

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 753**

51 Int. Cl.:

C07J 43/00 (2006.01)

C07J 71/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.11.2012 PCT/EP2012/073489**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2013 WO2013076257**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2012 E 12788589 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2782923**

54 Título: **Proceso para la preparación de derivados de esterol**

30 Prioridad:

24.11.2011 EP 11306548

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

25.05.2017

73 Titular/es:

**INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE) (50.0%)
101, rue de Tolbiac
75013 Paris Cédex 13, FR y
AFFICHEM (50.0%)**

72 Inventor/es:

**POIROT, MARC;
PAILLASSE, MICHAËL;
DE MEDINA, PHILIPPE y
POIROT, SANDRINE**

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 613 753 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de derivados de esterol

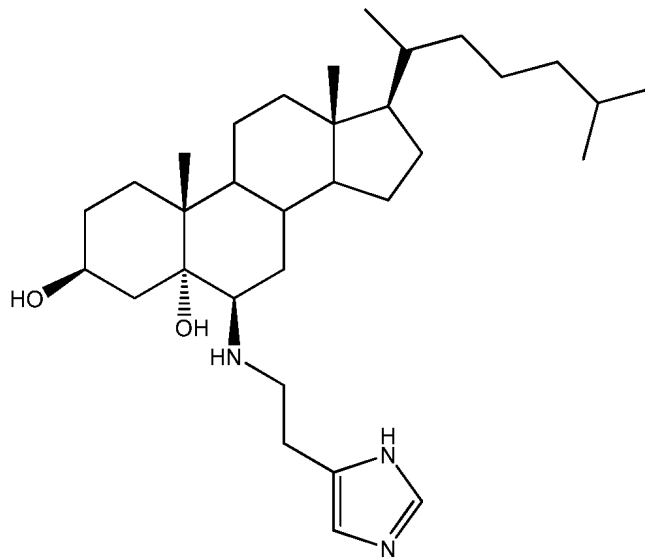
5 Sector de la técnica

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de derivados de esterol que comprende la reacción de un compuesto de α -epoxi con una amina en un alcohol que comprende de 3 a 5 átomos de carbono como disolvente.

10 Estado de la técnica

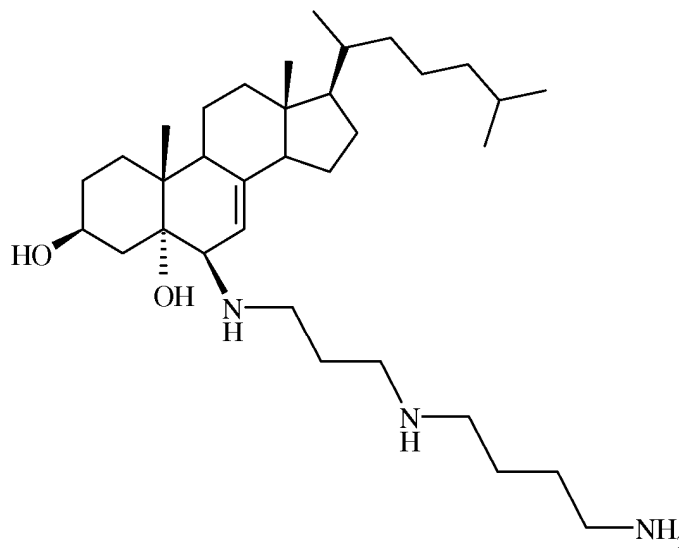
Los alquilaminoxiesterol es potentes inductores de la diferenciación celular a dosis bajas (de Medina et al., *J. Med. Chem.*, 2009).

15 Entre esta clase de compuestos, las moléculas más potentes parecen ser Dendrogenina A y B Dendrogenina cuyas fórmulas se representan a continuación:



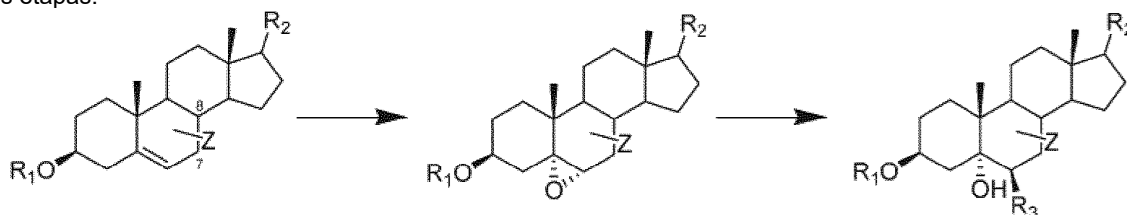
Dendrogenina A

20



Dendrogenina B

De Medina et al. desvelan la síntesis de Dendrogenina A y Dendrogenina B y de otros 6 β -aminoalquiloxiesteros, en dos etapas:



Z = enlace sencillo en C8-C7, doble enlace en C8-C7 (Δ^{8-7}); R1 = H, acetilo, butirilo; R2 = OH, 6-metilhept-2-ilo; R3 = histamina, putrescina, espermidina, espermina

Gráfico 1

5 La primera etapa consiste en la 5,6-epoxidación de un esteroide. En consecuencia, se hace reaccionar ácido meta-cloroperbenzoico (mCPBA) en cloruro de metileno con un esteroide en cloruro de metileno a temperatura ambiente. Esta etapa conduce a la síntesis de un compuesto de 5,6-epóxido como se muestra en el gráfico 1.

10 La segunda etapa consiste en la aminólisis del compuesto de 5,6-epóxido. En consecuencia, una solución del compuesto de 5,6-epóxido obtenido en la primera etapa en etanol anhidro se hace reaccionar con una amina (histamina, putrescina, espermidina o espermina) como una base libre disuelta en etanol anhidro en presencia de perclorato de litio como catalizador. Esta etapa conduce a la síntesis de un 6 β -aminoalquiloxiesteroide como se muestra en el gráfico 1.

15 El documento W003/089449 también desvela un proceso para la preparación de derivados de esteroide, en particular 6 β -aminoalquiloxiesteros, que comprende una epoxidación en una primera etapa y una aminólisis en una segunda etapa. En la etapa de aminólisis, el compuesto de epóxido obtenido en la primera etapa, disuelto en un disolvente C, se hace reaccionar con una amina, disuelta en un disolvente E que es miscible con el disolvente C, en presencia de un activador D (perclorato de litio). Solo se desvelan etanol y piridina anhidra como disolvente C. Además, el uso del activador para realizar la aminólisis del 5,6-epóxido es necesario.

La aminólisis de epóxidos también se describe en otras publicaciones.

25 Carre et al. (*Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 3107-3110) desvelan la preparación de β -aminoalcoholes a partir de epóxidos y alquilamidas de halomagnesio en THF, un disolvente aprótico polar.

30 Fujiwara et al. (*Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 739-742) desvelan la adición nucleófila de aminas a oxiranos en presencia de una cantidad catalítica de triflato de tetrafeniltribonio. Se utilizan diversos disolventes, tales como metanol y diclorometano. Fujiwara et al. notifican que un disolvente prótico (tal como metanol) no era apropiado para su reacción. Por tanto, la formación de aminoalcoholes podría conseguirse solo en condiciones apróticas (tales como diclorometano).

35 Yamada et al. (*Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 4255-4258) desvelan una apertura de anillo regioselectiva de epóxidos mediante el uso de compuestos de aminoplomo. Todas las reacciones se realizan en éter como disolvente.

Chini et al. (*Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 4661-4664) desvelan la aminólisis de oxiranos (1,2-epóxidos) con una diversidad de aminas mediante el uso de sales metálicas como catalizadores. La aminólisis se realiza en diversos disolventes, ya sea disolventes no próticos (acetonitrilo o acetona) o disolventes apolares (tolueno o éter).

40 Chini et al. (*Tetrahedron Lett.* 1990, 39, 5641-5644) desvelan la azidólisis catalizada por sal metálica de epóxidos con azida de sodio en acetonitrilo, un disolvente no prótico de baja polaridad). Chini et al. notifican que el acetonitrilo parece ofrecer ventajas considerables en comparación con las otras metodologías que utilizan, en particular, disolventes próticos tales como metanol.

45 Chini et al. (*Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 433-436) desvelan que los trifluorometanosulfonatos (triflatos) de lantánidos (III), tales como Yb(OTf)₃, Nd(OTf)₃ y Gd(OTf)₃, catalizan de una manera muy eficiente la aminólisis de 1,2-epóxidos, proporcionando los β -aminoalcoholes correspondientes, a temperatura ambiente y en disolventes no próticos de baja polaridad (diclorometano o tolueno) con muy buenos rendimientos.

50 **Objeto de la invención**

La presente invención tiene como objetivo proporcionar un proceso para la preparación de derivados de esteroide, en

particular 6β-aminoalquiloxiesteroles, en el que el rendimiento de la aminólisis del compuesto de 5,6-epóxido aumenta en comparación con el rendimiento de la aminólisis descrita en la técnica anterior.

5 Este objetivo se logra mediante el uso de un alcohol que comprende de 3 a 5 átomos de carbono o una mezcla del mismo como disolvente para la aminólisis del epóxido por la amina.

En comparación con el proceso desvelado por de Medina et al., en el que se usa etanol como disolvente, el proceso de la invención tiene las siguientes ventajas:

- 10
- se utiliza menos volumen de disolvente (hasta 8 veces más bajo)
 - el uso de un catalizador, tal como catalizadores metálicos, para promover la aminólisis no es necesario para obtener buenos rendimientos,
 - el tiempo de reacción es más rápido,
 - se incrementan los rendimientos,

15

 - es menos caro,
 - tiene un menor impacto sobre el medio ambiente.

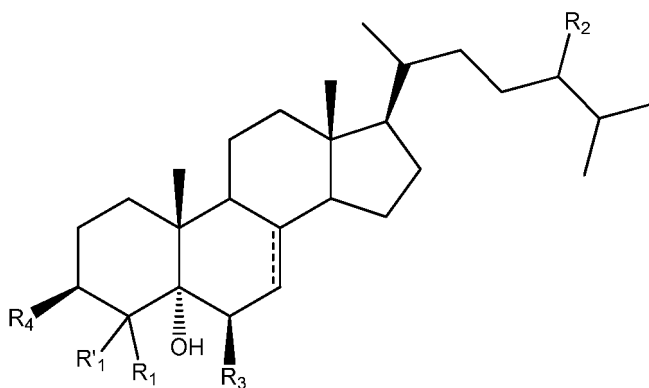
20 Estas ventajas son inesperadas teniendo en cuenta la técnica anterior anteriormente citada, que motiva al experto a utilizar disolventes no próticos, tales como THF, diclorometano, acetonitrilo o tolueno.

Además, con respecto al proceso desvelado por De Medina et al. (2009), es totalmente inesperado que se obtenga un aumento de los rendimientos con un alcohol que comprende de 3 a 5 átomos de carbono, incluso sin un catalizador en el medio de reacción. Esta ventaja es importante ya que el catalizador utilizado en De Medina et al. (perclorato de litio) es tóxico. Por tanto, el proceso de la invención tiene un menor impacto sobre el medio ambiente y es más seguro desde el punto de vista clínico.

25

Proceso de preparación de derivados de esteroides de fórmula (I)

30 La presente invención se refiere por tanto a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que:

35 la línea de puntos indica un enlace que es sencillo o doble,

- **R1 y R'1** son iguales o diferentes y representan H o CH₃,

- R2 es H, CH₃ o C₂H₅,

40

- **R3** es -NRR' en la que R y R' son iguales o diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en:

- H,

- (CH₂)_n-OH en la que n es un número entero comprendido entre 1 y 4,

45

- (CH₂)_n-NHP en la que

n es un número entero comprendido entre 1 y 6 y

P es H o un grupo protector;

- (CH₂)_n-NP-(CH₂)_m-NHP' en la que

5 n es un número entero comprendido entre 1 y 6,
m es un número entero comprendido entre 1 y 6, y
P y P' son iguales o diferentes y representan H o un grupo protector;

- (CH₂)_n-NP-(CH₂)_m-NP'-(CH₂)_p-NHP''
en la que

10 n es un número entero comprendido entre 1 y 6,
m es un número entero comprendido entre 1 y 6,
p es un número entero comprendido entre 1 y 6, y
15 P, P' y P'' son iguales o diferentes y representan H o un grupo protector;

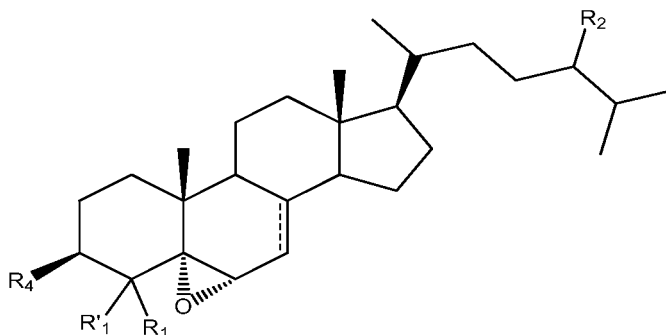
- (CH₂)_n-X en la que

20 n es un número entero comprendido entre 1 y 4 y
X = imidazol, indol o fenilo, opcionalmente sustituidos con
uno o varios grupos elegidos entre OH, NH₂ o SH.

- R₄ es OH, acetoxi o butoxi,

25 comprendiendo dicho proceso:

(a) hacer reaccionar un compuesto de α-epoxi de fórmula (II):



(II)

30 en la que R₁, R₁', R₂ y R₄ tienen el mismo significado que en la fórmula (I) y la línea de puntos indica un
enlace que es sencillo o doble,

con una monoamina o poliamina de fórmula (III):

35 R₃H (III)

en la que R₃ tiene el mismo significado que en la fórmula (I),

40 en un medio de reacción a reflujo;

(b) recuperar el compuesto (I) del medio de reacción;

en el que se utiliza un alcohol que comprende de 3 a 5 átomos de carbono o una mezcla del mismo como
disolvente en el medio de reacción.

45 Si se desea, el compuesto (I) puede hacerse reaccionar con un agente de desprotección con el fin de retirar el grupo
o grupos protectores presentes en la molécula.

Por tanto, otro objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)
50 como se ha definido anteriormente, en el que el compuesto recuperado de la etapa b) contiene al menos un grupo
protector de amino y se hace reaccionar adicionalmente con un agente desprotector con el fin de retirar dicho grupo
protector de amino del compuesto.

"Grupo protector" se refiere a una agrupación de átomos que cuando se une a un grupo reactivo en una molécula, enmascara, reduce o impide esa reactividad. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores en T. W. Green y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, (John Wiley and Sons, 1991) y Harrison y Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vol. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996).

- 5 Los grupos protectores de amino representativos incluyen formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo (CBZ), *tert*-butoxicarbonilo (Boc), trimetil sililo (TMS), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo (SES), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (FMOC), nitro-veratrilocarbonilo (NVOC) y similares.

La amina de fórmula (III)

- 10 La amina de fórmula (III) es preferentemente una monoamina o poliamina de fórmula NH_2R en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 15 - $(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ en la que n es un número entero comprendido entre 1 y 4,
- $(\text{CH}_2)_n\text{-NHP}$

en la que n es un número entero comprendido entre 1 y 6 y
P es H o un grupo protector;

- 20 - $(\text{CH}_2)_n\text{-NP-(CH}_2)_m\text{-NHP'}$ en la que

n es un número entero comprendido entre 1 y 6,
m es un número entero comprendido entre 1 y 6, y
P y P' son iguales o diferentes y representan H o un grupo protector;

- 25 - $(\text{CH}_2)_n\text{-NP-(CH}_2)_m\text{-NP'-(CH}_2)_p\text{-NHP''}$

en la que n es un número entero comprendido entre 1 y 6,
m es un número entero comprendido entre 1 y 6,
p es un número entero comprendido entre 1 y 6, y
P, P' y P'' son iguales o diferentes y representan H o un grupo protector;

- 30 - $(\text{CH}_2)_n\text{-X}$ en la que

- 35 n es un número entero comprendido entre 1 y 4 y
X = imidazol, indol o fenilo, opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos elegidos entre OH, NH_2 o SH.

La amina de fórmula (III) es más preferentemente una monoamina o poliamina de fórmula NH_2R en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 40 - $(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ en la que n es un número entero comprendido entre 1 y 4,
- $(\text{CH}_2)_n\text{-NHP}$ en la que

- 45 n es un número entero comprendido entre 1 y 4 y
P es H o un grupo protector;

- $(\text{CH}_2)_n\text{-NP-(CH}_2)_m\text{-NHP'}$ en la que

- 50 n es un número entero comprendido entre 1 y 4,
m es un número entero comprendido entre 1 y 4, y
P y P' son iguales o diferentes y representan H o un grupo protector;

- $(\text{CH}_2)_n\text{-NP-(CH}_2)_m\text{-NP'-(CH}_2)_p\text{-NHP''}$

- 55 en la que n es un número entero comprendido entre 1 y 4,
m es un número entero comprendido entre 1 y 4,
p es un número entero comprendido entre 1 y 4, y
P, P' y P'' son iguales o diferentes y representan H o un grupo protector;

- 60 - $(\text{CH}_2)_n\text{-X}$ en la que n es un número entero comprendido entre 1 y 4 y
X = imidazol, indol o fenilo, opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos elegidos entre OH, NH_2 o SH.

- 65 Más preferentemente, la amina de fórmula (III) se elige entre histamina, espermidina, espermina, putrescina, etanolamina, diaminopropilamina, diaminobutilamina, triptamina, serotonina, 1,3-diaminopropano o N^1, N^8 -di-*tert*-butiloxicarbonilespermidina.

Los compuestos de epoxi de fórmula (II)

El compuesto de fórmula (II) se elige preferentemente entre colestan-5 α ,6 α -epoxi-3 β -ol, colest-7-en-5 α ,6 α -epoxi-3 β -ol, sitostan-5 α ,6 α -epoxi-3 β -ol, campestan-5 α ,6 α -epoxi-3 β -ol, 3 β -acetoxi-colestan-5 α ,6 α -epóxido, 3 β -acetoxi-sitostan-5 α ,6 α -epóxido o 3 β -acetoxi campestan-5 α ,6 α -epóxido.

Los derivados de esteroles de fórmula (I)

El proceso de la invención permite, por ejemplo, sintetizar los siguientes compuestos de fórmula (I):

- 10 5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-imidazol-4-il)etilamino]colestan-3 β -ol (Dendrogenina A),
 5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-imidazol-4-il)etilamino]campestan-3 β -ol,
 5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-imidazol-4-il)etilamino]sitostan-3 β -ol,
 15 3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-imidazol-4-il)etilamino]colestano,
 3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-imidazol-4-il)etilamino]campestando,
 3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-imidazol-4-il)etilamino]sitostano,
 5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-indol-3-il)etilamino]colestan-3 β -ol,
 5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-indol-3-il)etilamino]campestan-3 β -ol,
 5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-indol-3-il)etilamino]sitostan-3 β -ol,
 20 5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-indol-3-il)etilamino]colest-7-en-3 β -ol,
 3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-indol-3-il)etilamino]colestano,
 3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-indol-3-il)etilamino]campestando,
 3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-indol-3-il)etilamino]sitostano,
 3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-indol-3-il)etilamino]colest-7-eno,
 25 5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-indol-3-il-5-ol)etilamino]colestan-3 β -ol,
 5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-indol-3-il-5-ol)etilamino]colest-7-en-3 β -ol,
 5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-indol-3-il-5-ol)etilamino]campestan-3 β -ol,
 5 α -hidroxi-6 β -[2-(2-(1H-indol-3-il-5-ol)etilamino]sitostan-3 β -ol,
 3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[2-(2-(1H-indol-3-il-5-ol)etilamino]colestano,
 30 3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-indol-3-il-5-ol)etilamino]colest-7-eno,
 3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[2-(2-(1H-indol-3-il-5-ol)etilamino]campestando,
 3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-indol-3-il-5-ol)etilamino]sitostano,
 5 α -hidroxi-6 β -[3-(4-aminobutilamino)propilamino]colest-7-en-3 β -ol (Dendrogenina B),
 5 α -hidroxi-6 β -[4-(3-aminopropilamino)butilamino]colest-7-en-3 β -ol,
 35 5 α -hidroxi-6 β -[3-(4-aminobutilamino)propilamino]colestan-3 β -ol,
 5 α -hidroxi-6 β -[4-(3-aminopropilamino)butilamino]colestan-3 β -ol,
 5 α -hidroxi-6 β -[3-(4-aminobutilamino)propilamino]campestan-3 β -ol,
 5 α -hidroxi-6 β -[4-(3-aminopropilamino)butilamino]campestan-3 β -ol,
 5 α -hidroxi-6 β -[3-(4-aminobutilamino)propilamino]sitostan-3 β -ol,
 40 5 α -hidroxi-6 β -[4-(3-aminopropilamino)butilamino]sitostan-3 β -ol,
 5 α -hidroxi-6 β -[(4-aminobutil)(3-aminopropil)amino]colest-7-en-3 β -ol,
 5 α -hidroxi-6 β -[(4-aminobutil)(3-aminopropil)amino]colestan-3 β -ol,
 5 α -hidroxi-6 β -[(4-aminobutil)(3-aminopropil)amino]campestan-3 β -ol,
 5 α -hidroxi-6 β -[(4-aminobutil)(3-aminopropil)amino]sitostan-3 β -ol,
 45 5 α -hidroxi-6 β -[3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propilamino]colest-7-en-3 β -ol,
 5 α -hidroxi-6 β -[3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propilamino]colestan-3 β -ol,
 5 α -hidroxi-6 β -[3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propilamino]campestan-3 β -ol,
 5 α -hidroxi-6 β -[3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propilamino]sitostan-3 β -ol,
 50 5 α -hidroxi-6 β -(4-aminobutilamino)colest-7-en-3 β -ol,
 5 α -hidroxi-6 β -(4-aminobutilamino)colestan-3 β -ol,
 5 α -hidroxi-6 β -(4-aminobutilamino)campestan-3 β -ol,
 5 α -hidroxi-6 β -(4-aminobutilamino)sitostan-3 β -ol,
 5 α -hidroxi-6 β -(3-aminopropilamino)colest-7-en-3 β -ol,
 55 5 α -hidroxi-6 β -(3-aminopropilamino)colestan-3 β -ol,
 5 α -hidroxi-6 β -(3-aminopropilamino)campestan-3 β -ol,
 5 α -hidroxi-6 β -(3-aminopropilamino)sitostan-3 β -ol,
 3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[3-(4-aminobutilamino)propilamino]colest-7-eno,
 3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[4-(3-aminopropilamino)butilamino]colest-7-eno,
 3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[3-(4-aminobutilamino)propilamino]colestano,
 60 3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[4-(3-aminopropilamino)butilamino]colestano,
 3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[3-(4-aminobutilamino)propilamino]campestando,
 3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[4-(3-aminopropilamino)butilamino]campestando,
 3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[3-(4-aminobutilamino)propilamino]sitostano,
 3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[4-(3-aminopropilamino)butilamino]sitostano,
 65 3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[(4-aminobutil)(3-aminopropil)amino]colest-7-eno,
 3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[(4-aminobutil)(3-aminopropil)amino]colestano,

- 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-[(4-aminobutil)(3-aminopropil)amino]campestando,
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-[(4-aminobutil)(3-aminopropil)amino]sitostano,
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-{3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propilamino}colest-7-eno,
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-{3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propilamino}colestano,
 5 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-{3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propilamino}campestando,
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-{3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propilamino}sitostano,
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-(4-aminobutilamino)colest-7-eno,
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-(4-aminobutilamino)colestano,
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-(4-aminobutilamino)campestando,
 10 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-(4-aminobutilamino)sitostano,
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-(3-aminopropilamino)colest-7-eno,
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-(3-aminopropilamino)colestano,
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-(3-aminopropilamino)campestando o
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-(3-aminopropilamino)sitostano.

15

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la invención, la etapa (a) comprende la aminólisis de un compuesto de α-epoxi de fórmula (II) como se ha definido anteriormente con una amina de fórmula (III) como se ha definido anteriormente.

20

La aminólisis se realiza en un alcohol que comprende de 3 a 5 átomos de carbono o una mezcla del mismo como disolvente, a reflujo. En estas condiciones, el rendimiento de la aminólisis aumenta significativamente en comparación con la misma reacción en etanol como disolvente, incluso sin utilizar un catalizador.

25

La naturaleza y la cantidad de disolvente en la aminólisis se elige preferentemente de manera que permita la disolución completa de los reactivos (es decir, la amina de fórmula (III) y el compuesto de α-epoxi de fórmula (II) como se ha definido anteriormente) a la temperatura de ebullición.

30

En la práctica, la aminólisis puede realizarse mediante la adición de la amina de fórmula (III) disuelta en un alcohol que comprende de 3 a 5 átomos de carbono o una mezcla del mismo a una solución del compuesto de α-epoxi de fórmula (II) en el mismo o diferente alcohol que comprende de 3 a 5 átomos de carbono o una mezcla del mismo, preferentemente en el mismo alcohol. La aminólisis puede también realizarse simplemente mediante la adición del alcohol que comprende de 3 a 5 átomos de carbono o una mezcla del mismo a los reactivos en un matraz o reactor de antemano.

35

Normalmente, se añaden de cuatro a seis volúmenes de disolvente, preferentemente cinco volúmenes de disolvente, a un volumen de los reactivos para realizar la aminólisis. En comparación, si se utiliza etanol como disolvente, son necesarios 40 volúmenes de disolvente para obtener rendimientos similares.

40

El medio de reacción puede contener una cantidad menor de disolventes que provienen de los propios reactivos y no son alcoholes C3-C5. Por ejemplo, cuando la amina de fórmula (II) es etanolamina, se utiliza como reactivo y disolvente en el medio de reacción.

45

El alcohol utilizado como disolvente en el medio de reacción es un alcohol que comprende de 3 a 5 átomos de carbono o una mezcla del mismo, incluyendo de este modo propanol, butanol, pentanol y mezclas de los mismos. El propanol incluye 1-propanol o 2-propanol. El butanol incluye 1-butanol o 2-butanol y 2-metil-propan-2-ol. El pentanol incluye 1-pentanol, 2-pentanol o 3-pentanol. Preferentemente, el alcohol se elige entre 1-propanol, 1-butanol o 2-butanol o una mezcla de los mismos.

50

De acuerdo con la invención, la aminólisis de la etapa (a) se realiza a reflujo. El medio de reacción preferentemente se agita para mejorar la reacción.

55

De acuerdo con la invención, la aminólisis de la etapa (a) puede realizarse con o sin un catalizador. Preferentemente, se realiza sin un catalizador ya que parece que la presencia de un catalizador no aumenta el rendimiento de la aminólisis.

Si se utiliza un catalizador para realizar la aminólisis de la etapa (a), éste puede elegirse entre ácidos de Lewis, tales como LiClO_4 , $\text{Sc}(\text{Otf})_3$, $\text{Yb}(\text{Otf})_3$ o $\text{Ca}(\text{Otf})_2$. Preferentemente, el catalizador será $\text{Ca}(\text{Otf})_2$.

60

A reflujo y con agitación, la aminólisis de la etapa (a) puede completarse con un rendimiento del 100 % en 18 horas con 4 equivalentes de amina o 40 horas con 2 equivalentes de amina en 5 volúmenes de 1-butanol. En comparación, la misma reacción realizada con etanol se completará en 120-144 horas con 4 equivalentes de amina con un rendimiento de entre el 12 % y el 25 %. El uso de catalizadores en 1-butanol a reflujo no reduce significativamente el tiempo de reacción.

65

El uso de un alcohol que comprende de 3 a 5 átomos de carbono o una mezcla del mismo como disolvente en el

medio de reacción reduce el tiempo de reacción en comparación con la misma reacción con etanol. Éste permite que la reacción se complete con un rendimiento de hasta el 100 % en pocas horas.

De acuerdo con el proceso de la invención, pueden obtenerse rendimientos de hasta el 100 % de la etapa (a).

- 5 Cuando la amina de fórmula (III) es una poliamina que contiene varios grupos amino nucleófilos, tal como la espermidina, puede ser necesario proteger uno o varios de estos grupos amino con el fin de evitar mezclas de regioisómeros. Por ejemplo, pueden protegerse uno o dos de los 3 grupos amino de la espermidina con grupos protectores Boc, como se describe en de Medina et al. La desprotección de las aminas puede hacerse después de la aminólisis con un agente de desprotección apropiado (tal como ácido trifluoroacético) para obtener las aminas libres de fórmula (I) esperadas.
- 10

Se desvelan grupos protectores de amino o agentes desprotectores de amino y métodos para proteger o desproteger grupos amino en T. W. Green y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, (John Wiley and Sons, 1991) y Harrison y Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vol. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Por ejemplo, los grupos amino pueden protegerse mediante la reacción con Boc₂O en DCM o con BocON en THF (véase de Medina et al.). Los grupos protegidos pueden desprotegerse mediante la reacción con TFA; Bu₄N⁺F⁻; KF.H₂O, CH₃CN, 50 °C; HCl 3 M, EtOAc, 25 °C; Me₃Sil, CH₃CN o CHCl₃, 25 °C.

15

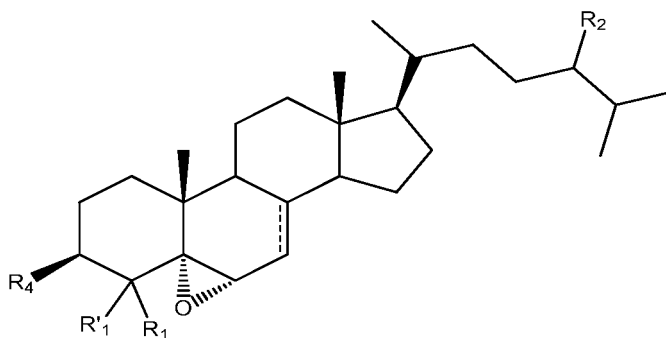
- Una vez finalizada la etapa (a), el compuesto (I) se recupera del medio de reacción. Por ejemplo, el disolvente del medio de reacción se evapora. El residuo puede diluirse en un disolvente, tal como acetato de etilo, lavarse con agua y secarse.
- 20

El producto en bruto recuperado puede purificarse mediante recristalización en el disolvente apropiado, mediante cromatografía líquida o mediante filtración a través de un lecho corto de sílice.

25

Proceso de preparación de compuestos de α-epoxi de fórmula (II)

El compuesto de α-epoxi de fórmula (II)

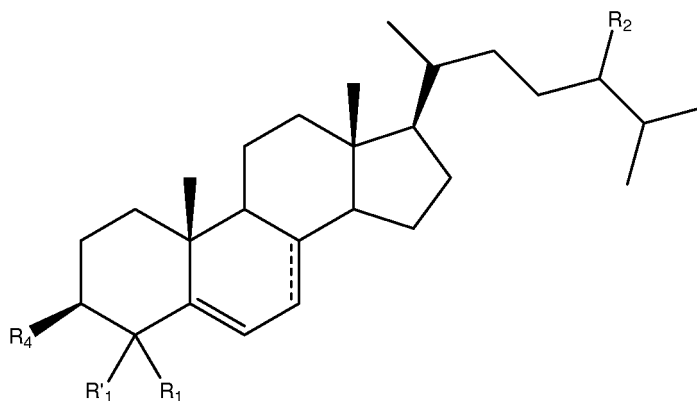


(II)

30

como se ha definido anteriormente puede obtenerse:

- a) haciendo reaccionar ácido meta-cloroperoxibenzoico con un compuesto de fórmula (IV):
- 35



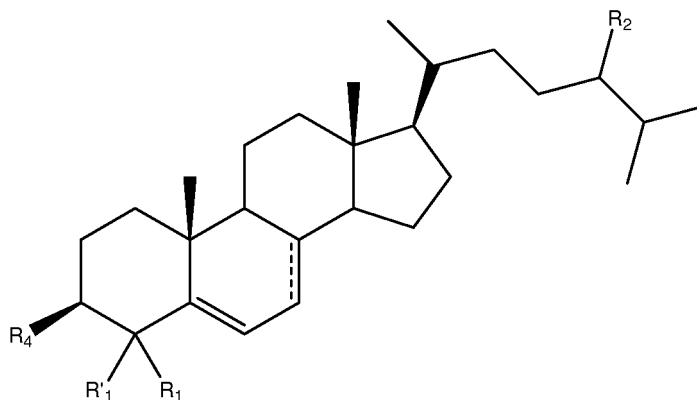
(IV)

en la que R1, R'1, R2 y R4 tienen el mismo significado que en la fórmula (I) anterior y la línea de puntos indica un enlace que es sencillo o doble;

5 b) recuperando dicho compuesto de α -epoxi de fórmula (II).

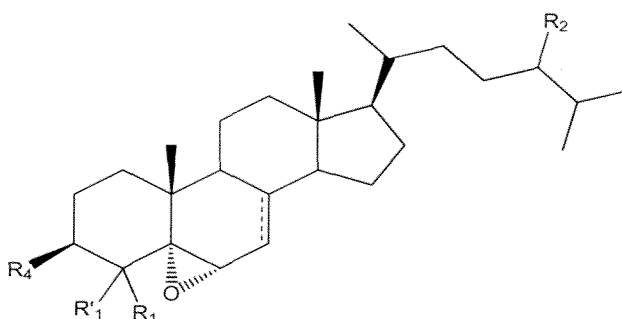
Por tanto, un objeto de la invención es también un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, que comprende las siguientes etapas:

10 a) hacer reaccionar ácido meta-cloroperoxibenzoico con un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

15 en la que R1, R'1, R2 y R4 tienen el mismo significado que en la fórmula (I) anterior y la línea de puntos indica un enlace que es sencillo o doble, para obtener un compuesto de α -epoxi de fórmula (II):



(II)

20 b) recuperar dicho compuesto de α -epoxi de fórmula (II),
c) hacer reaccionar dicho compuesto de α -epoxi de fórmula (II) con una amina de fórmula (III):

R3H (III)

25 en la que R3 tiene el mismo significado que en la fórmula (I), en un medio de reacción a reflujo, en el que se utiliza un alcohol que comprende de 3 a 5 átomos de carbono o una mezcla del mismo como disolvente en el medio de reacción.

d) recuperar el compuesto (I) del medio de reacción.

30 De acuerdo con la invención, el compuesto (IV) se elige preferentemente entre colesterol, sitosterol, campesterol, 7-deshidrocolesterol, 7-deshidrositosterol o 7-deshidrocampesterol.

Ejemplos

Ejemplo 1:

35

Se cargaron 5,6 α -epoxicolest-7-en-3 β -ol (8,9 g, 22,1 mmol, 1 eq) y espermidina (6,4 g, 44,1 mmol, 2 eq) en un matraz de fondo redondo, equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió 1-butanol (70 ml, 5 vol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con metil-*terc*-butil-éter (5 vol) y se lavó con agua (5 vol) y con salmuera (5 vol). La capa orgánica se pasó a través de un lecho corto de sílice (40 g) eluyendo con metil-*terc*-butil-éter (3 vol) y después metanol al 10 %/acetato de etilo (60 vol). Las fracciones de interés se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar Dendrogenina B (5 α -hidroxi-6 β -[4-(3-aminopropilamino)-butilamino]-colest-7-en-3 β -ol) en forma de un sólido de color blanco (7,0 g, 58 %). En las mismas condiciones, el uso de etanol como disolvente (40 vol) y Ca(OTf)₂ como catalizador proporcionó un rendimiento del 14 %.

Ejemplo 2:

Se cargaron epóxido de 5,6 α -epoxicolestan-3 β -ol (8,9 g, 22,1 mmol, 1 eq) e histamina (4,9 g, 44,1 mmol, 2 eq) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió 1-butanol (70 ml, 5 vol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con metil-*terc*-butil-éter (5 vol) y se lavó con agua (5 vol) y con salmuera (5 vol). La capa orgánica se pasó a través de un lecho corto de sílice (40 g) eluyendo con metil-*terc*-butil-éter (3 vol) y después metanol al 10 %/acetato de etilo (60 vol). Las fracciones de interés se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar Dendrogenina A (5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-imidazol-4-il)etilamino]-colest-3 β -ol) en forma de un sólido de color blanco (6,8 g, 60 %). En las mismas condiciones, el uso de etanol como disolvente (40 vol) y Ca(OTf)₂ como catalizador proporcionó un rendimiento del 17 %.

Ejemplo 3:

Se cargaron 5,6 α -epoxicolest-7-en-3 β -ol (8,9 g, 22,1 mmol, 1 eq) y espermina (8,9 g, 44,1 mmol, 2 eq) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió 1-butanol (70 ml, 5 vol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con metil-*terc*-butil-éter (5 vol) y se lavó con agua (5 vol) y con salmuera (5 vol). La capa orgánica se pasó a través de un lecho corto de sílice (40 g) eluyendo con metil-*terc*-butil-éter (3 vol) y después metanol al 10 %/acetato de etilo (60 vol). Las fracciones de interés se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 5 α -hidroxi-6 β -N-{3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propilamino}-colest-7-en-3 β -ol en forma de un sólido de color amarillo claro (7,4 g, 48 %). En las mismas condiciones, el uso de etanol como disolvente (40 vol) y Ca(OTf)₂ como catalizador proporcionó un rendimiento del 8 %.

Ejemplo 4:

Se cargaron 5,6 α -epoxicolestan-3 β -ol (8,9 g, 22,1 mmol, 1 eq) y espermidina (6,4 g, 44,1 mmol, 2 eq) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió 1-butanol (70 ml, 5 vol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con metil-*terc*-butil-éter (5 vol) y se lavó con agua (5 vol) y con salmuera (5 vol). La capa orgánica se pasó a través de un lecho corto de sílice (40 g) eluyendo con metil-*terc*-butil-éter (3 vol) y después metanol al 10 %/acetato de etilo (60 vol). Las fracciones de interés se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 5 α -hidroxi-6 β -[4-(3-aminopropilamino)butilamino]-colest-3 β -ol en forma de un sólido de color amarillo claro (6,1 g, 50 %). En las mismas condiciones, el uso de etanol como disolvente (40 vol) y Ca(OTf)₂ como catalizador proporcionó un rendimiento del 11 %.

Ejemplo 5:

Se cargaron 5,6 α -epoxicolestan-3 β -ol (8,9 g, 22,1 mmol, 1 eq) y putrescina (3,9 g, 44,1 mmol, 2 eq) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió 1-butanol (70 ml, 5 vol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con metil-*terc*-butil-éter (5 vol) y se lavó con agua (5 vol) y con salmuera (5 vol). La capa orgánica se pasó a través de un lecho corto de sílice (40 g) eluyendo con metil-*terc*-butil-éter (3 vol) y después metanol al 10 %/acetato de etilo (60 vol). Las fracciones de interés se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 5 α -hidroxi-6 β -(4-aminobutilamino)-colest-3 β -ol en forma de un sólido de color blanco (6,6 g, 61 %). En las mismas condiciones, el uso de etanol como disolvente (40 vol) y Ca(OTf)₂ como catalizador proporcionó un rendimiento del 19 %.

Ejemplo 6:

Se cargaron 5,6 α -epoxicolestan-3 β -ol (8,9 g, 22,1 mmol, 1 eq) y 1,3-diaminopropano (3,3 g, 44,1 mmol, 2 eq) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió 1-butanol (70 ml, 5 vol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con metil-*terc*-butil-éter (5 vol) y se lavó con agua (5 vol) y con salmuera (5 vol). La capa orgánica se pasó a través de un lecho corto de sílice (40 g) eluyendo con metil-*terc*-butil-éter (3 vol) y después metanol al 10 %/acetato de etilo (60 vol). Las fracciones de interés se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 5 α -hidroxi-6 β -(3-aminopropilamino)-colest-3 β -ol en forma de un sólido de color blanco (6,3 g, 60 %). En las mismas condiciones, el

uso de etanol como disolvente (40 vol) y $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ como catalizador proporcionó un rendimiento del 20 %.

Ejemplo 7:

5 Se cargaron 5,6 α -epoxicolestan-3 β -ol (8,9 g, 22,1 mmol, 1 eq) y triptamina (7,1 g, 44,1 mmol, 2 eq) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió 1-butanol (70 ml, 5 vol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con metil-*terc*-butil-éter (5 vol) y se lavó con agua (5 vol) y con salmuera (5 vol). La capa orgánica se pasó a través de un lecho corto de sílice (40 g) eluyendo con metil-*terc*-butil-éter (3 vol) y después metanol al 10 %/acetato de etilo (60 vol). Las fracciones de
10 interés se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 5 α -hidroxi-6 β -(3-propilamino)-colestan-3 β -ol en forma de un sólido de color blanco (7,3 g, 59 %). En las mismas condiciones, el uso de etanol como disolvente (40 vol) y $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ como catalizador proporcionó un rendimiento del 21 %.

Ejemplo 8:

15 Se cargaron 5,6 α -epoxicolest-7-en-3 β -ol (8,9 g, 22,1 mmol, 1 eq) y putrescina (3,9 g, 44,1 mmol, 2 eq) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió 1-butanol (70 ml, 5 vol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con metil-*terc*-butil-éter (5 vol) y se lavó con agua (5 vol) y con salmuera (5 vol). La capa orgánica se pasó a través de un lecho corto de sílice (40 g) eluyendo con metil-*terc*-butil-éter (3 vol) y después metanol al 10 %/acetato de etilo (60 vol). Las fracciones de
20 interés se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 5 α -hidroxi-6 β -(4-aminobutilamino)-colest-7-en-3 β -ol en forma de un sólido de color blanco (6,9 g, 64 %). En las mismas condiciones, el uso de etanol como disolvente (40 vol) y $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ como catalizador proporcionó un rendimiento del 23 %.

Ejemplo 9:

25 Se cargaron 5,6 α -epoxicampestano-3 β ,17-diol (6,8 g, 22,1 mmol, 1 eq) e histamina (4,9 g, 44,1 mmol, 2 eq) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió 1-butanol (70 ml, 5 vol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con metil-*terc*-butil-éter (5 vol) y se lavó con agua (5 vol) y con salmuera (5 vol). La capa orgánica se pasó a través de un lecho corto de sílice (40 g) eluyendo con metil-*terc*-butil-éter (3 vol) y después metanol al 10 %/acetato de etilo (60 vol). Las fracciones de interés se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar (5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-imidazol-4-il)etilamino]-campestano-3 β ,17-diol) en forma de un sólido de color blanco (5,7 g, 49 %). En las mismas condiciones, el uso de etanol como disolvente (40 vol) y $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ como catalizador proporcionó un
35 rendimiento del 13 %.

Ejemplo 10:

40 Se cargaron 5,6 α -epoxisitostan-3 β -ol (9,5 g, 22,1 mmol, 1 eq) e histamina (4,9 g, 44,1 mmol, 2 eq) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió 1-butanol (70 ml, 5 vol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con metil-*terc*-butil-éter (5 vol) y se lavó con agua (5 vol) y con salmuera (5 vol). La capa orgánica se pasó a través de un lecho corto de sílice (40 g) eluyendo con metil-*terc*-butil-éter (3 vol) y después metanol al 10 %/acetato de etilo (60 vol). Las fracciones de interés se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar (5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-imidazol-4-il)etilamino]-sitostan-3 β -ol) en forma de un sólido de color blanco (7,3 g, 61 %). En las mismas condiciones, el uso de etanol como disolvente (40 vol) y $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ como catalizador proporcionó un rendimiento del 11 %.

Ejemplo 11:

50 Se cargaron 5,6 α -epoxicolest-7-en-3 β -ol (8,9 g, 22,1 mmol, 1 eq) e histamina (4,9 g, 44,1 mmol, 2 eq) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió 1-butanol (70 ml, 5 vol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con metil-*terc*-butil-éter (5 vol) y se lavó con agua (5 vol) y con salmuera (5 vol). La capa orgánica se pasó a través de un lecho corto de sílice (40 g) eluyendo con metil-*terc*-butil-éter (3 vol) y después metanol al 10 %/acetato de etilo (60 vol). Las fracciones de
55 interés se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-imidazol-4-il)etilamino]-colest-7-en-3 β -ol) en forma de un sólido de color blanco (7,2 g, 64 %). En las mismas condiciones, el uso de etanol como disolvente (40 vol) y $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ como catalizador proporcionó un rendimiento del 18 %.

Ejemplo 12:

60 Se cargaron 5,6 α -epoxicampestan-3 β -ol (9,2 g, 22,1 mmol, 1 eq) y espermidina (6,4 g, 44,1 mmol, 2 eq) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió 1-butanol (70 ml, 5 vol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con metil-*terc*-butil-éter (5 vol) y se lavó con agua (5 vol) y con salmuera (5 vol). La capa orgánica se pasó a través de un lecho corto de sílice (40 g) eluyendo con metil-*terc*-butil-éter (3 vol) y después metanol al 10 %/acetato de etilo (60 vol). Las fracciones de interés se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 5 α -hidroxi-6 β -[4-
65

(3-aminopropilamino)butilamino]-campestan-3 β -ol en forma de un sólido de color amarillo claro (4,8 g, 39 %). En las mismas condiciones, el uso de etanol como disolvente (40 vol) y Ca(OTf)₂ como catalizador proporcionó un rendimiento del 10 %.

5 Ejemplo 13:

Se cargaron 5,6 α -epoxisitostan-3 β -ol (9,5 g, 22,1 mmol, 1 eq) y espermidina (6,4 g, 44,1 mmol, 2 eq) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió 1-butanol (70 ml, 5 vol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con metil-*terc*-butil-éter (5 vol) y se lavó con agua (5 vol) y con salmuera (5 vol). La capa orgánica se pasó a través de un lecho corto de sílice (40 g) eluyendo con metil-*terc*-butil-éter (3 vol) y después metanol al 10 %/acetato de etilo (60 vol). Las fracciones de interés se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 5 α -hidroxi-6 β -[4-(3-aminopropilamino)butilamino]-sitostan-3 β -ol en forma de un sólido de color amarillo claro (6,5 g, 51 %). En las mismas condiciones, el uso de etanol como disolvente (40 vol) y Ca(OTf)₂ como catalizador proporcionó un rendimiento del 12 %.

Ejemplo 14:

Se cargaron 5,6 α -epoxicolest-7-en-3 β -ol (8,9 g, 22,1 mmol, 1 eq) y 1,3-diaminopropano (3,3 g, 44,1 mmol, 2 eq) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió 1-butanol (70 ml, 5 vol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con metil-*terc*-butil-éter (5 vol) y se lavó con agua (5 vol) y con salmuera (5 vol). La capa orgánica se pasó a través de un lecho corto de sílice (40 g) eluyendo con metil-*terc*-butil-éter (3 vol) y después metanol al 10 %/acetato de etilo (60 vol). Las fracciones de interés se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 5 α -hidroxi-6 β -(3-aminopropilamino)-colest-7-en-3 β -ol en forma de un sólido de color blanco (6,9 g, 66 %). En las mismas condiciones, el uso de etanol como disolvente (40 vol) y Ca(OTf)₂ como catalizador proporcionó un rendimiento del 21 %.

Ejemplo 15:

Se cargaron 5,6 α -epoxicolest-7-en-3 β -ol (8,9 g, 22,1 mmol, 1 eq) y triptamina (7,1 g, 44,1 mmol, 2 eq) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió 1-butanol (70 ml, 5 vol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con metil-*terc*-butil-éter (5 vol) y se lavó con agua (5 vol) y con salmuera (5 vol). La capa orgánica se pasó a través de un lecho corto de sílice (40 g) eluyendo con metil-*terc*-butil-éter (3 vol) y después metanol al 10 %/acetato de etilo (60 vol). Las fracciones de interés se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 5 α -hidroxi-6 β -(3-propilamino)-colest-7-en-3 β -ol en forma de un sólido de color blanco (7,3 g, 59 %). En las mismas condiciones, el uso de etanol como disolvente (40 vol) y Ca(OTf)₂ como catalizador proporcionó un rendimiento del 23 %.

Ejemplo 16:

Se cargaron 5,6 α -epoxicolest-7-en-3 β -ol (8,9 g, 22,1 mmol, 1 eq) y N¹,N⁸-di-*terc*-butiloxicarbonil-espermidina (15,2 g, 44,1 mmol, 2 eq) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió 1-butanol (70 ml, 5 vol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con éter metil-*terc*-butil-(5 vol) y se lavó con agua (5 vol) y con salmuera (5 vol). La capa orgánica se pasó a través de un lecho corto de sílice (40 g) eluyendo con metil-*terc*-butil-éter (3 vol) y después metanol al 10 %/acetato de etilo (60 vol). Las fracciones de interés se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 5 α -hidroxi-6 β -[(4-*terc*-butiloxicarbonilaminobutil)-(3-*terc*-butiloxicarbonilaminopropil)-amino]-colest-7-en-3 β -ol en forma de un sólido de color blanco (9,9 g, 60 %). En las mismas condiciones, el uso de etanol como disolvente (40 vol) y Ca(OTf)₂ como catalizador proporcionó un rendimiento del 15 %.

Ejemplo 17:

Se cargaron 5,6 α -epoxicolestan-3 β -ol (8,9 g, 22,1 mmol, 1 eq) y N¹,N⁸-di-*terc*-butiloxicarbonil-espermidina (15,2 g, 44,1 mmol, 2 eq) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió 1-butanol (70 ml, 5 vol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con metil-*terc*-butil-éter (5 vol) y se lavó con agua (5 vol) y con salmuera (5 vol). La capa orgánica se pasó a través de un lecho corto de sílice (40 g) eluyendo con metil-*terc*-butil-éter (3 vol) y después metanol al 10 %/acetato de etilo (60 vol). Las fracciones de interés se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 5 α -hidroxi-6 β -[(4-*terc*-butiloxicarbonilaminobutil)-(3-*terc*-butiloxicarbonilaminopropil)-amino]-colest-3 β -ol en forma de un sólido de color blanco (9,1 g, 55 %). En las mismas condiciones, el uso de etanol como disolvente (40 vol) y Ca(OTf)₂ como catalizador proporcionó un rendimiento del 12 %.

Ejemplo 18:

Se cargaron acetato de 5,6 α -epoxicolestan-3 β -ilo (9,8 g, 22,1 mmol, 1 eq) e histamina (4,9 g, 44,1 mmol, 2 eq) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió 1-butanol (70 ml, 5 vol) y la

mezcla se calentó a reflujo durante 40 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con metil-*terc*-butil-éter (5 vol) y se lavó con agua (5 vol) y con salmuera (5 vol). La capa orgánica se pasó a través de un lecho corto de sílice (40 g) eluyendo con metil-*terc*-butil-éter (3 vol) y después metanol al 10 %/acetato de etilo (60 vol). Las fracciones de interés se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar acetato de 5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-imidazol-4-il)etilamino]-colestano-3 β -ilo en forma de un sólido de color blanco (7,5 g, 58 %). En las mismas condiciones, el uso de etanol como disolvente (40 vol) y Ca(OTf)₂ como catalizador proporcionó un rendimiento del 14 %.

Ejemplo 19:

Se cargaron butirato de 5,6 α -epoxicolestano-3 β -ilo (10,4 g, 22,1 mmol, 1 eq) e histamina (4,9 g, 44,1 mmol, 2 eq) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió 1-butanol (70 ml, 5 vol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con metil-*terc*-butil-éter (5 vol) y se lavó con agua (5 vol) y con salmuera (5 vol). La capa orgánica se pasó a través de un lecho corto de sílice (40 g) eluyendo con metil-*terc*-butil-éter (3 vol) y después metanol al 10 %/acetato de etilo (60 vol). Las fracciones de interés se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar butirato de 5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-imidazol-4-il)etilamino]-colestano-3 β -ilo en forma de un sólido de color blanco (7,8 g, 57 %). En las mismas condiciones, el uso de etanol como disolvente (40 vol) y Ca(OTf)₂ como catalizador proporcionó un rendimiento del 13 %.

Ejemplo 20:

Se cargaron 5,6 α -epoxicolestano-3 β -ol (8,9 g, 22,1 mmol, 1 eq) y etanolamina (2,7 ml, 44,1 mmol, 2 eq) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió 1-butanol (70 ml, 5 vol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con metil-*terc*-butil-éter (5 vol) y se lavó con agua (5 vol) y con salmuera (5 vol). La capa orgánica se pasó a través de un lecho corto de sílice (40 g) eluyendo con metil-*terc*-butil-éter (3 vol) y después metanol al 10 %/acetato de etilo (60 vol). Las fracciones de interés se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 5 α -hidroxi-6 β -[2-hidroxi-etilamino]-colestano-3 β -ol en forma de un sólido de color blanco (9,4 g, 98 %). En las mismas condiciones, el uso de etanol como disolvente (40 vol) y Ca(OTf)₂ como catalizador proporcionó un rendimiento del 17 %.

Ejemplo comparativo 1:

Se cargaron 5,6 α -epoxicolestano-3 β -ol (8,9 g, 22,1 mmol, 1 eq) e histamina (4,9 g, 44,1 mmol, 2 eq) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió 1-butanol (70 ml, 5 vol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. El análisis por TLC de la mezcla de reacción no mostró productos de transformación.

Ejemplo comparativo 2:

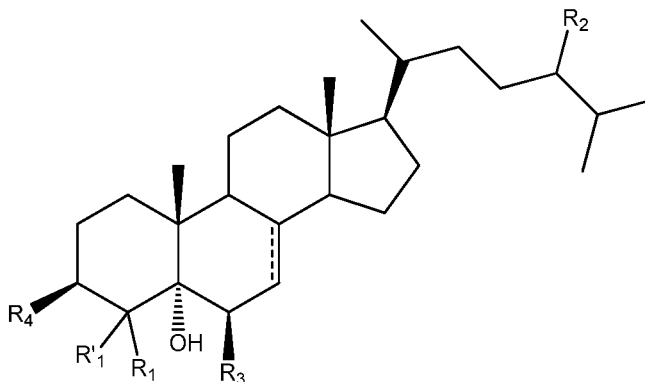
Se cargaron 5,6 α -epoxicolestano-3 β -ol (8,9 g, 22,1 mmol, 1 eq) e histamina (4,9 g, 44,1 mmol, 2 eq) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió 1-propanol (70 ml, 5 vol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. El análisis por TLC de la mezcla de reacción no mostró productos de transformación.

Ejemplo comparativo 3:

Se cargaron 5,6 α -epoxicolestano-3 β -ol (8,9 g, 22,1 mmol, 1 eq) e histamina (4,9 g, 44,1 mmol, 2 eq) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió 1-propanol (70 ml, 5 vol), después Ca(OTf)₂ (3 eq), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. El análisis por TLC de la mezcla de reacción no mostró productos de transformación.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I):



5 (I)

en la que:

la línea de puntos indica un enlace que es sencillo o doble,

10

- **R₁ y R₁'** son iguales o diferentes y representan H o CH₃,
- **R₂** es H, CH₃ o C₂H₅,
- **R₃** es -NRR' en la que R y R' son iguales o diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en:

15

- H,
- (CH₂)_n-OH en la que n es un número entero comprendido entre 1 y 4,
- (CH₂)_n-NHP en la que

20

n es un número entero comprendido entre 1 y 6 y
P es H o un grupo protector;

- (CH₂)_n-NP-(CH₂)_m-NHP' en la que

25

n es un número entero comprendido entre 1 y 6,
m es un número entero comprendido entre 1 y 6, y
P y P' son iguales o diferentes y representan H o un grupo protector;

- (CH₂)_n-NP-(CH₂)_m-NP'-(CH₂)_p-NHP''

30

en la que n es un número entero comprendido entre 1 y 6,
m es un número entero comprendido entre 1 y 6,
p es un número entero comprendido entre 1 y 6, y
P, P' y P'' son iguales o diferentes y representan H o un grupo protector;

35

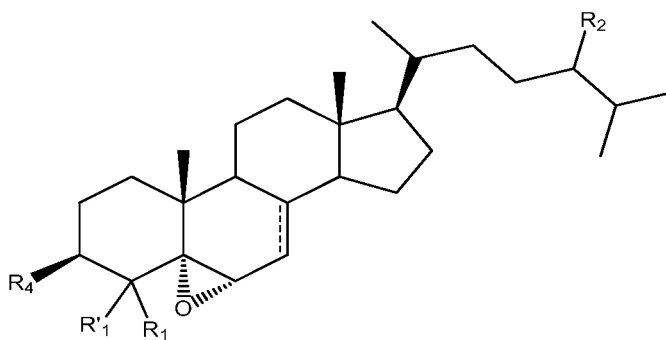
- (CH₂)_n-X en la que n es un número entero comprendido entre 1 y 4 y X = imidazol, indol o fenilo, opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos elegidos entre OH, NH₂ o SH.

- **R₄** es OH, acetoxi o butoxi,

40

comprendiendo dicho proceso:

- (a) hacer reaccionar un compuesto de α-epoxi de fórmula (II):



(II)

en la que R1, R'1, R2 y R4 tienen el mismo significado que en la fórmula (I) y la línea de puntos indica un enlace que es sencillo o doble,
 5 con una monoamina o poliamina de fórmula (III):

R3H (III)

en la que R3 tiene el mismo significado que en la fórmula (I) en un medio de reacción a reflujo;
 10 **(b)** recuperar el compuesto (I) del medio de reacción;

en el que se utiliza un alcohol que comprende de 3 a 5 átomos de carbono o una mezcla del mismo como disolvente en el medio de reacción.

15 2. El proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el alcohol se elige entre 1-propanol, 1-butanol o 2-butanol.

20 3. El proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la amina de fórmula (III) es una monoamina o poliamina de fórmula NH_2R en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en:

- $(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ en la que n es un número entero comprendido entre 1 y 4,
- $(\text{CH}_2)_n\text{-NHP}$ en la que

25 n es un número entero comprendido entre 1 y 6 y
 P es H o un grupo protector;

- $(\text{CH}_2)_n\text{-NP-(CH}_2)_m\text{-NHP'}$ en la que

30 n es un número entero comprendido entre 1 y 6,
 m es un número entero comprendido entre 1 y 6, y
 P y P' son iguales o diferentes y representan H o un grupo protector;

- $(\text{CH}_2)_n\text{-NP-(CH}_2)_m\text{-NP'-(CH}_2)_p\text{-NHP''}$

35 en la que n es un número entero comprendido entre 1 y 6,
 m es un número entero comprendido entre 1 y 6,
 p es un número entero comprendido entre 1 y 6, y
 P, P' y P'' son iguales o diferentes y representan H o un grupo protector;

- $(\text{CH}_2)_n\text{-X}$ en la que

40 n es un número entero comprendido entre 1 y 4 y
 X = imidazol, indol o fenilo, opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos elegidos entre OH, NH_2 o SH.

45 4. El proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la amina de fórmula (III) es una monoamina o poliamina de fórmula NH_2R en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 50 - $(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ en la que n es un número entero comprendido entre 1 y 4,
- $(\text{CH}_2)_n\text{-NHP}$ en la que

n es un número entero comprendido entre 1 y 4 y
P es H o un grupo protector;

- (CH₂)_n-NP-(CH₂)_m-NHP' en la que

5

n es un número entero comprendido entre 1 y 4,
m es un número entero comprendido entre 1 y 4, y
P y P' son iguales o diferentes y representan H o un grupo protector;

10 - (CH₂)_n-NP-(CH₂)_m-NP'-(CH₂)_p-NHP''

en la que n es un número entero comprendido entre 1 y 4,
m es un número entero comprendido entre 1 y 4,
p es un número entero comprendido entre 1 y 4, y
15 P, P' y P'' son iguales o diferentes y representan H o un grupo protector;

- (CH₂)_n-X en la que

20 n es un número entero comprendido entre 1 y 4 y
X = imidazol, indol o fenilo, opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos elegidos entre OH, NH₂ o SH.

5. El proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la amina de fórmula (III) se elige entre histamina, espermidina, espermina, putrescina, etanolamina, diaminopropilamina, diaminobutilamina, triptamina, serotonina, 1,3-diaminopropano o N¹,N⁸-di-*terc*-butiloxicarbonilespermidina.

25

6. El proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto de fórmula (II) se elige entre colestán-5 α ,6 α -epoxi-3 β -ol, colestén-5 α ,6 α -epoxi-3 β -ol, sitostán-5 α ,6 α -epoxi-3 β -ol, campestan-5 α ,6 α -epoxi-3 β -ol, 3 β -acetoxi-colestán-5 α ,6 α -epóxido, 3 β -acetoxi-sitostán-5 α ,6 α -epóxido o 3 β -acetoxi-campestan-5 α ,6 α -epóxido.

30

7. El proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el medio de reacción está desprovisto de cualquier catalizador.

35 8. El proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el medio de reacción comprende un catalizador, tal como LiClO₄, Sc(OTf)₃, Yb(OTf)₃ o Ca(OTf)₂.

40 9. El proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto (I) es:

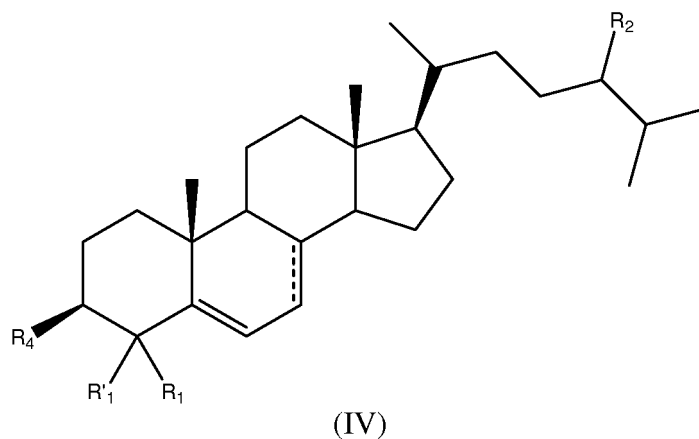
5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-imidazol-4-il)etilamino]colestán-3 β -ol,
5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-imidazol-4-il)etilamino]campestan-3 β -ol,
5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-imidazol-4-il)etilamino]sitostán-3 β -ol,
45 3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-imidazol-4-il)etilamino]colestano,
3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-imidazol-4-il)etilamino]campestan,
3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-imidazol-4-il)etilamino]sitostano,
5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-indol-3-il)etilamino]colestán-3 β -ol,
5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-indol-3-il)etilamino]campestan-3 β -ol,
50 5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-indol-3-il)etilamino]sitostán-3 β -ol,
5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-indol-3-il)etilamino]colest-7-en-3 β -ol,
3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-indol-3-il)etilamino]colestano,
3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-indol-3-il)etilamino]campestan,
3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-indol-3-il)etilamino]sitostano,
55 3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-indol-3-il)etilamino]colest-7eno,
5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-indol-3-il-5-ol)etilamino]colestán-3 β -ol,
5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-indol-3-il-5-ol)etilamino]colest-7-en-3 β -ol,
5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-indol-3-il-5-ol)etilamino]campestan-3 β -ol,
5 α -hidroxi-6 β -[2-(2-(1H-indol-3-il-5-ol)etilamino]sitostán-3 β -ol,
60 3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[2-(2-(1H-indol-3-il-5-ol)etilamino]colestano,
3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-indol-3-il-5-ol)etilamino]colest-7-eno,
3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[2-(2-(1H-indol-3-il-5-ol)etilamino]campestan,
3 β -acetoxi-5 α -hidroxi-6 β -[2-(1H-indol-3-il-5-ol)etilamino]sitostano,
5 α -hidroxi-6 β -[3-(4-aminobutilamino)propilamino]colest-7-en-3 β -ol,
65 5 α -hidroxi-6 β -[4-(3-aminopropilamino)butilamino]colest-7-en-3 β -ol,
5 α -hidroxi-6 β -[3-(4-aminobutilamino)propilamino]colestán-3 β -ol,

5α-hidroxi-6β-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]colestan-3β-ol,
 5α-hidroxi-6β-[3-(4-aminobutilamino)propilamino]campestan-3β-ol,
 5α-hidroxi-6β-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]campestan-3β-ol,
 5α-hidroxi-6β-[3-(4-aminobutilamino)propilamino]sitostan-3β-ol,
 5 5α-hidroxi-6β-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]sitostan-3β-ol,
 5α-hidroxi-6β-[(4-aminobutil)(3-aminopropil)amino]colest-7-en-3β-ol,
 5α-hidroxi-6β-[(4-aminobutil)(3-aminopropil)amino]colest-3β-ol,
 5α-hidroxi-6β-[(4-aminobutil)(3-aminopropil)amino]campestan-3β-ol,
 5α-hidroxi-6β-[(4-aminobutil)(3-aminopropil)amino]sitostan-3β-ol,
 10 5α-hidroxi-6β-[3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propilamino]colest-7-en-3β-ol,
 5α-hidroxi-6β-[3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propilamino]colest-3β-ol,
 5α-hidroxi-6β-[3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propilamino]campestan-3β-ol,
 5α-hidroxi-6β-[3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propilamino]sitostan-3β-ol,
 15 5α-hidroxi-6β-(4-aminobutilamino)colest-7-en-3β-ol,
 5α-hidroxi-6β-(4-aminobutilamino)colest-3β-ol,
 5α-hidroxi-6β-(4-aminobutilamino)campestan-3β-ol,
 5α-hidroxi-6β-(4-aminobutilamino)sitostan-3β-ol,
 5α-hidroxi-6β-(3-aminopropilamino)colest-7-en-3β-ol,
 20 5α-hidroxi-6β-(3-aminopropilamino)colest-3β-ol,
 5α-hidroxi-6β-(3-aminopropilamino)campestan-3β-ol,
 5α-hidroxi-6β-(3-aminopropilamino)sitostan-3β-ol,
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-[3-(4-aminobutilamino)propilamino]colest-7-eno,
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]colest-7-eno,
 25 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-[3-(4-aminobutilamino)propilamino]colestano,
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]colestano,
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-[3-(4-aminobutilamino)propilamino]campestano,
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]campestano,
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-[3-(4-aminobutilamino)propilamino]sitostano,
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]sitostano,
 30 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-[(4-aminobutil)(3-aminopropil)amino]colest-7-eno,
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-[(4-aminobutil)(3-aminopropil)amino]colestano,
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-[(4-aminobutil)(3-aminopropil)amino]campestano,
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-[(4-aminobutil)(3-aminopropil)amino]sitostano,
 35 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-[3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propilamino]colest-7-eno,
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-[3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propilamino]colestano,
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-[3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propilamino]campestano,
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-[3-[4-(3-aminopropilamino)butilamino]propilamino]sitostano,
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-(4-aminobutilamino)colest-7-eno,
 40 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-(4-aminobutilamino)colestano,
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-(4-aminobutilamino)campestano,
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-(4-aminobutilamino)sitostano,
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-(3-aminopropilamino)colest-7-eno,
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-(3-aminopropilamino)colestano o
 3β-acetoxi-5α-hidroxi-6β-(3-aminopropilamino)campestano.

45 10. El proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto recuperado de la etapa b) contiene al menos un grupo protector de amino y se hace reaccionar adicionalmente con un agente desprotector con el fin de retirar dicho grupo protector de amino del compuesto.

50 11. El proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el compuesto de α-epoxi de fórmula (II) se obtiene:

55 a) haciendo reaccionar ácido meta-cloroperoxibenzoico con un compuesto de fórmula (IV):



en la que R1, R'1, R2 y R4 tienen el mismo significado que en la fórmula (I) y la línea de puntos indica un enlace que es sencillo o doble;

5 b) recuperando dicho compuesto de α -epoxi de fórmula (II).

12. El proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el compuesto (IV) se elige entre colesterol, sitosterol, campesterol, 7-deshidrocolesterol, 7-deshidrositosterol o 7-deshidrocampesterol.