidroxiketona de Windaus a partir de la Vitamina D<sub>2</sub> realizado por la técnica, con más eficiencia y evitando reactivos tóxicos y peligrosos, como la amalgama de sodio y mercurio que se utiliza en la Julia clásica. La solución que propone la presente invención es una ruta a través de la reacción de un óxido de fosfina y del aldehído (2R)-2,3-dimetil-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanal que permite la condensación de Wittig-Horner, rindiendo exclusivamente el alqueno trans.

65

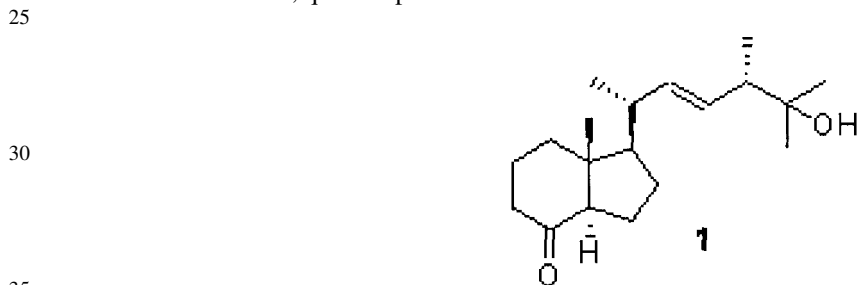
**Descripción de la invención**

El diol de Inhoffen-Lythgoe de fórmula 2 es fácilmente asequible a partir de la Vitamina D<sub>2</sub> comercial gracias a una reacción de ozonólisis reductora, según el esquema

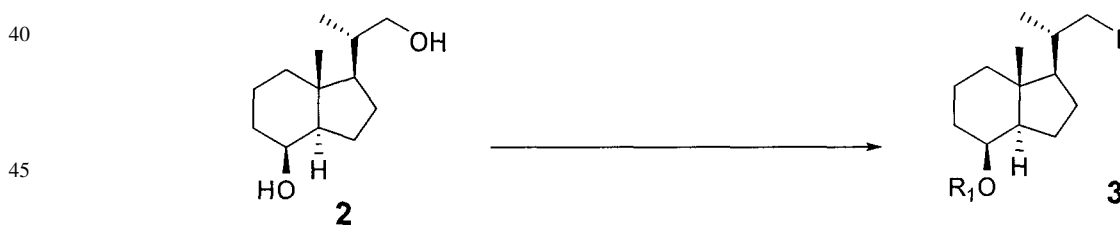


20 El agente reductor es preferiblemente NaBH<sub>4</sub>. Esta reacción se realiza en dos etapas y ofrece un rendimiento del 84%. Una realización de la presente invención comprende incluir esta etapa previa al procedimiento objeto de protección.

25 La invención es un procedimiento de obtención del precursor de análogos de la Vitamina D<sub>2</sub> de fórmula 1, o de sus sales o formas activas, que comprende:



- hacer reaccionar el compuesto de fórmula 2 con yodo, imidazol y trifetilfosfina en THF, seguido de protección del alcohol secundario para dar el compuesto de fórmula 3, según el esquema siguiente:



50 donde R1 es un grupo protector del alcohol, preferiblemente terciobutildimetilsilil (TBS) o tetrahidropirano (THP). Esta reacción ofrece un rendimiento global del 97%.

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

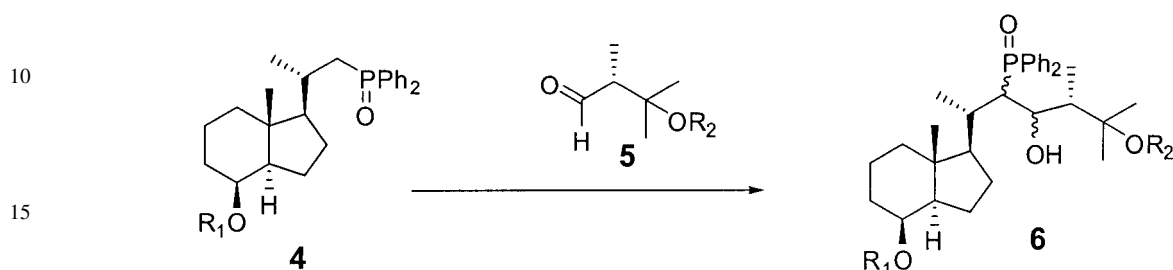
- Hacer reaccionar el compuesto de fórmula 3 con difenilfosfina y oxidar la fosfina obtenida para dar el compuesto de fórmula 4, según el esquema:



## ES 2 380 853 A1

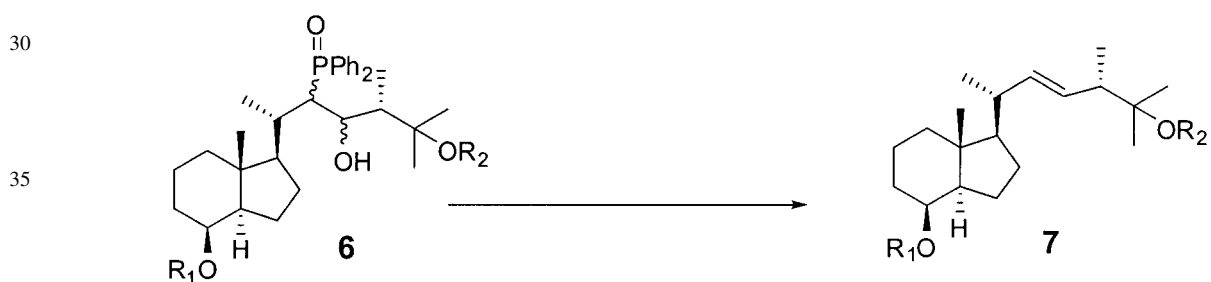
En una realización preferible esta oxidación se realiza en presencia de agua oxigenada ( $H_2O_2$ ). La reacción ofrece un rendimiento global del 95%.

- Hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con el aldehído de fórmula 5 en un disolvente polar a temperatura igual o inferior a  $-70^\circ C$  en medio básico, para dar el compuesto de fórmula 6.



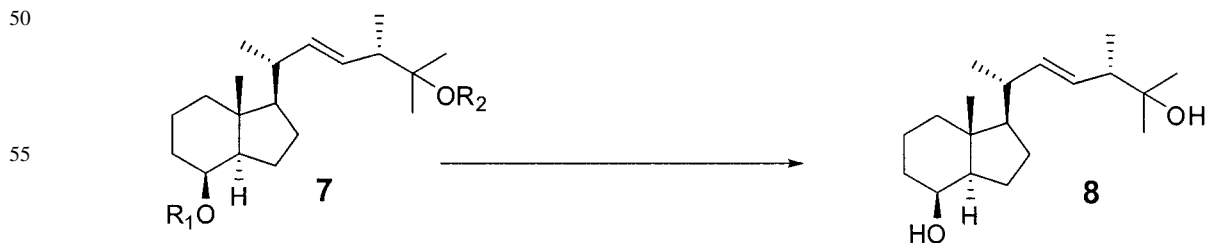
Donde R2 es un grupo protector del alcohol independiente de R1, preferiblemente TBS o THP. En otra realización preferible de la invención, dicho medio polar es tetrahidrofurano (THF), y en otra realización más, dicho medio básico es butil litio (BuLi). Esta reacción ofrece un rendimiento global del 98%.

- Hacer reaccionar el compuesto de fórmula 6 con una base en un disolvente polar en condiciones de temperatura creciente desde  $0^\circ C$  hasta temperatura ambiente ( $T_a$ ) para dar el compuesto de fórmula 7.



En una realización preferible de la invención dicho medio polar es THF. En otra realización preferible dicho medio básico es hidruro sódico (NaH). En esta reacción se obtiene única y exclusivamente el alqueno trans y con un rendimiento del 55%.

- Desprotección de los alcoholes protegidos del compuesto 7 para dar el compuesto de fórmula 8.



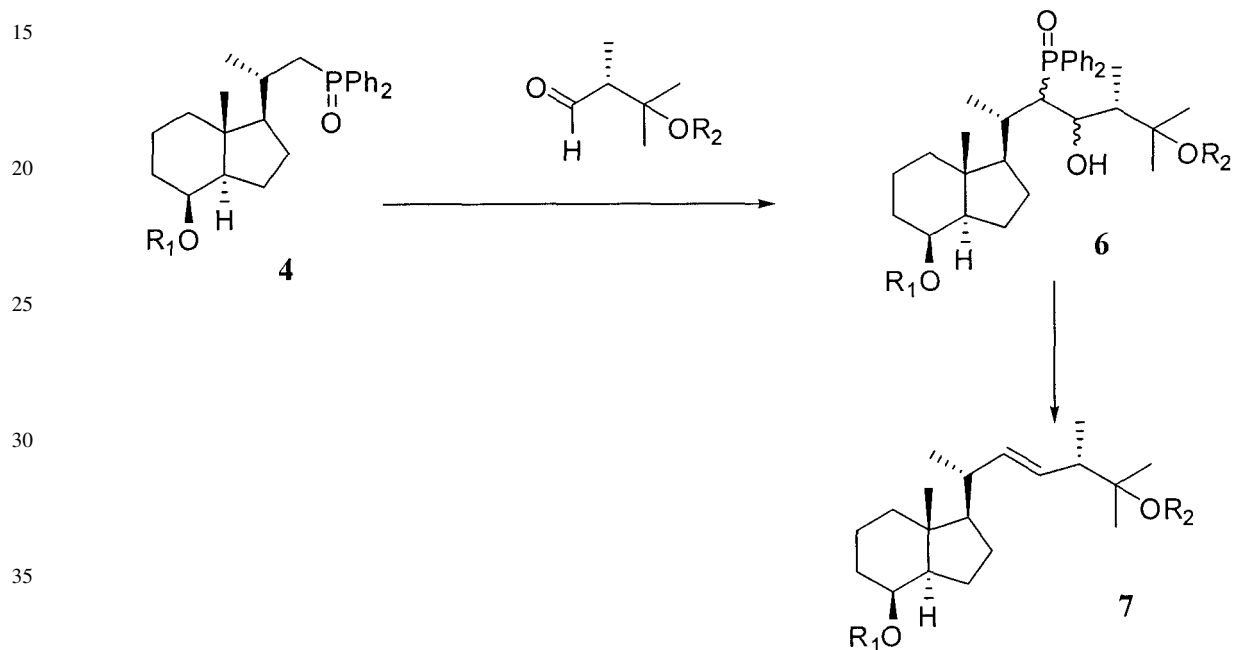
En una realización preferible de la invención la desprotección de los grupos alcohol se realiza en medio ácido.

- Oxidación de dicho diol de configuración trans de fórmula 8 para dar el compuesto de fórmula 1, preferiblemente en presencia de dicromato de piridinio (PDC) como agente oxidante.

## ES 2 380 853 A1

La obtención y el aislamiento de dicha configuración trans en un procedimiento que resulta rentable representa la principal ventaja tecnológica de la presente invención respecto de la técnica.

La etapa de la reacción de Wittig-Horner entre el óxido de fosfina y el aldehído quiral (2R)-2,3-dimetil-3-(tetra-  
5 hidro-2H-piran-2-iloxi)butanal para obtener exclusivamente 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, o de sus sales o formas activas, que comprende hacer reaccionar directamente el óxido de fosfina de fórmula 4 y el  
10 aldehído quiral (2R)-2,3-dimetil-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanal en un disolvente polar preferiblemente THF, a temperatura inferior a  $-70^{\circ}\text{C}$  en medio básico preferiblemente BuLi; seguido de hacer reaccionar dicho compuesto  
de fórmula 6 con una base preferiblemente Hidruro de sodio (NaH), en un disolvente polar preferiblemente THF, en  
condiciones de temperatura creciente desde  $0^{\circ}\text{C}$  hasta  $T_a$ , para dar el compuesto de fórmula 7, según la reacción:



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

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

50

(Esquema pasa a página siguiente)

55

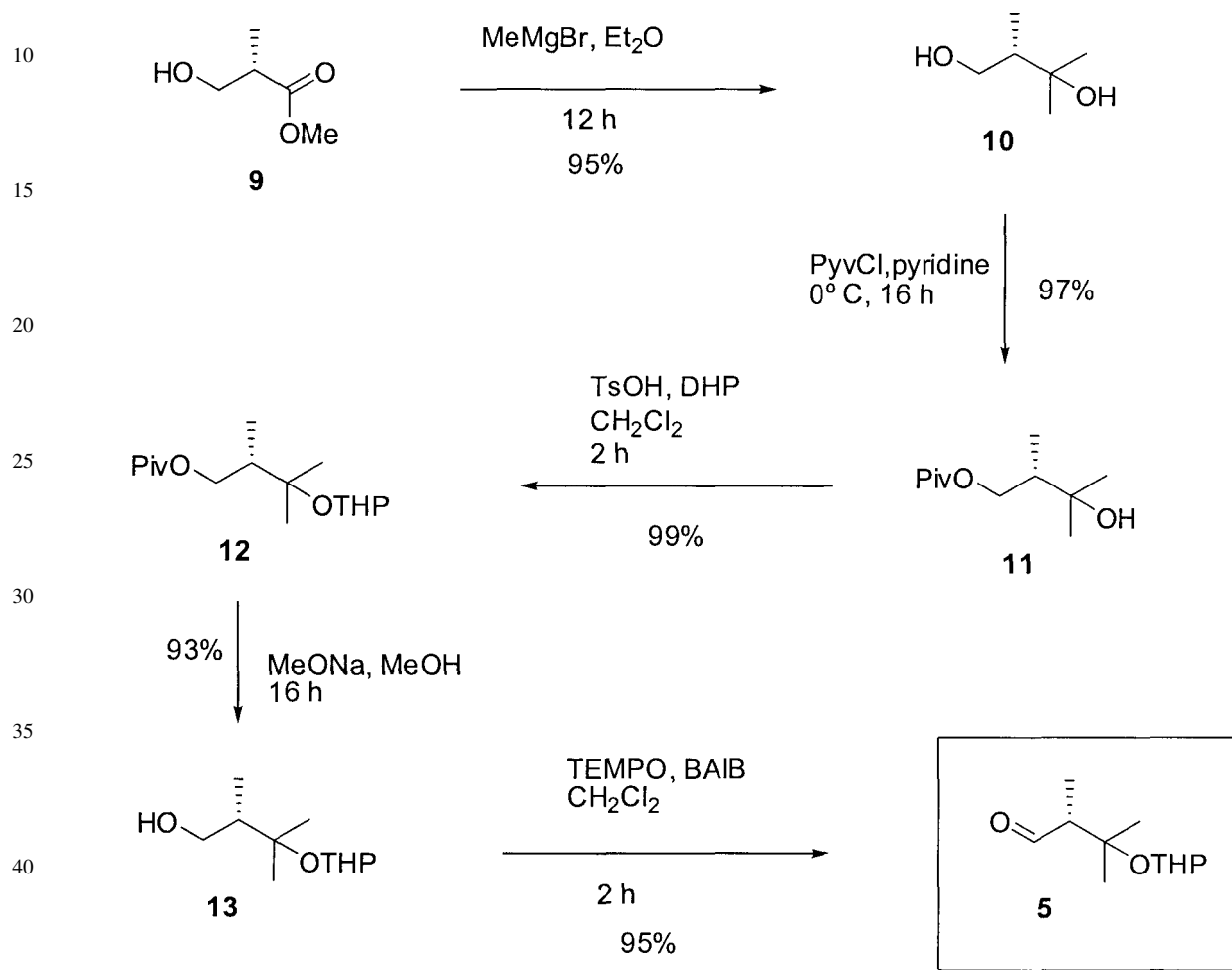
60

65

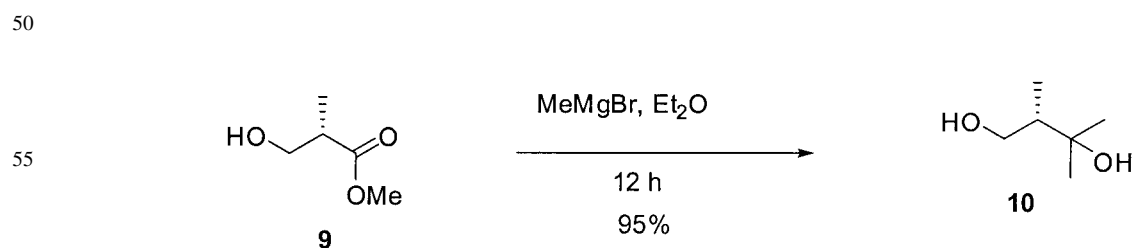
## Ejemplos

## Ejemplo 1

5 Preparación del aldehído 5 según el esquema siguiente



## Síntesis de 10



65 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 9 (5 g; 42,32 mmol) gota a gota previamente disuelto en 10 mL de Et<sub>2</sub>O, y se dejó en agitación durante 1 h. Se añadió HCl al 10% hasta un pH = 3 y se realizó un extracción continua con éter etílico durante 24 h. Se secó la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener el compuesto 10 (4,7694 g; 95%) en forma de un líquido incoloro.

R<sub>f</sub> = 0,16 (50% AcOEt/hexano).

## ES 2 380 853 A1

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 4,48 (s ancho, 1H, OH); 3,61 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>OH); 1,71 (m, 1H, -CHCH<sub>3</sub>); 1,14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C(OH)CH<sub>3</sub>); 1,07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C(OH)CH<sub>3</sub>); 0,75 (d, 3H, J = 6,9 Hz, CH<sub>3</sub>CH-).

**RMN-<sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 74,32 (CH<sub>3</sub>C(OH)CH<sub>3</sub>); 65,73 (-CH<sub>2</sub>OH); 43,73 (-CHCH<sub>3</sub>); 29,35 (CH<sub>3</sub>C(OH)CH<sub>3</sub>); 23,83 (CH<sub>3</sub>C(OH)CH<sub>3</sub>); 12,88 (CH<sub>3</sub>CH-).

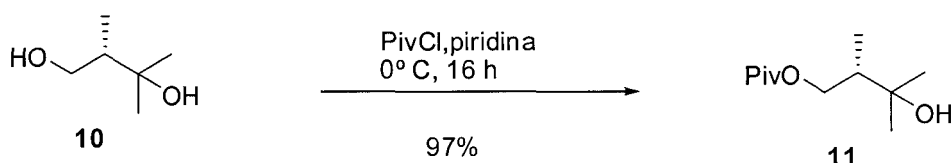
**SM (EI<sup>+</sup>) ([m/z], %):** 103,08 ([M-OH]<sup>+</sup>, 59); 87,07 ([M-CH<sub>2</sub>OH]<sup>+</sup>, 8); 85,07 ([M-2OH]<sup>+</sup>, 100); 82,08 (10); 71,06 (14); 70,08 ([M-CH<sub>4</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 63); 67,06 (32); 60,06 (18).

**HRMS (EI<sup>+</sup>):** m/z 103,0759 calculado para <sub>5</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>, obtenido 103,0764.

### Síntesis de 11

15

20



A una disolución del diol 10 (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 Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución de HCl al 10% (2×30 mL), H<sub>2</sub>O (2×30 mL) y una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (2×30 mL). Una vez lavado se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> seguido de filtrado y concentrado para obtener el compuesto 11 (7,29 g; 97%) en forma de líquido incoloro.

30

R<sub>f</sub> = 0,5 (50% AcOEt/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 4,18 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 4,8 Hz, J<sub>2</sub> = 10,9 Hz, -CH<sub>2</sub>); 3,85 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 7,4 Hz, J<sub>2</sub> = 10,9 Hz, -CH<sub>2</sub>); 1,79 (m, 1H, -CHCH<sub>3</sub>); 1,14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C(OH)CH<sub>3</sub>); 1,11 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-terBu-); 1,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C(OH)CH<sub>3</sub>); 0,90 (d, 3H, J = 6,7 Hz, CH<sub>3</sub>CH-).

35

**RMN-<sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 178,52 (C=O); 72,04 (CH<sub>3</sub>C(OH)CH<sub>3</sub>); 66,55 (-CH<sub>2</sub>); 43,06 (-CHCH<sub>3</sub>); 38,66 (C-terBu-); 29,99 (CH<sub>3</sub>C(OH)CH<sub>3</sub>); 27,09 (CH<sub>3</sub>-terBu-); 26,14 (CH<sub>3</sub>C(OH)CH<sub>3</sub>); 12,74 (CH<sub>3</sub>CH-).

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

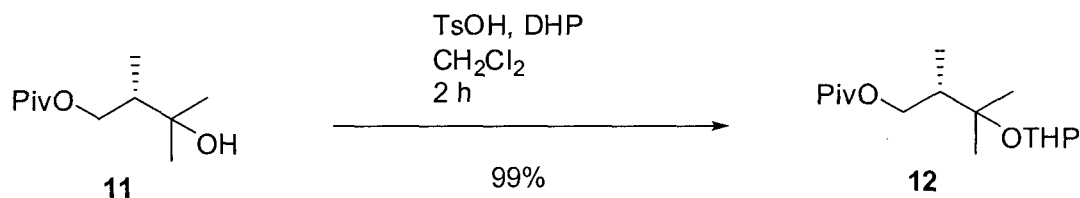
40

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** m/z 225,14613 calculado para C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N<sub>a</sub>O<sub>3</sub>, obtenido 225,14612.

### Síntesis de 12

45

50



55

A una disolución del alcohol 11 (39,24 g; 194 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener el compuesto 12 (55 g; 99%) en forma de un líquido incoloro.

60

R<sub>f</sub> = 0,71 (30% AcOEt/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 4,76 (m, 2H, CH-THP); 4,27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OC=O-); 3,85 (m, 4H, CH<sub>2</sub>O-THP, CH<sub>2</sub>OC=O-); 3,41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O-THP); 1,84 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH-THP); 1,6 (m, 2H, CH-THP); 1,46 (m, 8H, CH<sub>2</sub>-THP); 1,20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C(OTHP)CH<sub>3</sub>); 1,17 (s, 6H, CH<sub>3</sub>C(OTHP)CH<sub>3</sub>); 1,15 (s, 18H, CH<sub>3</sub>-terBu-); 1,13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C(OTHP)CH<sub>3</sub>); 0,94 (d, 3H, J = 6,9 Hz, CH<sub>3</sub>CH-); 0,92 (d, 3H, J = 6,7 Hz, CH<sub>3</sub>CH-).

65



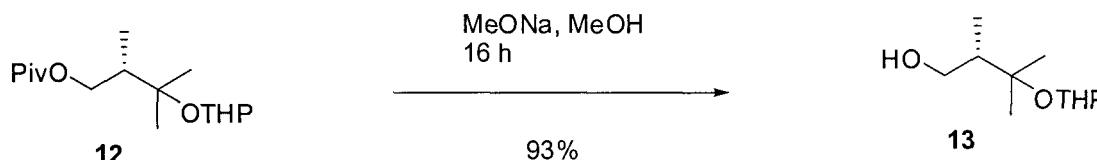
## ES 2 380 853 A1

**RMN-<sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_c$  178,54; 187,57 (-OC=O); 93,04; 93,31 (CH-THP); 76,78 (CH<sub>3</sub>C(OTHP)CH<sub>3</sub>); 66,20; 66,29 (CH<sub>2</sub>OC=O-); 62,67; 62,85 (CH<sub>2</sub>O-THP); 42,50; 42,60 (-CHCH<sub>3</sub>); 38,70 (C-terBu-); 32,22 (CH<sub>2</sub>CH-THP); 27,16 (CH<sub>3</sub>-terBu-); 25,42; 25,46 (CH<sub>2</sub>-THP); 22,65; 23,97; 24,07; 25,22 (CH<sub>3</sub>C(OTHP)CH<sub>3</sub>); 20,16; 20,32 (CH<sub>2</sub>-THP); 12,50; 12,62 (CH<sub>3</sub>CH-).

**SM (ESI<sup>+</sup>) ([m/z], %):** 310,2067 ([M+Na+1]<sup>+</sup>, 15); 309,20327 ([M+Na]<sup>+</sup>, 100).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** m/z 309,2033 calculado para C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>N<sub>a</sub>O<sub>4</sub>, obtenido 309,2036.

### Síntesis de 13



A una disolución del compuesto 12 (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<sub>2</sub>O, se eliminó el MeOH en rotavapor y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró antes de ser purificada por columna de cromatografía (10% AcOEt/Hexano) para obtener el compuesto 13 (37,626 g; 93%) en forma de líquido amarillo.

R<sub>f</sub> = 0,34 (30% AcOEt/hexano).

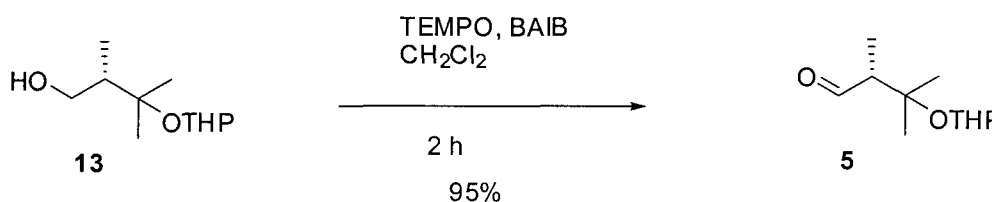
**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_H$  4,91 (m, 2H, CH-THP); 3,95 (m, 2H); 3,73 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>OH); 3,63 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>OH); 3,47 (m, 4H, CH<sub>2</sub>O-THP); 1,88 (m, 6H, CH<sub>2</sub>CH-THP, -CHCH<sub>3</sub>); 1,51 (m, 8H, CH<sub>2</sub>-THP); 1,35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C(OTHP)CH<sub>3</sub>); 1,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C(OTHP)CH<sub>3</sub>); 1,27 (s, 6H, CH<sub>3</sub>C(OTHP)CH<sub>3</sub>); 1,21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C(OTHP)CH<sub>3</sub>); 0,93 (d, 3H, J = 7,2 Hz, CH<sub>3</sub>CH-); 0,90 (d, 3H, J = 7,2 Hz, CH<sub>3</sub>CH-).

**RMN-<sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_c$  93,10; 93,36 (CH-THP); 80,72; 80,78 (CH<sub>3</sub>C(OTHP)CH<sub>3</sub>); 65,55; 65,61 (-CH<sub>2</sub>OH); 62,85; 62,94 (CH<sub>2</sub>O-THP); 44,47; 44,54 (-CHCH<sub>3</sub>); 32,12; 32,13 (CH<sub>2</sub>CH-THP); 25,20 (CH<sub>2</sub>-THP); 20,90; 22,12; 24,97; 26,18 (CH<sub>3</sub>C(OTHP)CH<sub>3</sub>); 20,22; 20,32 (CH<sub>2</sub>-THP); 12,90; 12,93 (CH<sub>3</sub>CH-).

**SM (ESI<sup>+</sup>) ([m/z], %):** 226,15 ([M+Na+1]<sup>+</sup>, 7); 225,15 ([M+Na]<sup>+</sup>, 64); 221,16 (100); 203,52 ([M+1]<sup>+</sup>, 5); 200,75 (9).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** m/z 225,14607 calculado para C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>N<sub>a</sub>O<sub>4</sub>, obtenido 225,14612.

### Síntesis de 5



A una disolución del compuesto 13 (3,36 g; 16,62 mmol) en 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 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<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró antes de ser purificada por columna de cromatografía (5% AcOEt/Hexano) para obtener el compuesto 5 (3,15 g; 95%) en forma de líquido incoloro.

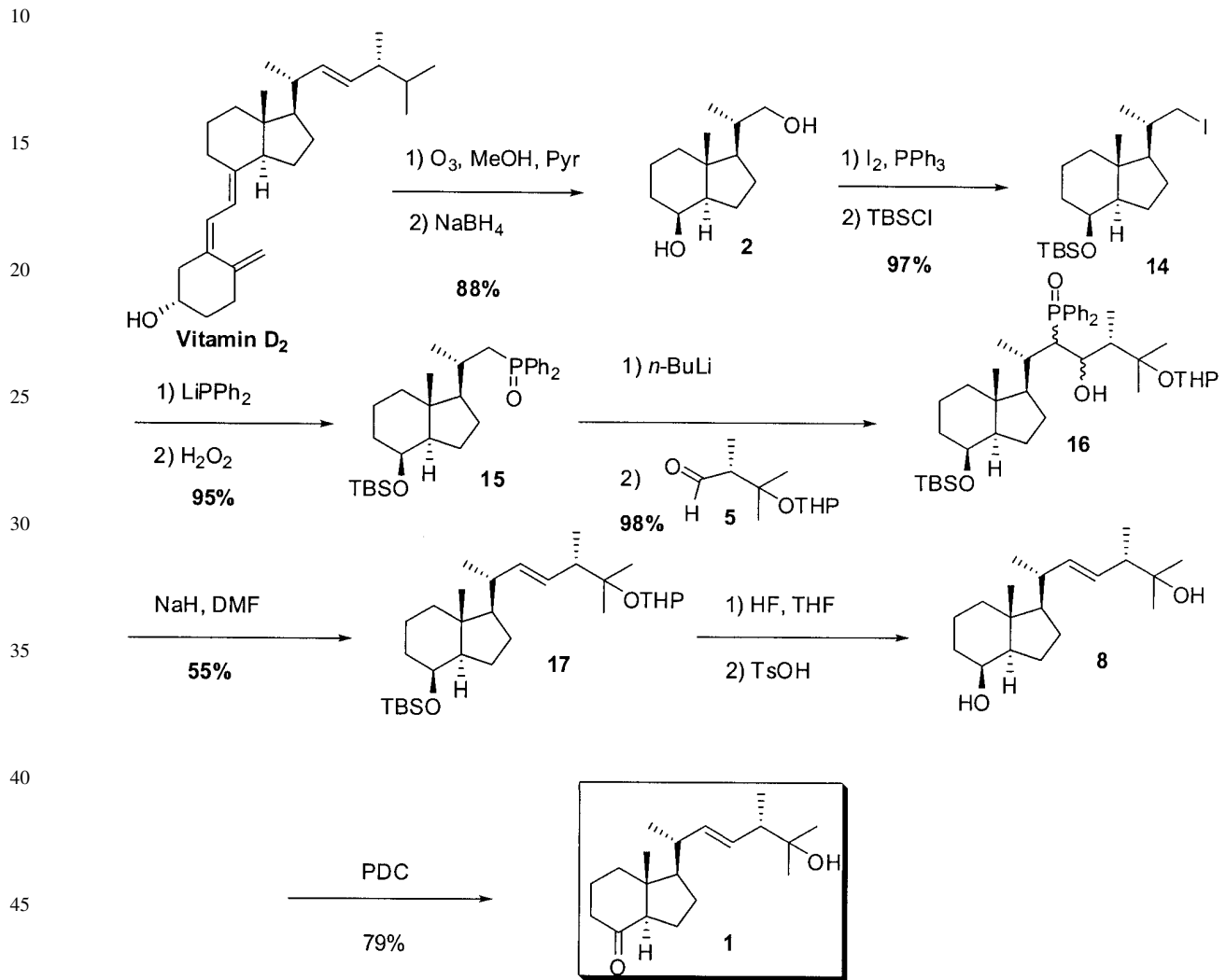
R<sub>f</sub> = 0,7 (30% AcOEt).

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta_H$  9,91 (d, 1H, J = 2,1 Hz, O=CH); 9,86 (d, 1H, J = 2,7 Hz, O=CH); 4,87 (m, 2H, CH-THP); 3,91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O-THP); 3,46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O-THP); 2,55 (dddd, 1H, CH<sub>2</sub>CH-THP); 2,47 (dddd, 1H, CH<sub>2</sub>CH-THP); 1,66 (m, 2H, CHCH<sub>3</sub>); 1,51 (m, 8H, CH<sub>2</sub>-THP); 1,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C(OTHP)CH<sub>3</sub>); 1,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C(OTHP)CH<sub>3</sub>); 1,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C(OTHP)CH<sub>3</sub>); 1,22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C(OTHP)CH<sub>3</sub>); 1,09 (d, 3H, J = 7 Hz, CH<sub>3</sub>CH-); 1,04 (d, 3H, J = 7 Hz, CH<sub>3</sub>CH-).

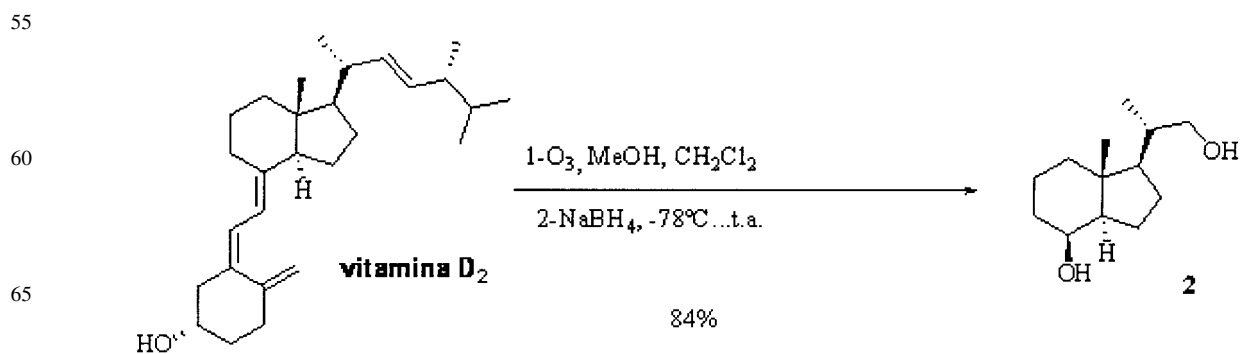
RMN-<sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 205,56; 205,90 (C=O); 93,25; 93,65 (-CH-THP); 76,74 (CH<sub>3</sub>C(OTHP)CH<sub>3</sub>); 62,62; 63,07 (-CH<sub>2</sub>O-THP); 55,48; 55,78 (-CHCH<sub>3</sub>); 32,10; 32,07 (CH<sub>2</sub>CH-THP); 25,35; 25,38 (CH<sub>2</sub>-THP); 22,94; 24,24; 24,60; 25,91 (CH<sub>3</sub>C(OTHP)CH<sub>3</sub>); 20,06; 20,29 (-CH<sub>2</sub>THP); 9,26; 9,42 (CH<sub>3</sub>CH-).

5 Ejemplo 2

Obtención de la 25-hidroxicetona de Windaus



50 Síntesis del diol de Inhoffen-Lythgoe (2)



## ES 2 380 853 A1

Se añadieron 30 mL de piridina a una disolución de Vitamina D<sub>2</sub> (20 g, 50,4 mmol) en MeOH (250 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL). Se purgó la disolución resultante con O<sub>2</sub> 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 NaBH<sub>4</sub> (2 g, 52,86 mmol) en agitación durante 2 h. Se añadió de nuevo NaBH<sub>4</sub> (2,00 g, 52,86 mmol) y se dejó reposar a temperatura ambiente. Se añadieron por última vez 2 g de NaBH<sub>4</sub> (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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. 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.

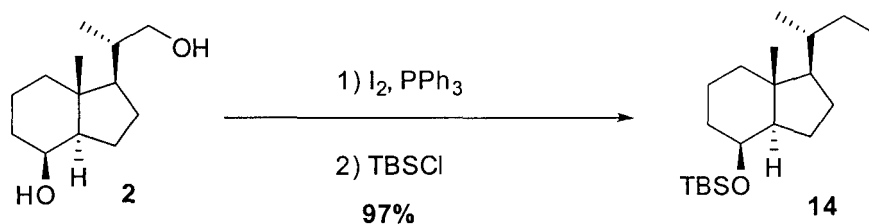
**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 4,07 (s, 1H, CH-8); 3,61 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 3,09 Hz; J<sub>2</sub> = 10,5 Hz, CH-22); 3,34 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,7 Hz, J<sub>2</sub> = 10,5 Hz, CH-22); 2,03-1,96 (m, 3H); 1,88-1,78 (m, 3H); 1,63-1,39 (m, 5H); 1,37-1,23 (m, 2H); 1,19-1,12 (m, 2H); 1,01 (d, 3H, J = 7,03 Hz, CH<sub>3</sub>-21); 0,94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-18).

**RMN-<sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 69,19 (CH-8); 67,70 (CH<sub>2</sub>-22); 52,95 (CH-14 ó 17); 52,37 (CH-14 ó 17); 41,86 (C-13); 40,23 (CH<sub>2</sub>); 38,25 (CH); 33,53 (CH<sub>2</sub>); 26,67 (CH<sub>2</sub>); 22,59 (CH<sub>2</sub>); 17,41 (CH<sub>2</sub>); 16,65 (CH<sub>3</sub>-21); 13,58 (CH<sub>3</sub>-18).

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

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** m/z 235,1671 calculado para C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>, obtenido 235,1668.

### Síntesis del yoduro 14



A una disolución del diol 2 (0,19 mmol) en 5 mL de THF a 0°C, se le añade imidazol (0,58 mmol), yodo (0,21 mmol) y trifenilfosfina PPh<sub>3</sub> (0,19 mmol). Se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió entonces una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa al 10% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y después se filtró y se concentró en rotavapor antes de purificación en cromatografía de columna (10% AcOEt/Hexano). Se disolvió el producto obtenido con 5 mL de DMF y se añadió imidazol (0,6 mmol), TBSCl (1 mmol) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP, SIGMA-ALDRICH). Se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadió entonces una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró antes de una nueva purificación en cromatografía de columna (10% AcOEt/Hexano).

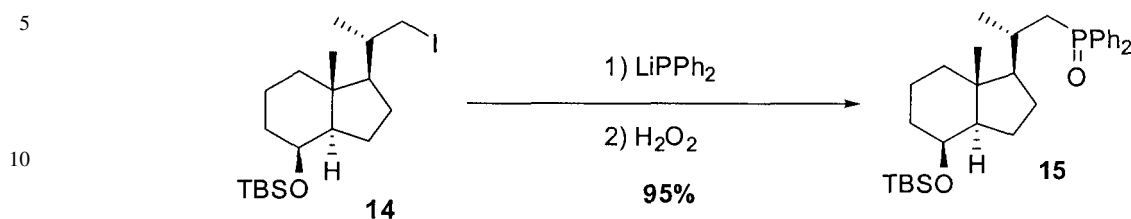
Compuesto 14: líquido incoloro, R<sub>f</sub> = 0,75 (30% AcOEt/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 4,04 (m, 1H, CH-8); 3,34 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2,1 Hz, J<sub>2</sub> = 9,3 Hz, CH<sub>2</sub>-22); 3,18 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 5,1 Hz, J<sub>2</sub> = 9,3 Hz, CH<sub>2</sub>-22); 1,83 (m, 3H); 1,61 (m, 4H); 1,23 (m, 9H); 1,01 (d, 3H, J = 5,8 Hz, CH<sub>3</sub>-21); 0,95 (m, 12H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>3</sub>-18); 0,56 (q, 6H, J = 7,8 Hz, CH<sub>2</sub>-Si).

**RMN-<sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 69,27 (CH-8); 56,04 (CH-14 o 17); 52,82 (CH-17 o 14); 42,11 (C-13); 40,47 (CH<sub>2</sub>); 36,46 (CH-20); 34,52 (CH<sub>2</sub>); 26,69 (CH<sub>2</sub>); 22,87 (CH<sub>2</sub>); 21,55 (CH<sub>2</sub>-22); 20,73 (CH<sub>2</sub>); 17,64 (CH<sub>3</sub>-21); 14,37 (CH<sub>3</sub>-18); 6,97 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-Si); 4,95 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-Si).

## ES 2 380 853 A1

### Síntesis del óxido de fosfina 15



15

20

A una disolución de HPPH<sub>2</sub> (1,1 mmol) en 10 mL de THF a 0°C, se añadió nBuLi (1,05 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 m. Se enfrió a -78°C y se añadió una disolución del yoduro 14 (1 mmol) en 5 mL de THF. Se agitó la mezcla dejando subir la temperatura hasta t.a y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación se añadió agua, se eliminó el THF en rotavapor y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30%, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró, se concentró y se sometió a una nueva purificación en cromatografía de columna (20% AcOEt/Hexano) para obtener el compuesto 15 con un rendimiento del 95%.

Compuesto 15: líquido incoloro, R<sub>f</sub> = 0,33 (50% AcOEt/hexano).

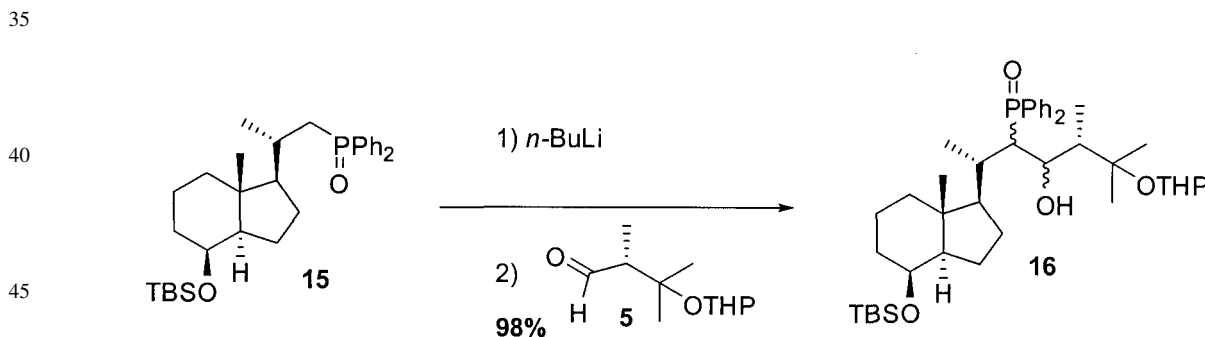
25

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 7,74 (m, 4H, *H*-Ph); 7,47 (m, 6H, *H*-Ph); 4,01 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz, *CH*-8); 2,35 (m, 1H); 1,78 (m, 7H); 1,16 (m, 7H); 1,09 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz, *CH*<sub>3</sub>-21); 0,92 (t, 9H, *J* = 7,9 Hz, *CH*<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>Si); 0,83 (s, 3H, *CH*<sub>3</sub>-18); 0,53 (q, 6H, *J*<sub>1</sub> = 7,9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 15,6 Hz, *CH*<sub>2</sub>-Si).

30

**RMN-<sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 132,97; 133,93; 134,49; 135,45 (*C*-Ph); 128,46; 128,49; 128,58; 128,61; 130,46; 130,55; 130,84; 130,93; 131,35; 131,48 (*CH*-Ph); 69,29 (*CH*-8); 58,51 (*CH*-17); 53,13 (*CH*-14); 42,38 (*C*-13); 40,64 (*CH*<sub>2</sub>); 35,45; 36,16 (*CH*<sub>2</sub>-22); 34,52 (*CH*<sub>2</sub>); 31,55 (*CH*-20); 27,67 (*CH*<sub>2</sub>); 22,86 (*CH*<sub>2</sub>); 21,04 (*CH*<sub>3</sub>-18); 17,56 (*CH*<sub>2</sub>); 13,31 (*CH*<sub>3</sub>-21); 6,93 (*CH*<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-Si); 4,91 (*CH*<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-Si).

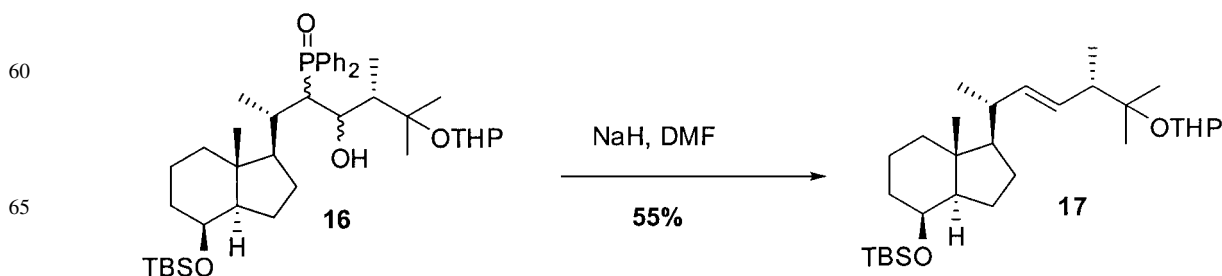
### Síntesis de 16



50

A una disolución del óxido de fosfina 15 (0,29 mmol) en 5 mL de THF, se añadió a -78°C n-BuLi 2,5 N (0,29 mmol) y se agitó durante 30 m. A continuación, se añadió una disolución del aldehído 5 (0,32 mmol) en 5 mL de THF y se agitó durante 16 h. Después se añadió agua y se extrajo con Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró antes de purificar en cromatografía de columna (40% AcOEt/hexano). Rendimiento 98%.

### Síntesis de 17

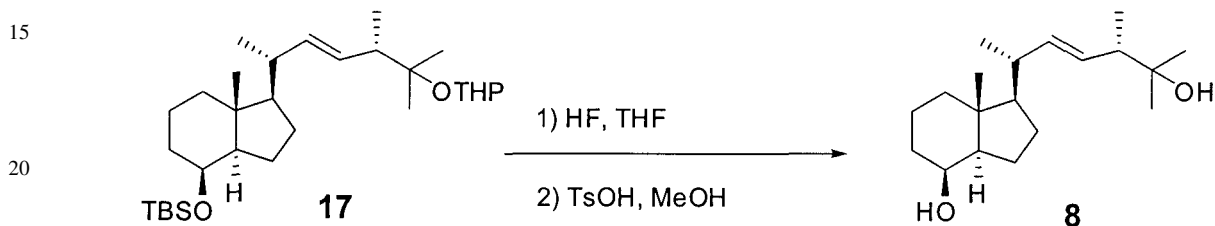


## ES 2 380 853 A1

A una disolución del compuesto 16 (3,6 g; 5,06 mmol) en 10 mL de THF a 0°C, se le añadió NaH (60% dispersión en aceite mineral; 0,29 g; 10,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se sometió a calentamiento a reflujo a 90°C durante 24 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se añadió una disolución saturada de NaCl y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró antes de purificar en cromatografía de columna (10% AcOEt/hexano) para obtener el compuesto 17 (1,37 g; 55%).

Compuesto 17: líquido amarillo, R<sub>f</sub> = 0,7 (30% AcOEt/hexano).

### 10 Síntesis de 8



25

30

A una disolución del compuesto 17 (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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El extracto se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El extracto se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en columna de cromatografía de sílica gel (5% EtOAc/hexano) para dar el compuesto 8 (2,139 g, 75%) en forma de sólido blanco.

35 Compuesto 8: R<sub>f</sub> = 0,3 (30% AcOEt/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>H</sub> 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, CH<sub>3</sub>-27 ó 28); 1,15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-27 ó 28); 1,02 (m, 6H, CH<sub>3</sub>-21, CH<sub>3</sub>-26); 0,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-18).

40 **RMN-<sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ<sub>C</sub> 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 (CH<sub>2</sub>); 39,81 (CH-20); 33,51 (CH<sub>2</sub>); 27,63 (CH<sub>2</sub>); 26,83 (CH<sub>3</sub>-26 ó 28); 26,48 (CH<sub>3</sub>-26 ó 28); 22,53 (CH<sub>2</sub>); 20,62 (CH<sub>3</sub>-27); 17,45 (CH<sub>2</sub>); 15,58 (CH<sub>3</sub>-21); 13,71 (CH<sub>3</sub>-18).

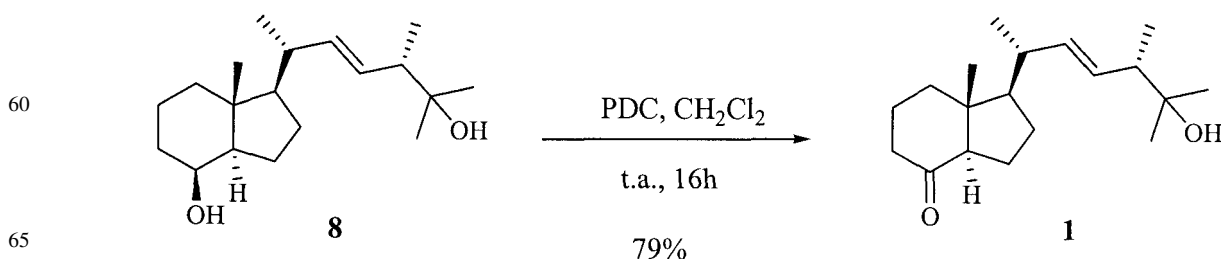
45 **IR (NaCl, U (cm<sup>-1</sup>)):** 3463; 2964; 2875; 1710; 1457; 1375; 1306; 1213; 1136; 1056.

**SM (EI<sup>+</sup>) ([m/z], %):** 276,25 ([M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 1); 261,22 ([M-2OH]<sup>+</sup>, 1); 236,22 ([M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O]<sup>+</sup>, 2); 218,20 ([M-C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 6); 189,16 ([M-C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 7); 180,15 ([M-C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>O]<sup>+</sup>, 7); 163,14 ([M-C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 36); 135,10 ([M-C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100); 82,07 ([M-C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 86).

50 **HRMS (EI<sup>+</sup>):** m/z 315,22941 calculado para C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>a</sub>O<sub>2</sub>, obtenido 315,22945.

### 55 Síntesis de 1

55



## ES 2 380 853 A1

A una disolución del diol 8 (2,126 g, 7,22 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (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  $\text{Et}_2\text{O}$  (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.

5

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

10 **RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{H}}$  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, *CH*<sub>3</sub>-27 ó 28); 1,09 (s, 3H, *CH*<sub>3</sub>-27 ó 28); 1,02 (d, 3H,  $J = 6,75$  Hz, *CH*<sub>3</sub>-26); 0,96 (d, 3H,  $J = 6,75$  Hz, *CH*<sub>3</sub>-21); 0,61 (s, 3H, *CH*<sub>3</sub>-18).

15 **RMN-<sup>13</sup>C (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta_{\text{C}}$  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*<sub>2</sub>); 39,89 (*CH*-20); 38,79 (*CH*<sub>2</sub>); 27,73 (*CH*<sub>2</sub>); 26,85 (*CH*<sub>3</sub>-26 ó 28); 26,60 (*CH*<sub>3</sub>-26 ó 28); 24,03 (*CH*<sub>2</sub>); 20,87 (*CH*<sub>3</sub>-27); 19,03 (*CH*<sub>2</sub>); 16,31 (*CH*<sub>2</sub>); 15,54 (*CH*<sub>3</sub>-21); 12,68 (*CH*<sub>3</sub>-18).

**SM (ESI<sup>+</sup>) ([*m/z*], %):** 315,23 ([*M*+*Na*]<sup>+</sup>, 33); 293,13 ([*M*+1]<sup>+</sup>, 5); 275,23 ([*M*-OH]<sup>+</sup>, 65); 257,23 (100).

20 **HRMS (ESI<sup>+</sup>):** *m/z* 315,2296 calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_a\text{O}_2$ , obtenido 315,2294.

25

30

35

40

45

50

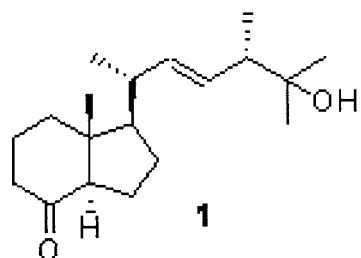
55

60

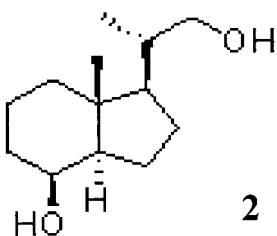
65

REIVINDICACIONES

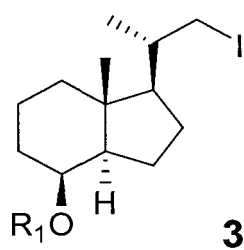
1. Procedimiento de obtención del precursor de análogos de la Vitamina D<sub>2</sub> de fórmula 1, o de sus sales o formas activas, que comprende



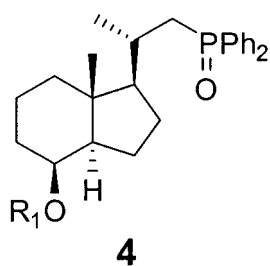
20 - hacer reaccionar el diol de Inhoffen-Lythgoe de fórmula 2



35 con yodo, imidazol y trifetilfosfina en THF, seguido de protección del alcohol secundario para dar el compuesto de fórmula 3, donde R<sub>1</sub> es un grupo protector del alcohol;



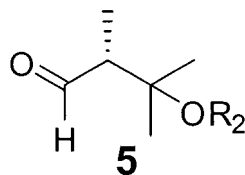
50 - hacer reaccionar el compuesto de fórmula 3 con difenilfosfina seguido de oxidación de la fosfina obtenida para dar el compuesto de fórmula 4;



## ES 2 380 853 A1

- hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con el aldehído de fórmula 5

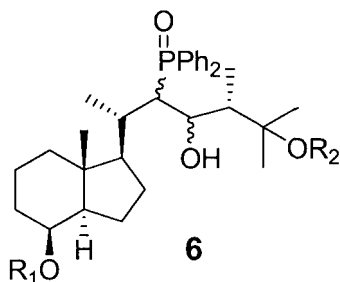
5



10

en un disolvente polar a temperatura igual o inferior a  $-70^{\circ}\text{C}$  en medio básico para dar el compuesto de fórmula 6, donde R2 es un grupo protector del alcohol independiente de R1;

15

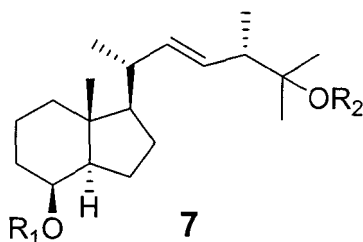


20

25

- hacer reaccionar el compuesto de fórmula 6 con una base en un disolvente polar en condiciones de temperatura creciente desde  $0^{\circ}\text{C}$  hasta  $T_a$ , para dar el compuesto trans de fórmula 7;

30

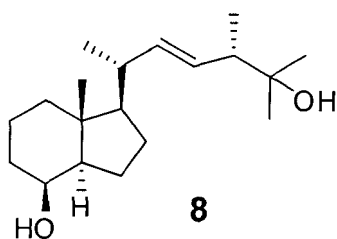


35

40

- desprotección de los alcoholes protegidos del compuesto 7 para dar el compuesto de fórmula 8.

45



50

55

- oxidación del diol de configuración trans de fórmula 8 para dar el compuesto de fórmula 1.

60

2. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende la etapa previa de ozonolisis reductora de la Vitamina  $D_2$  para dar el compuesto de fórmula 2.

65

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en que dicha ozonolisis reductora de la Vitamina  $D_2$  se realiza en presencia de  $\text{NaBH}_4$  como agente reductor.



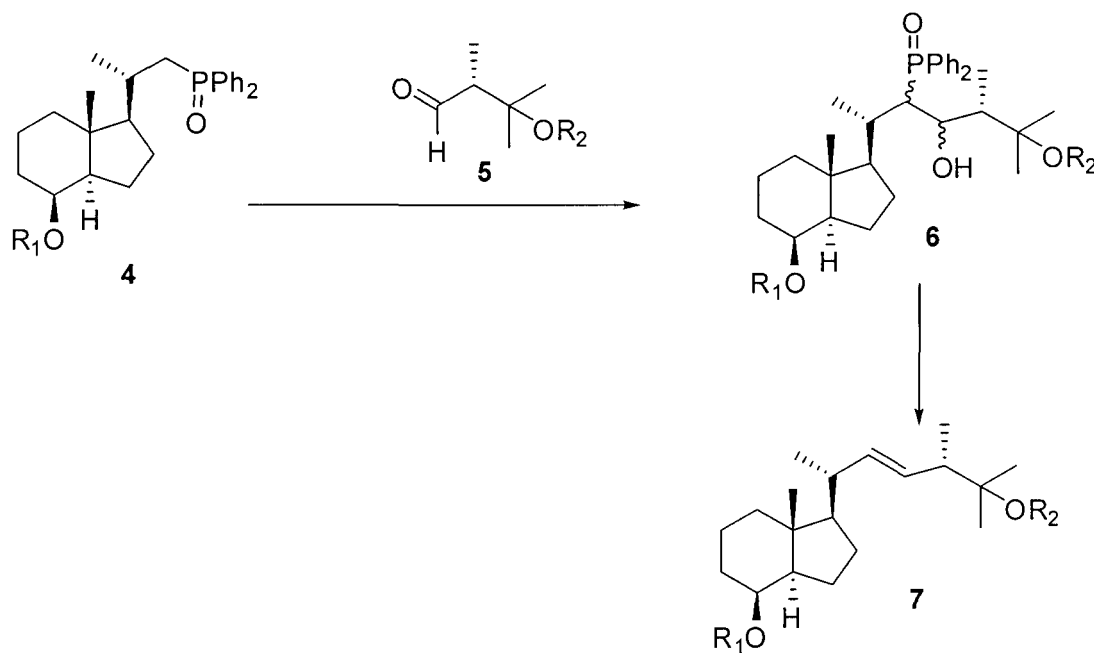
## ES 2 380 853 A1

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en que dicha oxidación de la fosfina en la obtención del compuesto de fórmula 4 se realiza en presencia de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

5. Procedimiento de obtención del precursor de análogos de la Vitamina D<sub>2</sub> de fórmula 1, o de sus sales o formas activas, que comprende:

- hacer reaccionar el óxido de fosfina de fórmula 4 y el aldehído quiral (2R)-2,3-dimetil-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanal a temperatura inferior a -70°C en un disolvente polar y en medio básico para dar el compuesto de fórmula 6;

- hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula 6 en un disolvente polar con una base en condiciones de temperatura creciente desde 0°C hasta T<sub>a</sub>, para dar el compuesto de fórmula 7, según la reacción:



donde R1 y R2 son dos grupos protectores de alcohol;

- desprotección de los alcoholes y oxidación de dicho diol trans para dar el compuesto de fórmula 1.

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

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en que dicho medio básico en la reacción de obtención del compuesto de fórmula 6 es BuLi.

8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en que dicha base en la reacción de obtención del compuesto de fórmula 7 es NaH.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en que la desprotección de los alcoholes protegidos se lleva a cabo en medio ácido.

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en que dicha oxidación del diol trans en la obtención del compuesto de fórmula 1 se realiza en presencia de PDC como agente oxidante.

11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en que dichos grupos protectores de alcohol R1 y R2 son TBS o THP.



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201001363

②② Fecha de presentación de la solicitud: 22.10.2010

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

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

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	FALL, Y. et al. "An efficient synthesis of the 25-hydroxy Windaus-Grundmann ketone". Tetrahedron Letters 2000, Volumen 41, páginas 7337-7340. Ver página 7337, resumen; página 7338, esquema 1; página 7339, esquema 4.	1-11
A	GAO, L.-J. et al. "Convergent Synthesis of 1 $\alpha$ -Hydroxyvitamin D5". European Journal of Organic Chemistry 2000, Volumen 15, páginas 2755-2759. Ver página 2755, resumen; página 2756, esquema 1.	1-11
A	HANEKAMP, J.C. et al. "25-Hydroxydihydrotachysterol <sub>2</sub> : An Innovative Synthesis of a Key Metabolite of Dihydrotachysterol <sub>2</sub> ". Tetrahedron 1992, Volumen 48, Número 42, Páginas 9283-9294. Ver página 9283, resumen; página 9286, esquema 3; página 9284, esquema 2.	1-11
A	CHAPELON, A.-S. et al. "Enantioselective synthesis of steroids". Tetrahedron 2007, Volumen 63, páginas 11511-11616. [Disponible en línea el 31.08.2007]. Ver página 11522, esquema 24; página 11538, esquema 70.	1-11

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  
20.01.2012

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: 20.01.2012

**Declaración**

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

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

**Base de la Opinión.-**

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

**1. Documentos considerados.-**

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

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	FALL, Y. et al. Tetrahedron Letters 2000, Vol. 41, pp. 7337-7340	2000
D02	GAO, L.-J. et al. "European Journal of Organic Chemistry 2000, Volumen 15, pp. 2755-2759	2000
D03	HANEKAMP, J.C. et al. Tetrahedron 1992, Vol. 48, Nº 42, pp. 9283-9294	1992
D04	CHAPELON, A.-S. et al. Tetrahedron 2007, Vol. 63, pp. 11511-11616	31.08.2007

**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 en varias etapas para la obtención del precursor de análogos de la vitamina D<sub>2</sub>, de fórmula **1**, que utiliza como producto de partida el diol de Inhoffen-Lythgoe **2**, que a su vez se puede obtener a partir de la propia vitamina D<sub>2</sub>.

El documento D01 divulga un procedimiento para la síntesis de la 25-hidroxicetona de Windaus-Grundmann a partir del diol de Inhoffen-Lythgoe (**6**) (compuesto **2** de la invención), precursor del aldehído **4**, que se somete a una reacción de Wittig con el iluro **3**. La orientación de la reacción es la inversa a la del procedimiento de la invención, es decir, el grupo aldehído se encuentra unido al esqueleto de la molécula y el fosforano o derivado porta la cadena lateral (ver página 7337, resumen; página 7338, esquema 1; página 7339, esquema 4).

El documento D02 divulga un procedimiento en varias etapas para síntesis de 1a-hidroxivitamina D<sub>5</sub> (**2**) a partir de vitamina D<sub>2</sub>, que utiliza una secuencia de olefinación de Julia entre una fenilsulfona de fórmula **5** y el aldehído **7** (ver página 2755, resumen; página 2756, esquema 1). De esta forma se llega a una cetona **8**, que por reacción de Wittig-Horner con el derivado de fósforo **9** da lugar al derivado final de vitamina D<sub>2</sub> (**2**).

El documento D03 divulga un procedimiento para la síntesis de 25-hidroxi-dihidrotaquisterol<sub>2</sub> **16** a partir de vitamina D<sub>2</sub>, en el que la 25-hidroxicetona de Windaus-Grundmann aparece como intermedio (ver página 9283, resumen; página 9286, esquema 3). El procedimiento incluye una primera etapa de ozonolisis, seguida de reducción con NaBH<sub>4</sub> (idéntica a la etapa a de la invención), que da lugar al dihidroxiderivado **6** (compuesto **2** de la invención) (ver página 9284, esquema 2). 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 D04 divulga una revisión sobre síntesis enantioselectiva de esteroides, que entre los que se encuentran algunos derivados de vitamina D. Algunas de las aproximaciones incluyen reacciones de Wittig o de Wittig-Horner para la elaboración de la cadena lateral, pero, en general, como ocurre con los documentos anteriores, la orientación de la reacción es la inversa a la del procedimiento de la invención (ver, por ejemplo, página 11522, esquema 24; página 11538, esquema 70).

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, que utiliza como producto de partida el diol de Inhoffen-Lythgoe **2**, y que se basa en la reacción tipo Wittig entre el óxido de difenilfosfina **4** y el aldehído **5**.

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-11** reúne los requisitos de novedad y actividad inventiva recogidos en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes.