

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 952**

21 Número de solicitud: 201831299

51 Int. Cl.:

**C07C 401/00** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**28.12.2018**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**29.06.2020**

71 Solicitantes:

**LABORATORIOS VIÑAS S.A. (100.0%)  
Provença 386  
08025 08 BARCELONA ES**

72 Inventor/es:

**BUXADÉ VIÑAS, Antonio;  
CONCHILLO TERUEL, Antonio y  
MOLA SOLER, Carles**

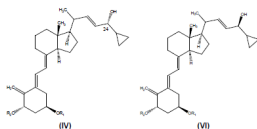
74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

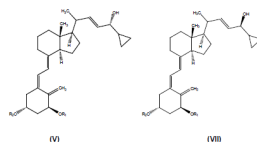
54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA CONVERSIÓN ENANTIOMÉRICA DE INTERMEDIOS DE CALCIPOTRIOL Y USO CORRESPONDIENTE**

57 Resumen:

Procedimiento para la conversión enantiomérica de intermedios de calcipotriol y uso correspondiente. Procedimiento para convertir un epímero 24R, 5E de fórmula general (IV) en el correspondiente isómero 24S, 5E de fórmula general (VI):



o para convertir un epímero 24R, 5Z de estructura general (V) en el correspondiente isómero 24S, 5Z de fórmula general (VII):



siendo  $R_1$  y  $R_2$ , cada uno de ellos, un grupo protector de hidroxilo, donde se esterifica el hidroxilo en C-24 de dicho epímero 24R, 5E o 5Z mediante un ácido en presencia de un azacarboxilato y una fosfina, posteriormente se hidroliza la mezcla de ésteres invertidos y no invertidos obtenida, obteniéndose una mezcla de alcoholes invertidos y no invertidos, de fórmulas (IV) y (VI) o de fórmulas (V) y (VII) respectivamente, y posteriormente se separa el compuesto de fórmula (VI) o (VII). El procedimiento se puede usar para obtener Calcipotriol.

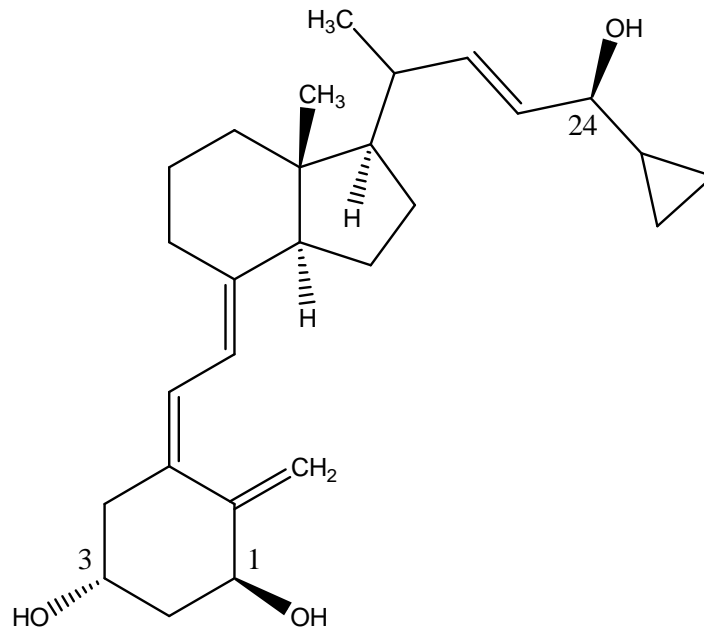
**DESCRIPCIÓN****PROCEDIMIENTO PARA LA CONVERSIÓN ENANTIOMÉRICA DE INTERMEDIOS DE CALCIPOTRIOL Y USO CORRESPONDIENTE**

5

**Campo de la Invención**

El Calcipotriol (I), o su correspondiente monohidrato, es un principio activo que actualmente se utiliza en el tratamiento de la psoriasis. Su actividad depende de la configuración correcta de cada centro quiral.

10

**Calcipotriol (I)**

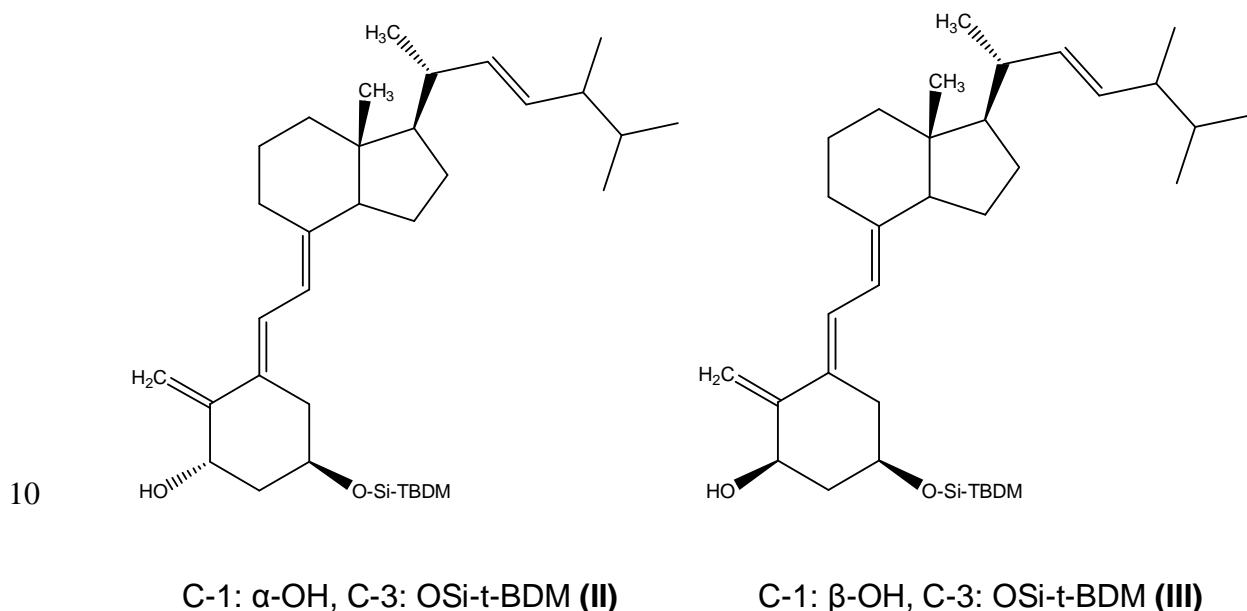
15

En la síntesis del Calcipotriol a partir de la Vitamina D<sub>2</sub> se introducen dos nuevos centros quirales en las posiciones 3 y 24 por formación de los correspondientes alcoholes. Las síntesis de dichos alcoholes no son enantioméricamente puras, formándose mezclas de los dos epímeros posibles. Una vez se han separado estas mezclas, es importante disponer de métodos industriales para reciclar el isómero de configuración incorrecta.

20

**Estado de la Técnica**

La introducción del grupo hidroxilo (OH) en la posición 3 de la Vitamina D<sub>2</sub> se realiza por reacción de SeO<sub>2</sub> y Oxido de N-Metil-Morfolina (NMO) con la trans-Vitamina D<sub>2</sub> (R<sub>1</sub> = H o tert-Butildimetilsilil), formándose los dos epímeros α (II) y β (III), en la proporción de 6 a 1. La mezcla se puede separar cromatográficamente o por cristalización, una vez se ha sililado la mezcla. El isómero de interés es el epímero α (II).



15 Para recuperar el isómero β (III) se estudió la hidrólisis de los acetatos o de los benzoatos del hidroxilo en C-1 en las condiciones descritas en la Solicitud de Patente Española nº P201731500. Pero a diferencia de los ésteres del hidroxilo en C-24, los ésteres en C-1 son mucho más estables, dando bajos rendimientos en la hidrólisis con SiO<sub>2</sub>, siendo esta metodología de poca utilidad en este caso.

20 Como alternativa, se planteó la inversión mediante el uso de Azadicarboxilato de dietilo/Tributilfosfina y un ácido (Ácido Acético y Ácido Benzoico). La acetilación solo se produjo en un 20% (80% de producto de partida sin reaccionar), pero con ácido Benzoico, la reacción fue prácticamente del 100 %, obteniéndose una mezcla de

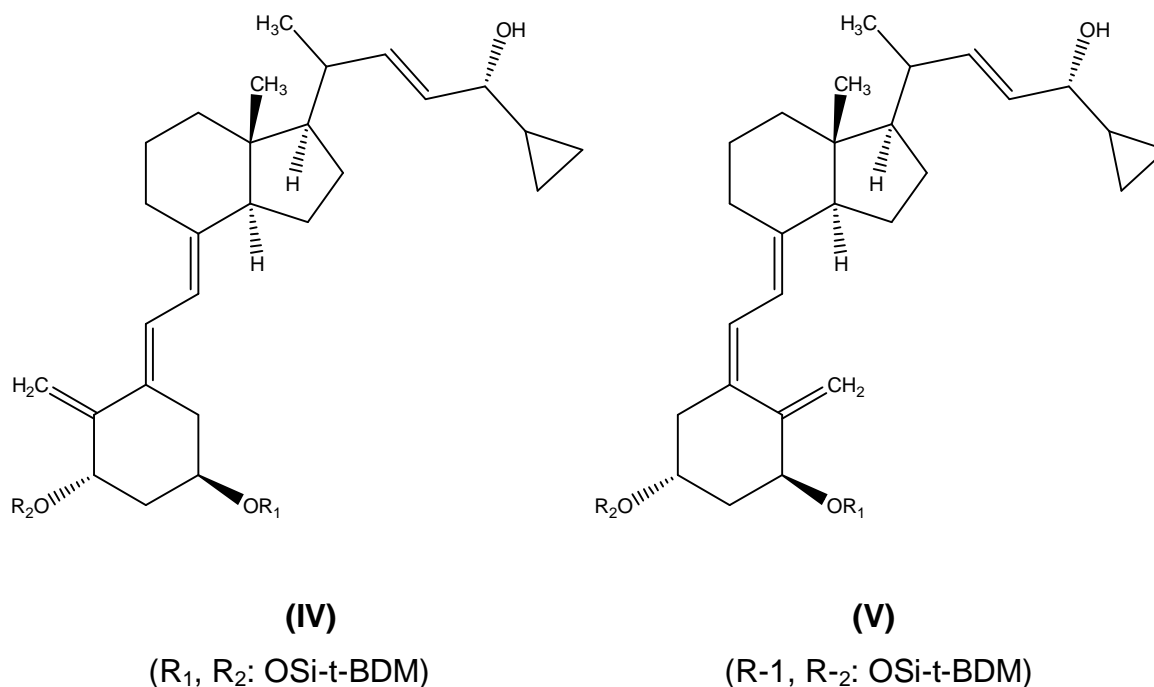
benzoatos, Esta mezcla hidrolizada con NaOH/MeOH rindió el producto (II) en un 30 % (5 % de isómero  $\beta$  no invertido y un 55 % de un isómero de transposición alílica). No obstante, estos resultados no hacen viable una utilización comercial del isómero  $\beta$  con esta técnica de inversión del grupo hidroxilo (OH) en C-1.

5

Sin embargo, la buena relación isómero  $\alpha$ /isómero  $\beta$ : 6/1 ha llevado a investigar la inversión del grupo hidroxilo (OH) en C-24 mediante la técnica anterior.

Los isómeros 24R más comunes son los siguientes:

10



15

Los métodos habituales para invertir la configuración del OH en C-24 son:

La oxidación con MnO<sub>2</sub> activo y posterior reducción de la cetona obtenida (WO 87/00834). La proporción de isómero C-24S, depende de si la reacción es quiral o no. Con NaBH<sub>4</sub>/CeCl<sub>3</sub> solo se obtiene un 40% de isómero 24S. Este isómero puede llegar al 70-75% utilizando catalizadores quirales, pero presenta como mayor problema la utilización de MnO<sub>2</sub> activo, un sólido que se utiliza en exceso, lo que no permite su uso en reactor en continuo ni en microrreactores. La reducción no quiral

20

da bajos rendimientos de isómero 24S, mientras que el empleo de catalizadores quirales encarece mucho el proceso. Por otra parte, otro inconveniente es que se produce cierta cantidad de cetona saturada en C<sub>22</sub>-C<sub>23</sub> durante la reducción. También se han llevado a cabo las reducciones quirales con Borano, pero hay que  
5 proteger el sistema trienico con SO<sub>2</sub> para evitar la adición de Borano a los dobles enlaces; posteriormente, hay que eliminar el SO<sub>2</sub> para obtener los alcoholes libres.

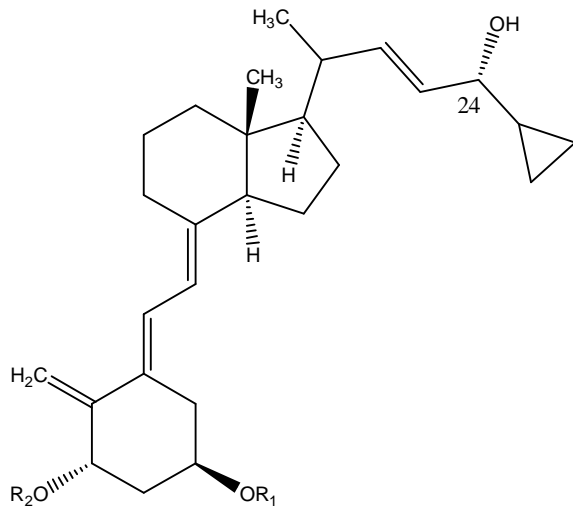
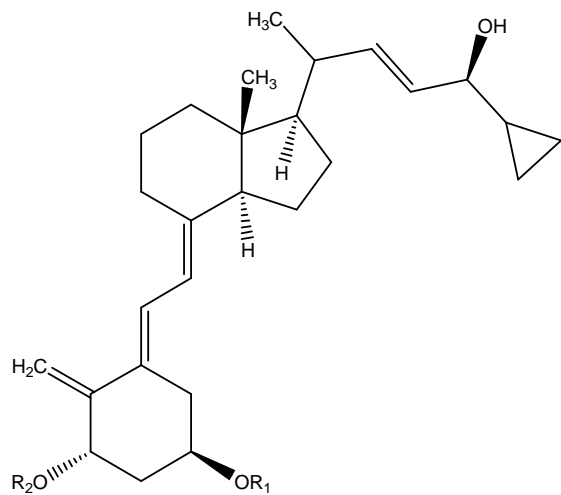
La hidrólisis de diversos esteres del alcohol 24R con SiO<sub>2</sub> (Solicitud Patente Española Nº P201731500), es un sistema sencillo, pero solo da una mezcla 1/1 de  
10 alcoholes 24R/24S, junto con pequeñas cantidades de subproductos resultantes de la apertura del anillo ciclopentánico o de deshidratación del alcohol.

Por lo tanto, sería interesante disponer de un procedimiento con elevados rendimientos: óptico y químico, para la recuperación de isómeros derivados de la  
15 Vitamina D<sub>2</sub> y que, a su vez, sea aplicable tanto a escala piloto, como en escala industrial.

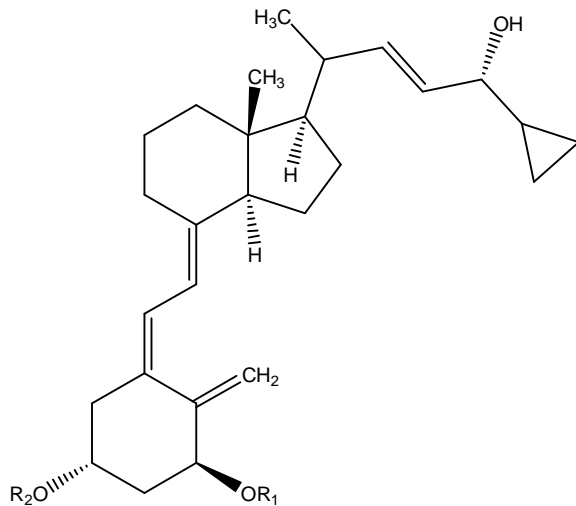
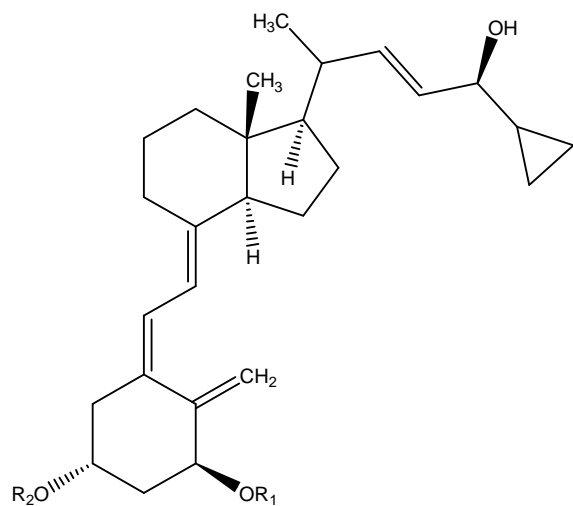
La presente invención describe y detalla un procedimiento para realizar esta recuperación de isómeros.

**Exposición de la presente invención**

La presente invención describe y detalla un nuevo procedimiento para convertir un epímero 24R, 5E de fórmula general (IV) en el correspondiente isómero 24S, 5E de fórmula general (VI):

**(IV)****(VI)**

10 o para convertir un epímero 24R, 5Z de estructura general (V) en el correspondiente isómero 24S, 5Z de fórmula general (VII):

**(V)****(VII)**

siendo  $R_1$  y  $R_2$ , cada uno de ellos, un grupo protector de hidroxilo. En el nuevo procedimiento se esterifica el hidroxilo en C-24 del epímero 24R, 5E o 5Z mediante un ácido en presencia de un azacarboxilato y una fosfina, posteriormente se hidroliza la mezcla de ésteres invertidos y no invertidos obtenida, obteniéndose una mezcla de alcoholes invertidos y no invertidos, de fórmulas (IV) y (VI) o de fórmulas (V) y (VII) respectivamente, y posteriormente se separa el compuesto de fórmula (VI) o (VII). De esta mezcla se obtiene el isómero deseado, preferentemente por cromatografía.

10

Para la producción industrial se pensó en utilizar un microrreactor y trabajar en continuo con el fin de minimizar el carácter explosivo del Dietilazadicarboxilato (DEAD). También se probó sustituyendo el Dietilazadicarboxilato por Diisopropilazadicarboxilato (DIAD), que es más estable. Finalmente, la Trifenilfosfina que se utilizaba inicialmente, se sustituyó por Tributilfosfina para impedir que el óxido de Trifenilfosfina (subproducto de la reacción) precipitara dentro del microrreactor, ya que el óxido de Tributilfosfina es mucho más soluble.

15

Inicialmente, los autores de la presente invención investigaron la inversión del alcohol (IV), empleando los ácidos Acético o Benzoico. La hidrólisis de la mezcla de ésteres dio una relación de alcohol 24S/24R: 1-1,2/1 empleando Acético y de 1-1,4/1 empleando Benzoico. El rendimiento químico fue del 85-90% en alcoholes. A diferencia de la inversión de los alcoholes de tipo (III), el Ácido acético reacciona totalmente y solo se produce una pequeña proporción de subproductos de transposición, deshidratación o apertura del anillo ciclopentánico. El Ácido benzoico, además, da mejores resultados que el Ácido acético en la inversión de la posición C-24.

20

25

Por otra parte, para minimizar la formación de subproductos debido al prolongado contacto con ácido durante la producción industrial, se investigó el efecto de una base añadida en la mezcla que contenía el alcohol a isomerizar. En la mayoría de los casos no se observó ningún efecto positivo o solo débil, excepto cuando se

30

empleó DBU (1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno) o DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, también denominado trietilendiamina). A partir de dichos resultados se inició un estudio para comparar los resultados de una serie de ácidos alifáticos (Tabla 2) con otra serie de ácidos aromáticos Tabla (3).

5 Sorprendentemente, los ácidos aromáticos y en especial, los p-substituidos dieron muy buenos resultados, llegando la relación de alcohol 24S/24R: 2-2,2/1.

Sorprendentemente, con esta última innovación, y empleando ácidos aromáticos p-substituidos (en especial los p-Metoxibenzoicos (Tabla (4)), volvió a crecer la  
10 relación de alcoholes 24S/24R: de 2,3-2,6/1, siendo los subproductos inferiores al 5 % y siendo también posible realizar la inversión de los epímeros en C-24 con un rendimiento global de alrededor del 70 % en alcohol invertido y una recuperación del 20-22 % de alcohol sin invertir.

15

### **Breve descripción de los dibujos**

Otras ventajas y características de la invención se aprecian a partir de la siguiente descripción, en la que, sin ningún carácter limitativo, se relatan unos modos  
20 preferentes de realización de la invención, haciendo mención de los dibujos que se acompañan. Las figuras muestran:

Fig. 1, dos microrreactores conectados en serie para la realización de un procedimiento de acuerdo con la invención en continuo.

25

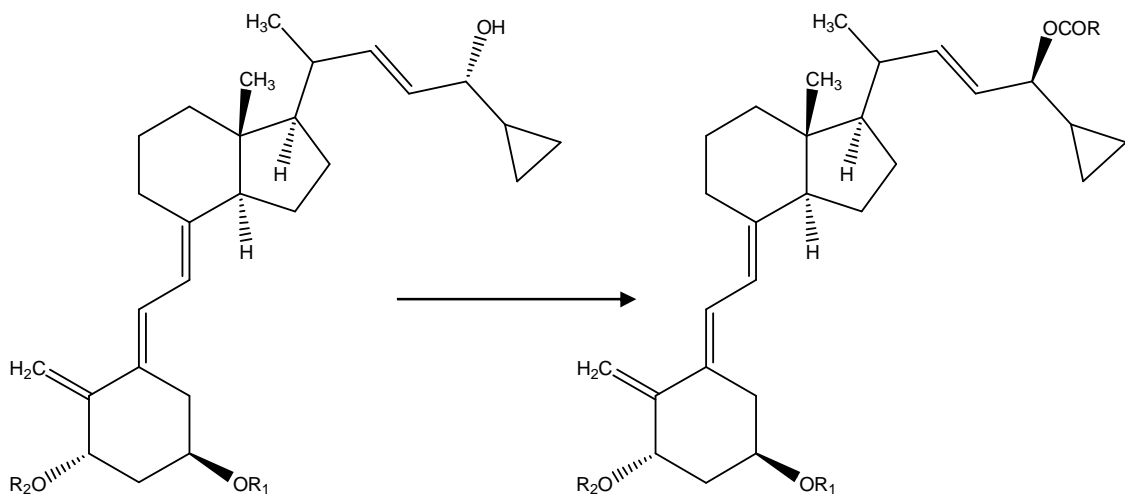
Fig. 2, un microrreactor para la realización de un procedimiento de acuerdo con la invención en batch (en discontinuo, es decir, en lotes).



**Descripción detallada de unas formas de realización de la invención**

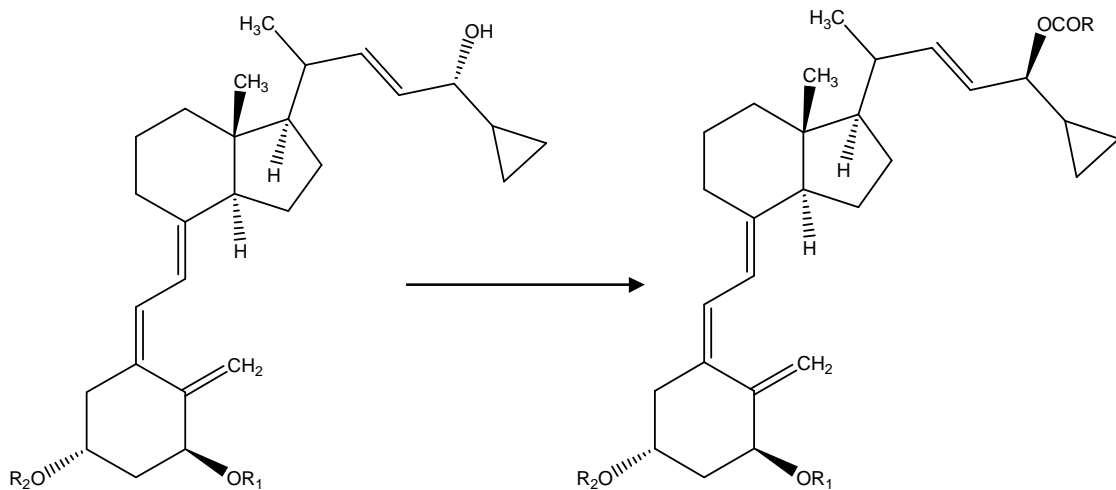
1) Descripción de la reacción de acilación con inversión

5 El proceso de acilación con inversión se refiere a la conversión de los alcoholes epímeros 24R (IV) y (V) en ésteres epímeros de configuración contraria 24S a la inicial (VIII) y (X), mediante la reacción con un ácido y Azadicarboxilato de diisopropilo, en presencia de una amina y una fosfina, según el esquema siguiente:



**(IV, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=t-ButDMSi)**

**(VIII, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=t-ButDMSi)**



**(V, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=t-ButDMSi)**

**(X, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=t-ButDMSi)**

donde COR representa el grupo acilo del éster (siendo R, por ejemplo, CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, etc), y donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan, preferentemente, éteres de sililo como el *tert*-Butildimetilsililo, el Texilo y el *tert*-Butildifenilsililo y muy preferentemente representan el *tert*-Butildimetilsililo.

5

Como ácido puede usarse cualquier ácido orgánico, pero se usan preferentemente ácidos aromáticos y/o heteroaromáticos y, de estos, preferentemente los ácidos orgánicos aromáticos p-sustituídos. En este último caso, un sustituyente preferido es el grupo metoxilo (OCH<sub>3</sub>).

10

Como azadicarboxilato puede usarse cualquier azadicarboxilato comercial. Preferentemente se usa Dietilazadicarboxilato (DEAD), Diisopropilazadicarboxilato (DIAD), Dibenzilazadicarboxilato, Di-*tert*-Butilazadicarboxilato y 1,1'-Azodicarbonil-dipiperidina (ADD). El DIAD es el reactivo usado de preferencia, ya que une a su mejor rendimiento una mayor estabilidad para las reacciones a gran escala.

15

Como fosfina se pueden usar varias fosfinas comerciales. Preferentemente se usa la Trifenilfosfina, la Tritolilfosfina, la Tributilfosfina o la Tri-*tert*butilfosfina, Se prefiere la Tributilfosfina, ya que da mejores resultados.

20

Ventajosamente la esterificación del hidroxilo en C-24 mediante un ácido en presencia de un azacarboxilato y una fosfina se hace también en presencia de una base, que preferentemente es una amina. Ventajosamente la amina es 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene (DBU) o 1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-ene (DBN).

25

Otras bases son inefectivas o dan resultados no tan buenos (DMAP).

Como disolventes son preferidos los disolventes apolares como Tolueno, Benceno, Diclorometano, Cloroformo, etc. y mezclas de los mismos. Los hidrocarburos como Hexano, Ciclohexano, etc dan problemas a la hora de solubilizar todos los reactivos.

30

Los mejores resultados se obtienen con los disolventes apolares aromáticos, en particular el Tolueno, dando un resultado algo peor el Diclorometano, aunque este último permite una mayor solubilidad de los reactivos. Para las reacciones en



La mezcla de alcoholes (24S + 24R) se obtiene a partir de la hidrólisis de la mezcla de ésteres. No es necesario aislar los ésteres cuando estos son obtenidos, ya que la hidrólisis se puede realizar "in situ". No obstante, la mezcla de ésteres obtenidos se puede aislar y purificar mediante cromatografía flash o preparativa.

La solución que sale del reactor (**MR1**) (Fig. 1, ver más adelante) se introduce en el mezclador (**M2**), junto con una solución alcohólica de una base. Como base se pueden utilizar hidróxidos o alcóxidos de metales alcalinos (preferentemente NaOH, KOH y LiOH o MeONa y K-t-BuO) y alcoholes (preferentemente MeOH, EtOH, iso-Propanol, etc.), mezclados en diversas proporciones. Una solución preferida para realizar la hidrólisis es una solución 1M de KOH en Etanol de 96 %.

Otro modo de realizar esta invención es recogiendo la solución que sale del reactor (**MR'**) (Fig. 2, ver más adelante) y mezclar con una base (preferentemente óxidos, hidróxidos o alcóxidos de metales alcalinos o alcalino-terreos) y un alcohol, preferentemente de bajo peso molecular, y calentar la mezcla a 40-100 °C, preferentemente a 55-65 °C. Para reacciones realizadas en hidrocarburos aromáticos es ventajoso realizar la hidrólisis con KOH pulverizado y un éter corona, preferentemente 18-Crown-6 o Dibenzo-18-Crown-6. También es efectiva la combinación NaOH pulverizada y 15-Crown-5. En estos casos la reacción se efectúa a temperatura ambiente.

La mezcla de alcoholes resultante se aísla por los métodos conocidos por un experto en el arte. Finalmente, la mezcla se purifica y se separa mediante cromatografía, obteniéndose el alcohol invertido y una parte de alcohol sin invertir. El alcohol no invertido se puede volver a someter a una nueva reacción de inversión.

### 3 Descripción de los microrreactores para realizar la reacción en continuo

Para realizar la reacción de inversión y la posterior hidrólisis de los ésteres invertidos se utilizan dos microrreactores conectados en serie (Fig. 1). En el caso de realizar la hidrólisis en "Batch", bastará con un microrreactor (Fig. 2).

El equipo para las reacciones en continuo consta de los siguientes elementos (Fig. 1): tres recipientes que contienen los alcoholes a invertir (**a**) y los reactivos (**b**, **c**).

10 El recipiente (**b**) contiene el azadicarboxilato y el recipiente (**c**), la solución para hidrolizar (KOH/EtOH). El resto de reactivos para realizar la inversión se mezclan con los alcoholes a invertir en el recipiente (**a**).

El contenido de los recipientes (**a**) y (**b**) se mezcla en el mezclador (**M1**), impulsándose mediante bombas peristálticas (**BP**).

La reacción se produce en el microrreactor (**MR1**) mantenido la temperatura entre 5 y 20 °C (usualmente a 10 °C). El microrreactor (**MR1**) está formado por una espiral de vidrio, teflón o acero.

20 La solución de ésteres invertidos se mezcla en el mezclador (**M2**) con la solución de hidrólisis (KOH/EtOH 96 1M, usualmente), que viene del recipiente (**c**), impulsada por otra bomba peristáltica (**BP**).

25 La mezcla que sale del mezclador (**M2**), entra en el microrreactor (**MR2**), donde se produce la hidrólisis. El microrreactor (**MR2**) está igualmente formado por una espiral de acero o teflón y se mantiene en un baño a 40-100 °C, habitualmente entre 55 °C y 65 °C.

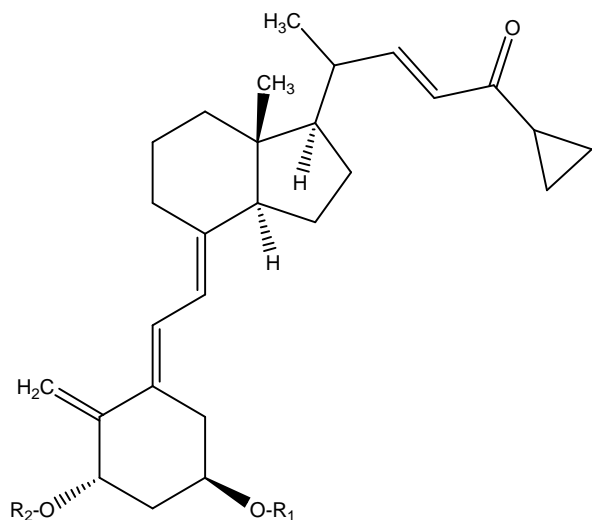
30 Finalmente, la solución de los ésteres hidrolizados se recoge en una botella o matraz (**B**) (sumergidos en un baño de agua fría) o se envía directamente a un rotavapor para ser concentrada.

El equipo para las reacciones en "Batch" (en discontinuo, es decir, por lotes) se muestra en la Fig. 2, y consta de los siguientes elementos: dos recipientes que contienen los alcoholes a invertir (**a'**) y los reactivos (**b'**), un mezclador (**M'**), unas bombas peristálticas (**BP'**), un microrreactor (**MR'**) y una botella o matraz (**B'**).

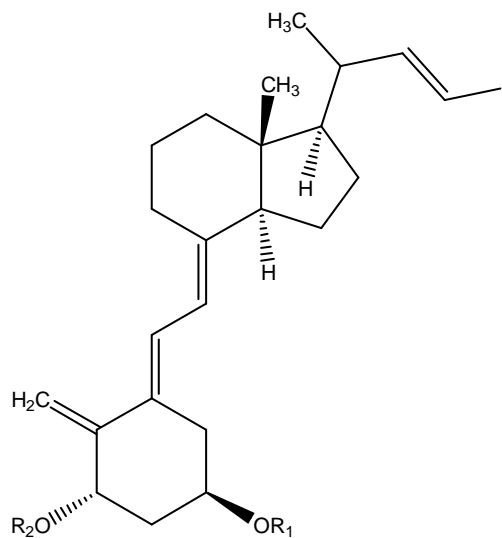
#### 4 Obtención de los Epímeros 24R.

Los diversos epímeros 24R son compuestos conocidos y se han preparado según procedimientos descritos en la bibliografía:

Los Epímeros 24R de configuración trans 5E se obtienen mediante la separación cromatográfica de los crudos de reducción de la cetona trans (XII) (Calverley M.J.; Tetrahedron, 43, 20, 4609 (1987)) o de los crudos de la reacción entre el Iododerivado trans (XIII) y Ciclopropanoaldehído (ES P200302875).



(XII,  $R_1=R_2=t\text{-ButDMSi}$ )

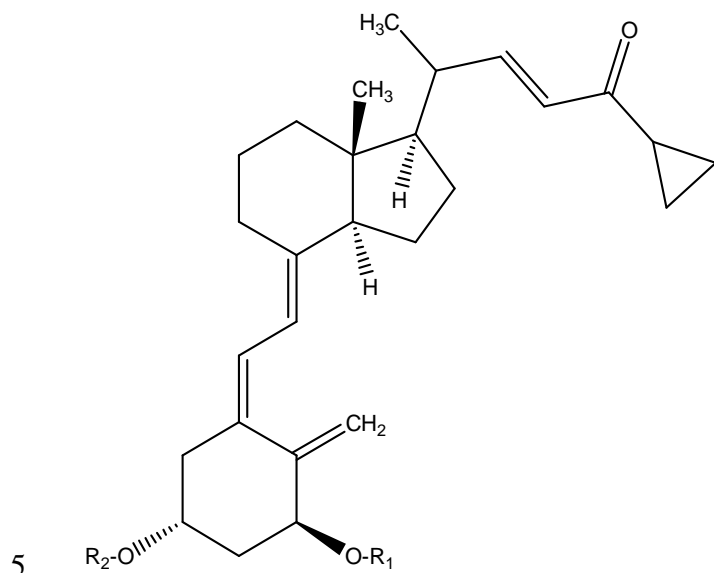
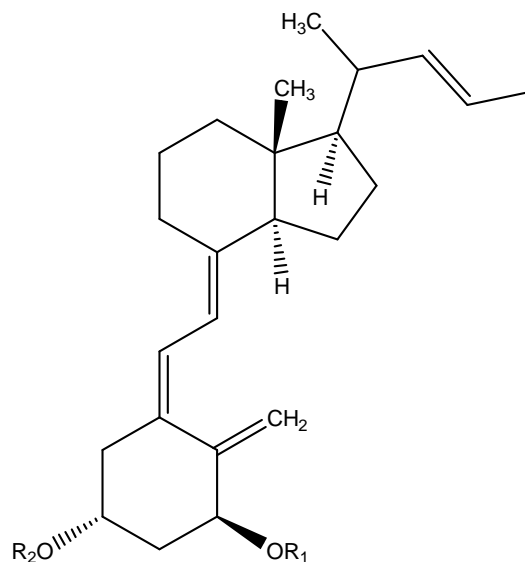


(XIII,  $R_1=R_2=t\text{-ButDMSi}$ )

20

La obtención de los epímeros 24R de configuración cis 5Z se realiza a partir de los crudos de reducción de la cetona cis (XIV) (US 2007/0027333) o de los crudos de la reacción entre el Iododerivado cis (XV) y Ciclopropanoaldehído (ES P200302875),

separando los isómeros 24R y 24S mediante cromatografía preparativa. También se puede obtener fotoisomerizando la mezcla de alcoholes trans y separando después o fotoisomerizando el epímero 24R trans (WO 2007/082533).

(XIV,  $R_1=R_2=t\text{-ButDMSi}$ )(XV,  $R_1=R_2=t\text{-ButDMSi}$ )

## 10 Experimental

Microrreactor:

15 El microrreactores utilizado para las desprotecciones está formado por los siguientes elementos:

Reactor **MR1** y **MR'**: Espiral de vidrio de 2 a 5 mm y de 10 a 20 metros de longitud, según se especifique)

20 Reactor **MR2**: Una espiral de acero de 1 mm o 2 mm o de teflón de 2 mm (según se especifique) de diámetro interno y 200 metros de longitud.

Las bombas **BP** y **BP'** utilizadas para la impulsión de los líquidos son bombas peristálticas Masterflex con tubo de teflón.

### Cromatografía

5

La Cromatografía en capa fina (TLC) se ha realizado con placas Merck de Silicagel 60 F<sub>254</sub>

10 La cromatografía preparativa flash se ha realizado con Silicagel de 60 A<sup>0</sup> y 35 - 70  $\mu$  y a una presión de 1,5 - 3 atmósferas, empleando columnas de acero de 26,9x136 cm o bien, para cantidades menores de producto, columnas de cristal de 12x110 cm y a una presión de 0,75 - 1 atmósferas.

15 La cromatografía preparativa se ha realizado en un equipo preparativo Prep Star de Varian, utilizando columnas de acero de 5x10 cm y 5 micras.

### Datos Generales:

20 Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (NMR,  $\delta$ ) se han realizado a 300 MHz en solución de CDCl<sub>3</sub> usando TMS o CHCl<sub>3</sub> de estándar interno. Las constantes de acoplamiento J se dan en Hertz. s= singulete; d=doblete; t=triplete; dd=doble doblete; AB=sistema AB; m=multiplete, sc= señal compleja y ba=banda ancha o suma de varias señales.

25 TBDMS significa: *t*-Butildimetilsilil.

EBM significa: éter *t*-Butilmetílico.

DCM significa Diclorometano

30

TOL significa Tolueno



DBU significa 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno

DIAD significa Diisopropilazadicarboxilato

5 Bu3P significa Tributillfosfina

A continuación se exponen algunos ejemplos ilustrativos de esta invención, objeto de esta patente, pero sin que sean limitativos de ella.

10

**Preparación de 1(S), 3(R)-Bis(*tert*-butildimetilsililoxi)-20R-(3'-(S)-Ciclopropil-3'-hidroxiprop-1'(E)-enil)-1(S)-9,10-secopregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trieno (VII)**

15 En la botella (**a**) de 5 litros y en atmósfera de N<sub>2</sub> (Figura 1), se colocan 200 gr de 20(R)-(3'-(R)-Ciclopropil-3'-hidroxiprop-1' (E)-enil)-1(S), 3(R)-dihidroxi-9,10-secopregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trieno (**V**), 300 ml de DBU, 250 ml de Bu<sub>3</sub>P y 475 gramos de Ácido 4-Metoxibenzoico, 1 litro de Diclorometano y 2 litros de Tolueno. En el matraz (o botella) (**b**) se colocan 200 ml de DIAD disuelto en 1 litro de Tolueno. En la botella (**c**) se colocan 4000 ml de KOH 1M en EtOH del 96 %.

20

Utilizando el equipo descrito en la Fig. 1, se aspiran las soluciones a razón de 50 ml/min (3000 ml/h). Las soluciones cuando salen del mezclador (**M1**) se hacen circular a través de una espiral de vidrio, de 12 metros de longitud y 2 mm de diámetro interno, que se halla en un baño termostatzado a 10 °C (es el microrreactor (**MR1**)). Las soluciones conteniendo los ésteres invertidos se envían al mezclador (**M2**), mezclándose con el contenido de la botella (**c**) (que también se introduce en el mezclador (**M2**) a 50 ml/min). Las soluciones, cuando salen del mezclador (**M2**) se hacen circular a través de una espiral de acero de 200 metros de longitud y 2 mm de diámetro interno, que se halla en un baño mantenido a 60 °C (es el microrreactor (**MR2**)). La salida del microrreactor (**MR2**) se conecta a un rotavapor (la botella (**B**)) que concentra las soluciones hidrolizadas que van saliendo del microrreactor (**MR2**).

25

30

Al cabo de 12 horas aproximadamente, habrá circulado toda la solución de la botella **(a)** que contiene el alcohol y finalmente se lava el conjunto de las botellas, mezcladores y microrreactores con 1 litro de tolueno.

- 5 El crudo rotavaporado se disuelve en 4 litros de Hexano y se añaden 5 litros de solución de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lava con 2x5 litros de salmuera y seca con sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo aceitoso (que contiene alrededor del 70 % de **(VII)**), se disuelve en Hexano/EBM 2/1 y se purifica por cromatografía flash. La solución etérea se seca con sulfato sódico, se filtra y se  
10 concentra a sequedad.

El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía preparativa, eluyendo con Hexano/EBM 100:15, obteniéndose 137,9 gramos de isómero 24S puro **(VII)** y 53,2 gramos de isómero 24R puro **(V)**.

- 15 Los 53,2 gramos de isómero 24R puro **(V)** se pueden utilizar directamente en un nuevo proceso de inversión.

20 **Preparación de 1(S), 3(R)-Bis(*tert*-butildimetilsililoxi)-20-(3'-(R)-Ciclopropil-3'-hidroxiprop-1'(E)-enil)-1(S)-9,10-secopregna-5(E), 7(E), 10(19)-trieno (VI).**

- En la botella **(a)** de 5 litros y en atmósfera de N<sub>2</sub> (Fig. 2), se colocan 200 gr de 20(R)-  
25 (3'-(R)-Ciclopropil-3'-hidroxiprop-1' (E)-enil)-1(S), 3(R)-dihidroxi-9,10-secopregna-5(E), 7(E), 10(19)-trieno **(IV)**, 300 ml de DBU, 250 ml de Bu<sub>3</sub>P y 660 gramos de Ácido 3,4,5-Trimetoxibenzoico, 5 litros de Tolueno. En el matraz **(b)** se colocan 200 ml de DIAD disuelto en 1 litro de Tolueno.

- Utilizando el equipo descrito en la Fig. 2, se aspiran las soluciones a razón de 50  
30 ml/min (3000 ml/h). Las soluciones cuando salen del mezclador **(M')** se hacen circular a través de una espiral de vidrio, de 12 metros de longitud y 4 mm de diámetro interno, que se halla en un baño termostatzado a 10 °C (es el microrreactor

(MR')). Las soluciones conteniendo los ésteres invertidos se recogen en una botella (B') de 10 litros, provista de agitación mecánica y conteniendo 75 gramos de 18-Crown-6, 350 de KOH en polvo y 4 litros de tolueno.

- 5 Cuando se acaba el contenido de la botella (a) se lava el conjunto de las botellas, mezclador y microrreactor con 1 litro de tolueno y se mantiene la agitación en la botella de recogida durante 30 minutos adicionales.

10 La solución que contiene los ésteres hidrolizados se mezcla con 4 litros de Hexano y se añaden 5 litros de solución de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lava con 2x5 litros de salmuera y seca con sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo aceitoso (que contiene alrededor del 70 % de (VI)), se disuelve en Hexano/EBM 2/1 y se purifica por cromatografía flash. La solución etérea se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra a sequedad.

15 El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía preparativa, eluyendo con Hexano/EBM 100:15, obteniéndose 138,4 gramos de isómero 24S puro (VI) y 53,3 gramos de isómero 24R puro (IV).

20 Los 53,3 gramos de isómero 24R puro (IV) se pueden utilizar directamente en un nuevo proceso de inversión.

### Tablas de resultados

25 Las tablas que se presenta a continuación, muestran los resultados obtenidos.

30 En todos los casos ha sido utilizado como azadicarboxilato: Diisopropilazadicarboxilato (DIAD); como fosfina: Tributílfosfina (Bu<sub>3</sub>P); como base: la amina 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (DBU); y como disolvente: mezcla Tolueno/Diclorometano conteniendo entre el 10 % y el 50 % v/v de Diclorometano.

La relación de equivalentes químicos utilizados en cada ensayo se indica a pie de cada tabla.

5 **Tabla 1 Inversión epímero 24R, 5E (IV) (sin DBU añadido)**

<b>Ácido</b>	<b>Acético</b>	<b>Benzoico</b>	<b>p-Metoxi- Benzoico</b>	<b>3,4,5- Trimetoxi Benzoico</b>	<b>p-Cloro- Benzoico</b>	<b>Benzoico</b>
<b>Reacción nº</b>	1	2	3	4	5	6
<b>Amina</b>	---	---			----	DMAP
<b>Relación Isómero 24S/ Isómero 24R</b>	0,9	1,38	1,40	1,45	1,49	2,06
<b>Rendimiento en Alcohol</b>	89,0	88,6	89,4	90,4	87,3	89,7

Relación de equivalentes: R-OH/DBU/Bu<sub>3</sub>P/Ácido = 1/---/3/3

**Tabla 2 Inversión epímero 24R, 5E (IV) (con DBU añadido)**

Ácidos alifáticos

Ácido	Acético	Formico	Propanoico	Cloroacético	Fenoxiacético	Fenilacético
Reacción nº	7	8	9	10	11	12
Amina	DBU	DBU	DBU	DBU	DBU	DBU
Relación Isómero 24S/ Isómero 24R	0,98	0,24	1,23	0,13	0,49	0,66
Rendimiento en Alcoholes	91,7	89,8	87,4	90,4	92,8	93,4

- 5 Relación de equivalentes: R-OH/DBU/Bu<sub>3</sub>P/Ácido = 1/6,6/3,3/10. Estas condiciones sirven también para las tablas 3 y 4.

**Tabla 3. Inversión epímero 24R, 5E (IV) (con DBU añadido)**

Ácidos aromáticos

Ácido	Benzoico	4-tert- Butil- Benzoico	4-Fenil- Benzoico	3,4,5-Tri- Metoxi Benzoico	4-Metil- Benzoico	4-Metoxi- Benzoico
Reacción nº	13	14	15	16	17	18
Amina	DBU	DBU	DBU	DBU	DBU	DBU
Relación Isómero 24S/ Isómero 24R	2,48	2,54	2,15	2,60	2,27	2,51
Rendimiento en Alcoholes	95,2	96,5	94,2	96,4	95,6	96,8

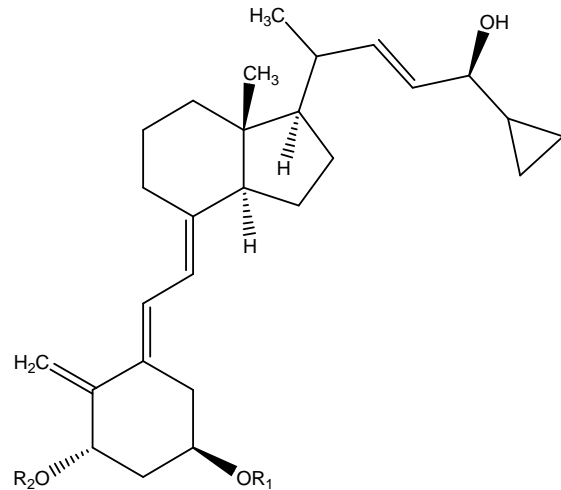
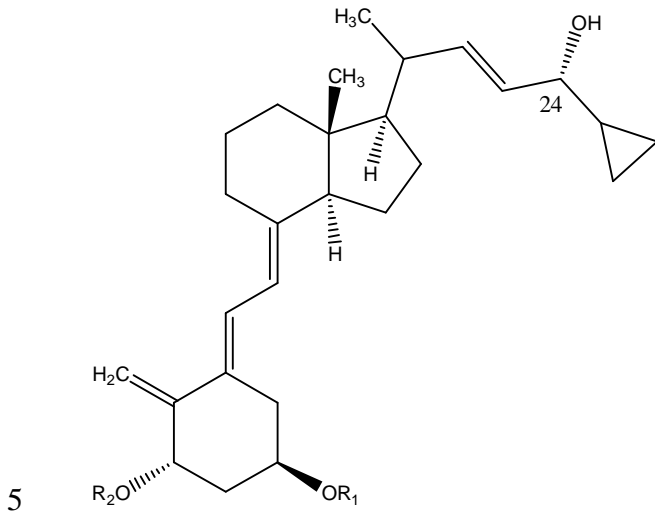
**Tabla 4 Inversión epímero 24R, 5Z (IV) (con DBU añadido)**

5 Ácidos Metoxiaromáticos

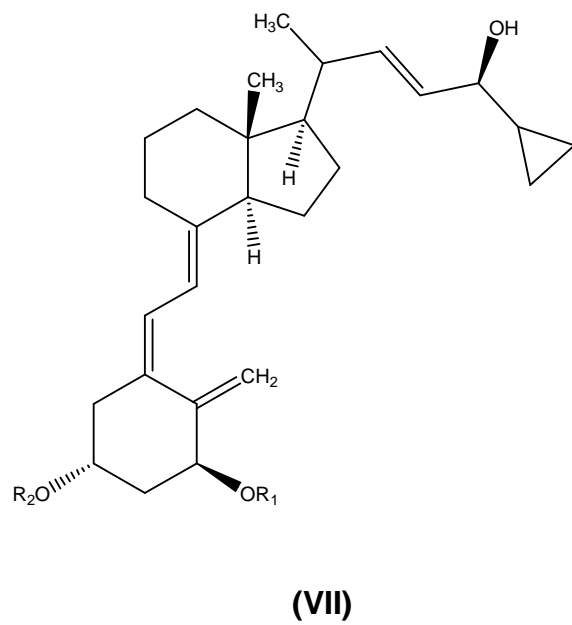
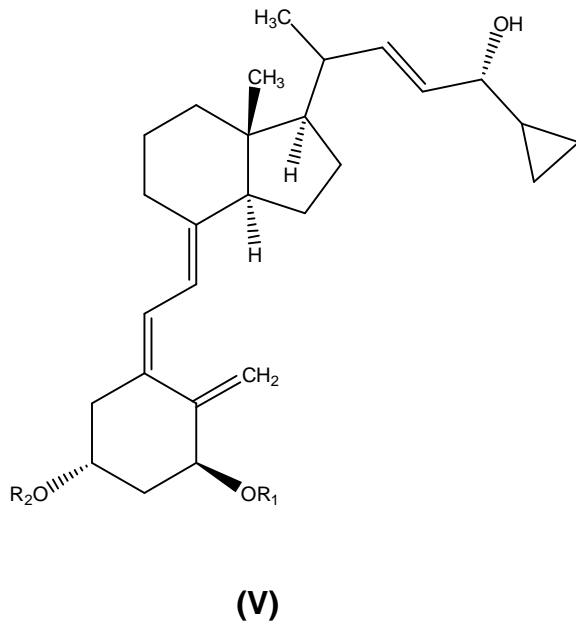
Ácido	B- Naftoico	4-Metoxi- Benzoico	3,4- Dimetoxi- Benzoico	3,5- Dimetoxi- Benzoico	3,4- Metilen- dioxi Benzoico	3,4,5- Trimetoxi Benzoico
Reacción nº	19	20	21	22	23	24
Amina	DBU	DBU	DBU	DBU	DBU	DBU
Relación Isómero 24S/ Isómero 24R	2,46	2,59	2,46	2,33	2,41	2,50
Rendimiento en Alcoholes	96,6	97,4	95,7	96,1	95,5	97,0

## REIVINDICACIONES

1- Procedimiento para convertir un epímero 24R, 5E de fórmula general (IV) en el correspondiente isómero 24S, 5E de fórmula general (VI):



10 o para convertir un epímero 24R, 5Z de estructura general (V) en el correspondiente isómero 24S, 5Z de fórmula general (VII):



- siendo  $R_1$  y  $R_2$ , cada uno de ellos, un grupo protector de hidroxilo, caracterizado por que se esterifica el hidroxilo en C-24 de dicho epímero 24R, 5E o 5Z mediante un ácido en presencia de un azacarboxilato y una fosfina, posteriormente se hidroliza la mezcla de ésteres invertidos y no invertidos obtenida, obteniéndose una mezcla de alcoholes invertidos y no invertidos, de fórmulas (IV) y (VI) o de fórmulas (V) y (VII) respectivamente, y posteriormente se separa el compuesto de fórmula (VI) o (VII).
- 5
- 10 2 – Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que  $R_1$  y  $R_2$ , cada uno de ellos, es un grupo sililo, preferentemente es un grupo sililo del grupo formado por *tert*-Butildimetilsililo, Texilo y *tert*-Butildifenilsililo, y muy preferentemente es *tert*-Butildimetilsililo.
- 15 3 – Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por que dicho ácido es un ácido orgánico, preferentemente es un ácido aromático o heteroaromático y muy preferentemente es un ácido orgánico aromático p-substituido.
- 20 4 – Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que dicho ácido es un ácido orgánico aromático p-substituido con un grupo metoxilo.
- 5 – Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que dicho azadicarboxilato es un azadicarboxilato del grupo formado por Dietilazadicarboxilato, Diisopropilazadicarboxilato, Dibenzilazadicarboxilato, Di-*tert*-Butilazadicarboxilato y 1,1'-Azodicarbonil-dipiperidina, y preferentemente es Diisopropilazadicarboxilato.
- 25
- 30 6 – Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que dicha fosfina es una fosfina del grupo formado por Trifenilfosfina, Tritolilfosfina, Tributilfosfina y Tri-*tert*butilfosfina, y preferentemente es Tributilfosfina.



7 – Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que la esterificación del hidroxilo en C-24 mediante un ácido en presencia de un azacarboxilato y una fosfina se hace también en presencia de una base,  
5 preferentemente una amina.

8 – Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por que dicha base es una amina del grupo formado por 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno o 1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno.  
10

9 – Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que dicho epímero 24R, 5E o 5Z está disuelto en un disolvente apolar, preferentemente del grupo formado por Tolueno, Benceno, Diclorometano, Cloroformo y mezclas de los anteriores.  
15

10 – Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado por que dicho disolvente es un disolvente apolar aromático, y preferentemente es Tolueno.

11 - Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado por que dicho disolvente  
20 es una mezcla de disolventes apolares.

12 – Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado por que dicho disolvente es una mezcla de Tolueno y Diclorometano y preferentemente con un contenido en Diclorometano de entre el 10 % y el 50 % en volumen respecto del  
25 volumen total de la mezcla de disolventes.

13 – Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por que dicha esterificación se realiza a una temperatura comprendida entre 0 °C y 25 °C, preferentemente comprendida entre 5 °C y 15 °C.  
30

14 – Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado por que dicha esterificación se realiza en continuo, empleando un microrreactor (MR1, MR').

5 15 - Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por que dicha hidrólisis se realiza en continuo en un segundo reactor (MR2) empleando una solución alcohólica de una base.

10 16 - Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado por que dicha solución alcohólica de una base es KOH 1M en Etanol del 96 %.

17 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado por que dicha hidrólisis se realiza en "Batch", empleando KOH en polvo y 18-Crown-6.

15

18 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado por que dicha separación se realiza mediante cromatografía.

20 19 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado por que el isómero no invertido resultante del procedimiento es reciclado con el mismo procedimiento.

20 – Uso de un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para obtener Calcipotriol (I).

25

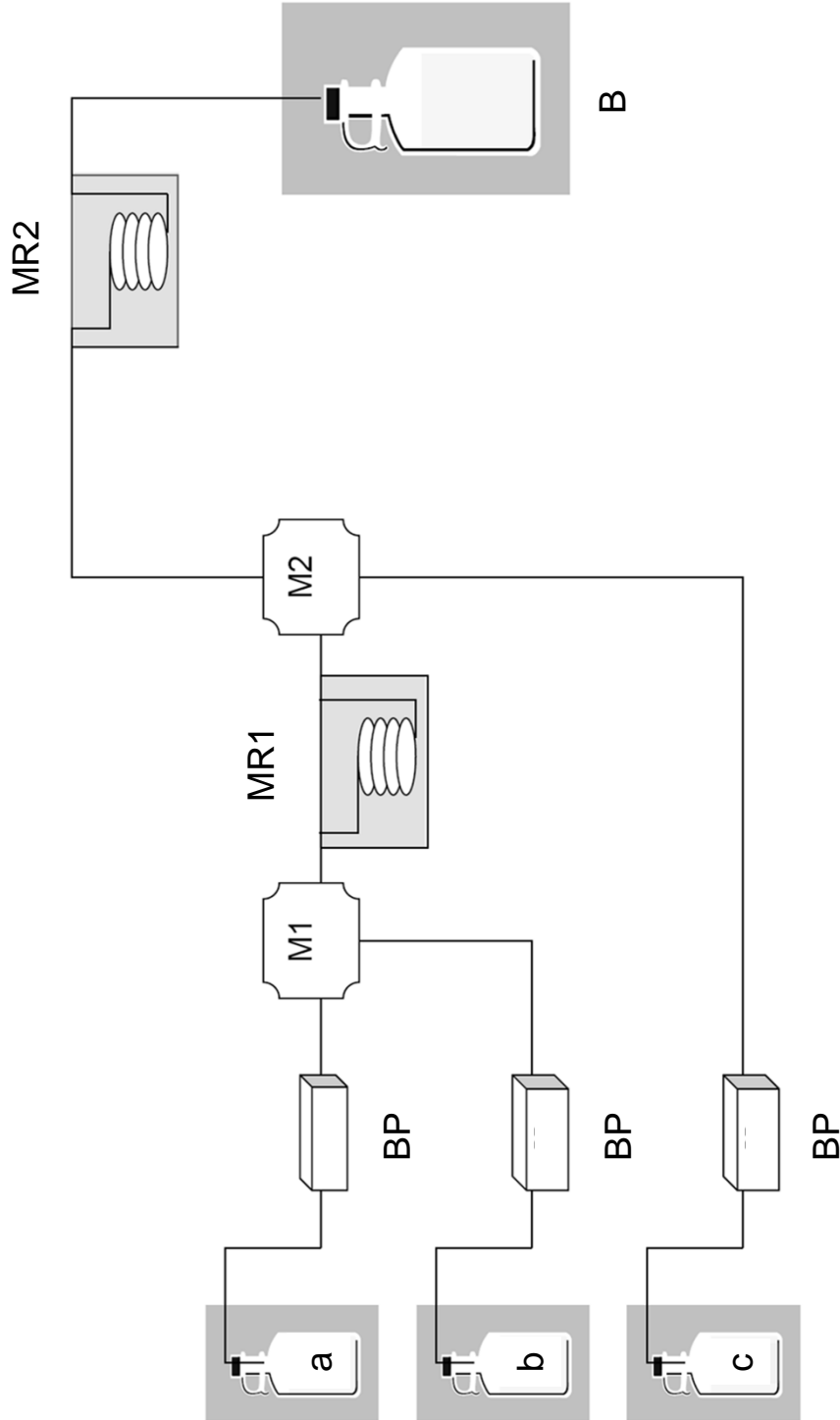


Fig. 1

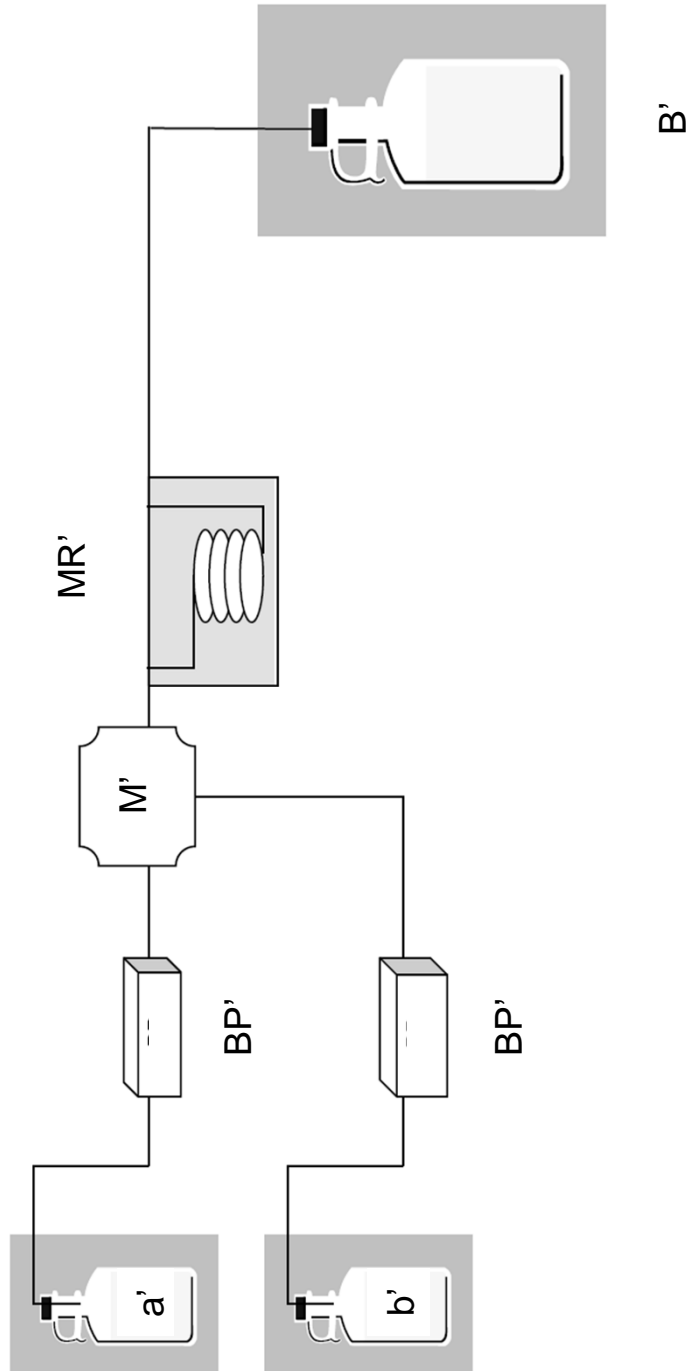


Fig. 2



- ②① N.º solicitud: 201831299  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 28.12.2018  
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07C401/00** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2006/024296 A1 (LEO PHARMA) 09/03/2006, resumen, reivindicaciones	1-20
A	WO 03106412 A1 (TEVA PHARMACEUTICAL) 24/12/2003, resumen, reivindicaciones	1-20

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  
26.03.2019

Examinador  
M. Fernández Fernández

Página  
1/2

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

C07C401/00

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, ESPACENET, CAS