(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 554 649**

(21) Número de solicitud: 201400492

(51) Int. Cl.:

C07C 401/00 (2006.01)
A61K 31/593 (2006.01)

(12) INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA R1

(22) Fecha de presentación:

20.06.2014

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

22.12.2015

(88) Fecha de publicación diferida del informe sobre el estado de la técnica:
22.02.2016

(71) Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE VIGO (100.0%)
Campus Universitario s/n
36310 Vigo (Pontevedra) ES

(72) Inventor/es:

FALL DIOP , Yagamare ;
GÓMEZ PACIOS , Generosa ;
GÁNDARA BARREIRO , Zoila;
CORDEIRO VIDAL , Victoria ;
MARTÍNEZ DOMÍNGUEZ , Andrea ;
LOIS RIVADULLA , Marcos ;
PÉREZ VÁZQUEZ , Manuel ;
PAZO MISA , Marta ;
ZÚÑIGA GIRÓN, Andrea;
GONZÁLEZ PÉREZ , María y
PAZOS AGUETE , Gonzalo

(54) Título: **Procedimiento de obtención de metabolitos de la vitamina D_3**

(57) Resumen:

La vitamina D_3, sus metabolitos y análogos tienen una importante actividad biológica que ha motivado el desarrollo de un gran número de rutas sintéticas. Además del calcitriol (1α, 25-$(OH)_2$-vitamina D_3), 24R, 25 - $(OH)_2$ - vitamina D_3 es un metabolito activo de la vitamina D_3 pero cuya actividad biológica no es totalmente conocida. Dada su disponibilidad limitada y su precio elevado es necesario desarrollar metodologías más eficientes de este metabolito de la vitamina D_3. La presente invención describe un procedimiento de obtención de metabolitos de la vitamina D_3 hidroxilados en la posición C-24 que aplica la reacción de dihidroxilación asimétrica de Sharpless para generar la cadena lateral y que utiliza como compuesto de partida el diol de Inhoffen-Lythgoe fácilmente asequible a partir de la vitamina D_2 comercial.

ES 2 554 649 R1

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 201400492

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 20.06.2014

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) **Int. Cl. :** Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	(56) Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	NICOLETTI, D. et al. "A short approach to 24 *R*,25-dihydroxyvitamin D_3". Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 2010, Volumen 121, páginas 43-45. Ver página 43, resumen y apartado 2; página 44, figuras 1-4.	1-4
A	KAUFMANN, M. et al. "Clinical Utility of Simultaneous Quantification of 25-Hydroxyvitamin D and 24,25-Dihydroxyvitamin D by LC-MS/MS Involving Derivatization With DMEQ-TAD". The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2014, Volumen 99, Número 7, páginas 2567-2574. [Disponible en línea el 26.03.2014]. Ver página 2567, resumen; página 2568, columna 2, párrafo 4 – página 2569, columna 1, párrafo 1; página 2569, figura 1.	1-4
A	SARDINA, F.J. et al. "Studies on the Side-Chain Hydroxylated Metabolites of Vitamin D. 2. Stereocontrolled Synthesis of 25-Hydroxyvitamin D_2". Journal of Organic Chemistry 1986, Volumen 51, páginas 1264-1269. Ver página 1264, resumen; página 1265, figura 2.	1-4
A	HATAKEYAMA, S. et al. "Synthesis and biological characterization of 1α,24,25-trihydroxy-2β-(3-hydroxypropoxy)vitamin D_3 (24-hydroxylated ED-71)". Steroids 2001, Volumen 66, páginas 267-276. Ver página 267, resumen; páginas 275, figuras 4 y 5.	1-4
A	DANIEWSKI, A.R. et al. "Efficient Synthesis of the A-Ring Phosphine Oxide Building Block Useful for 1α,25-Dihydroxy Vitamin D_3 and Analogs". Journal of Organic Chemistry 2002, Volumen 67, páginas 1580-1587. Ver página 1580, resumen; página 1581, esquema 1.	1-4

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	Examinador	Página
29.01.2016	G. Esteban García	1/5

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C401/00 (2006.01)
A61K31/593 (2006.01)
A23L1/303 ()

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

C07C, A61K, A23L

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, NPL, XPESP, BIOSIS, MEDLINE, PUBCHEM, REGISTRY, CAPLUS, GOOGLE SCHOLAR

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 29.01.2016

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-4	**SI**
	Reivindicaciones		**NO**
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	1-4	**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	NICOLETTI, D. et al. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 2010, Vol. 121, pp. 43-45.	2010
D02	KAUFMANN, M. et al. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2014, Vol. 99, Nº 7, pp. 2567-2574	26.03.2014
D03	SARDINA, F.J. et al. Journal of Organic Chemistry 1986, Vol. 51, pp. 1264-1269	1986

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 de **metabolitos de la Vitamina D_3** de fórmulas **1** y **2** que comprende la ozonolosis reductora de la Vitamina D_2, que se utiliza como producto de partida, y un acoplamiento de Wittig-Horner de la cetona **15**, que conforma el núcleo central de la molécula final, con el óxido de fosfina correspondiente.

El documento D01 divulga un procedimiento para la síntesis de un metabolito de la vitamina D_3, la 24*R*,25-dihidroxivitamina D_3 (**1**), que se diferencia del compuesto **1** de la invención en la configuración del C20 (ver página 43, resumen; página 44, figuras 1 y 2). Este procedimiento se basa en una aproximación de Wittig-Horner del tipo Lythgoe, por reacción de una ciclohexanona **2** (análoga a la cetona **15** de la invención, aunque con diferente configuración estereoquímica, y protección de los grupos hidroxilo) con un derivado de óxido de fosfina **3**, análogo al derivado **16** de la invención (ver página 44, figura 4). El producto de partida de la síntesis es el aldehído **4** (isómero óptico del compuesto **6** de la invención), que se obtiene a partir de la vitamina D_2 (ver página 43, apartado 2; página 44, figura 3).

Aunque el procedimiento divulgado en el documento D01 utiliza como producto inicial la vitamina D_2 y comprende una etapa de reacción de Wittig-Horner entre una cetona y un derivado de fosfina análogos a los utilizados en una de las etapas del procedimiento de la invención, existen numerosas diferencias entre ambos procedimientos, como son las etapas de construcción de la cadena lateral del producto final o las de protección/desprotección de los grupos hidroxilo presentes en éste. Además, los productos finales de ambos procedimientos presentan diferente configuración estereoquímica en el carbono en posición 20.

El documento D02 divulga un método tándem basado en cromatografía líquida y espectrometría de masas para ensayar simultáneamente múltiples metabolitos de vitamina D, que incluyen la 24,25-$(OH)_2D_3$ (derivado dihidroxilado de la vitamina D_3, compuesto **1** de la invención) (ver página 2567, resumen). Dentro de este estudio se divulga un procedimiento para la síntesis del derivado hexadeuterado de este producto (d_6-24,25-$(OH)_2D_3$), que se inicia con el diol (**2**), que es exactamente el compuesto **3** de la invención y que a su vez se obtiene a partir de la vitamina D_2. Este compuesto se transforma en la cetona **3**, que es análoga a la cetona **15** de la invención, pero que tiene un grupo hidroxilo libre y el otro protegido como acetato, además de estar hexadeuterado. La cetona **3** se acopla finalmente con el anión derivado de la fosfina **4**, que es equivalente al compuesto **16** de la invención, para dar el derivado dihidroxilado **1** de la vitamina D_3 (página 2568, columna 2, párrafo 4-página 2569, columna 1, párrafo 1; página 2569, figura 1).

Como ocurre en el caso anterior, el procedimiento divulgado en el procedimiento D02 utiliza como producto inicial la vitamina D_2 y comprende como etapas fundamentales la ozonolisis inicial de ésta y el acoplamiento de Wittig-Horner entre una cetona y un derivado de fosfina análogos a los utilizados en una de las etapas del procedimiento de la invención, pero existen también algunas diferencias, como son los grupos protectores de los hidroxilos presentes en las moléculas intermedias implicadas. Además, el producto final del procedimiento divulgado en D02 es un derivado hexadeuterado.

El documento D03 divulga un procedimiento para la preparación de 25-hidroxivitamina D_2 (**1**) a partir de vitamina D_2 (**2a**), que comprende la ozonolisis reductora de ésta para dar el dihidroxiderivado **3** (compuesto **3** de la invención),y que construye el sistema trieno mediante un acoplamiento de Horner-Wittig de la cetona **13** (análoga a la cetona **15** de la invención, aunque con una insaturación en la cadena lateral) y el anión del óxido de fosfina **14**, que se diferencia del compuesto **16** de la invención en el grupo protector del hidroxilo (ver página 1264, resumen; página 1265, figura 2).

El producto final obtenido en el procedimiento divulgado en D03 se diferencia del compuesto **1** de la invención en la cadena lateral, que en el primer caso está insaturada y contiene un único grupo hidroxilo, además de un metilo adicional.

Por lo tanto, 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 o contiene sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia al procedimiento de obtención de los análogos de la vitamina D_3 recogido en la solicitud.

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones 1-4 de la solicitud reúnen los requisitos de novedad y actividad inventiva establecidos en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.