



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 389**

51 Int. Cl.:  
**C07C 401/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05715124 .3**

96 Fecha de presentación : **23.03.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1735276**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.12.2006**

54 Título: **Nuevo método para la preparación de intermedios útiles para la síntesis de análogos de vitamina D.**

30 Prioridad: **02.04.2004 US 558546 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.06.2011**

73 Titular/es: **LEO PHARMA A/S**  
**Industriparken 55**  
**2750 Ballerup, DK**

72 Inventor/es: **Hansen, Erik, Torngaard;**  
**Sabroe, Thomas, Peter;**  
**Calverley, Martin, John;**  
**Pedersen, Henrik y**  
**Deussen, Heinz-Josef, Wilhelm**

74 Agente: **García-Cabrerizo y del Santo, Pedro María**

ES 2 361 389 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

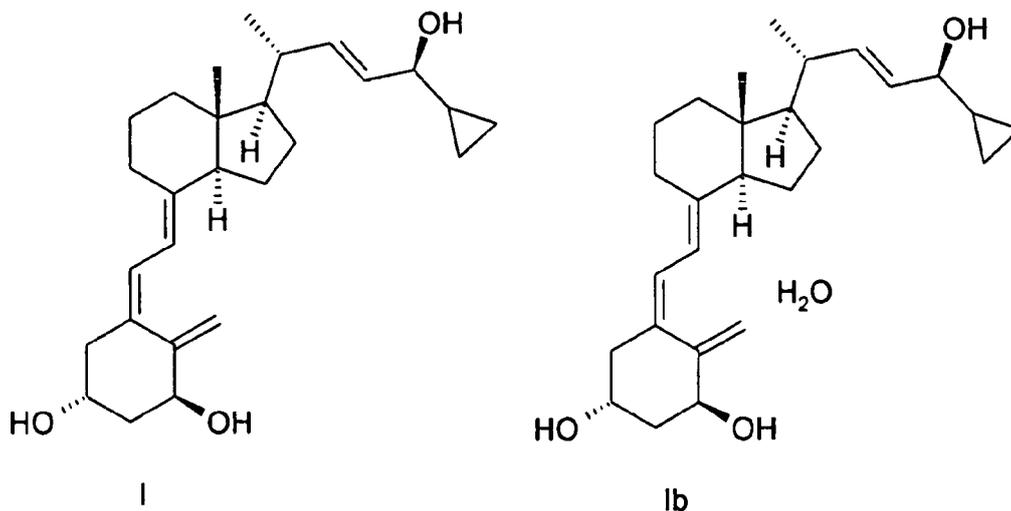
Nuevo método para la preparación de intermedios útiles para la síntesis de análogos de vitamina D.

## CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a nuevos intermedios que son útiles en la síntesis de calcipotriol ((5Z,7E,22E,24S)-24-ciclopropil-9,10-seco-5,7,10(19),22-tetraen-1 $\alpha$ -3 $\beta$ -24-triol) y métodos para la preparación de los mismos. La presente invención se refiere además al uso de intermedios, producidos con dichos métodos, para preparar calcipotriol o monohidrato de calcipotriol.

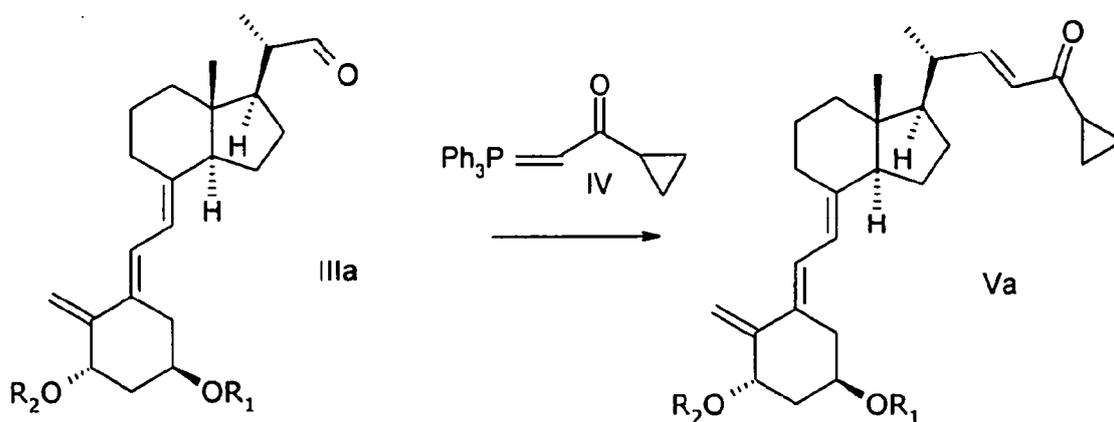
## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 El calcipotriol o calcipotrieno (estructura I) [CAS 112965-21-6] muestra una fuerte actividad en la inhibición de la proliferación indeseable de queratinocitos epidérmicos [F.A.C.M. Castelijns, M.J. Gerritsen, I.M.J.J. van Vlijmen-Willems, P.J. van Erp, P.C.M. van de Kerkhof; Acta Derm. Venereol. 79, 11, 1999]. La eficacia de calcipotriol (Ia) y monohidrato de calcipotriol (Ib) en el tratamiento de psoriasis se demostró en una serie de ensayos clínicos [D.M. Ashcroft et al.; Brit. Med. J. 320, 963-67, 2000] y el calcipotriol se usa actualmente en varias formulaciones de fármacos comerciales.
- 15



Una etapa clave en la síntesis de calcipotriol o intermedios útiles para la síntesis de calcipotriol es la unión de la cadena lateral de ciclopropileno al anillo CD de precursores adecuados, que se ha descrito con un reactivo de Wittig IV.

- 20 Por ejemplo, en una síntesis industrial de calcipotriol, la cadena lateral de fosforano que contiene ciclopropilo, IV, se hace reaccionar con el aldehído IIIa en una reacción de Wittig para dar la enona Va, en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son terc-butildimetilsililo (véase, por ejemplo los documentos WO 87/00834 o M.J. Calverley; Tetrahedron, 43 (20), 4609-19, 1987). A continuación se obtiene calcipotriol a partir del intermedio clave Va mediante reducción al alcohol C-24 seguida de fotoisomerización y la retirada de los grupos protectores de sililo.

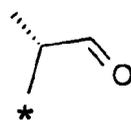


5 Los procesos de Wittig que usan el fosforano IV tienen una serie de desventajas, especialmente a gran escala: a) Durante la reacción de formación del enlace C=C, se forma óxido de trifetilfosfina como producto secundario que es difícil de retirar de la mezcla de reacción. La formación de óxido de trifetilfosfina actualmente añade una etapa cromatográfica adicional al proceso perfilado anteriormente. b) La reacción de Wittig necesita además temperaturas de reacción por encima de 95°C debido a la baja reactividad del fosforano IV. Temperaturas de reacción más bajas serían ventajosas en un proceso industrial.

10 Es un objeto de esta invención proporcionar un proceso alternativo que pueda superar uno o más de los diversos problemas y desventajas descritas anteriormente. La presente invención proporciona, por lo tanto, un nuevo proceso que puede realizarse a temperatura más baja y que evita la tediosa retirada cromatográfica de óxido de trifetilfosfina para producir intermedios útiles para la síntesis de calcipotriol, tales como la enona de estructura general Va.

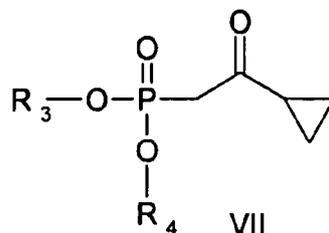
#### SUMARIO DE LA INVENCION

Se descubrió, sorprendentemente, que un compuesto de estructura general IIa,



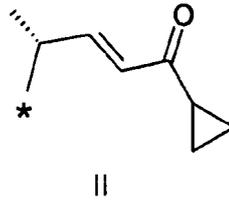
IIa

15 en la que el carbono marcado con un asterisco está conectado mediante un doble enlace a un átomo de carbono de un fragmento de análogo de vitamina D en C-17, o a un fragmento de un precursor para la síntesis de un análogo de vitamina D en una posición análoga C-17, formando compuestos de fórmulas IIa, IIb, VIa, VIb, XIIIa, XIIIb, XVa, XVb o IXX (véase las estructuras a continuación), puede hacerse reaccionar con un fosfonato de estructura general VII,



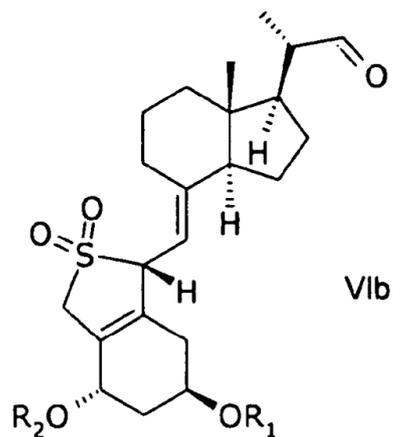
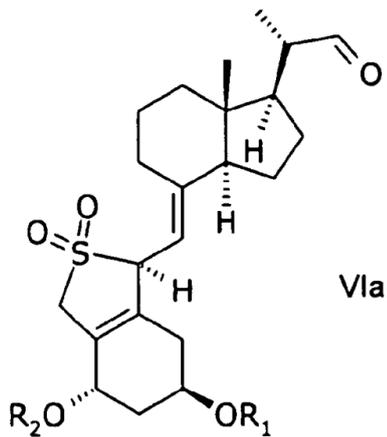
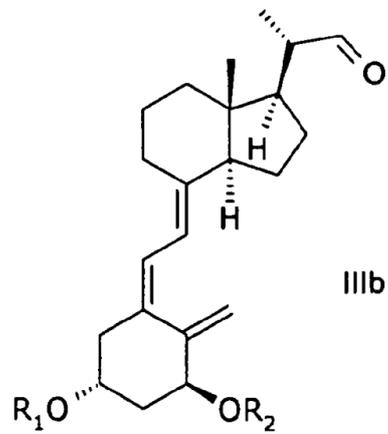
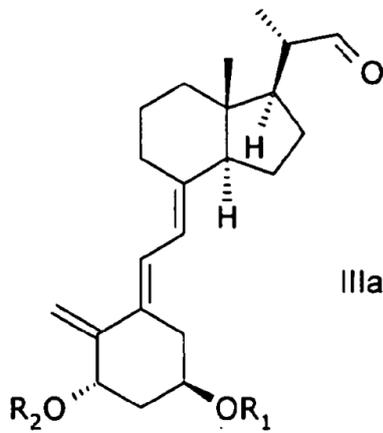
VII

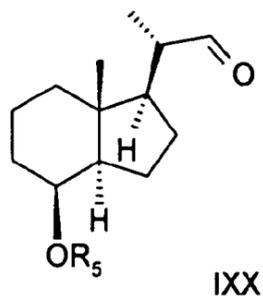
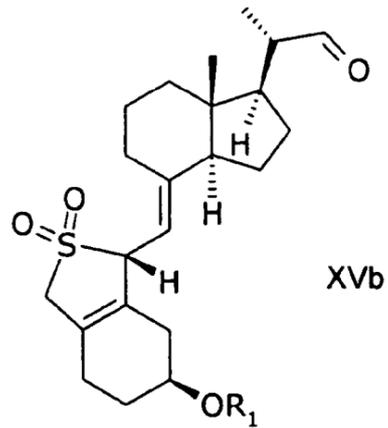
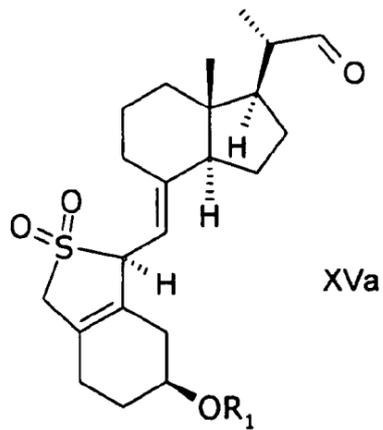
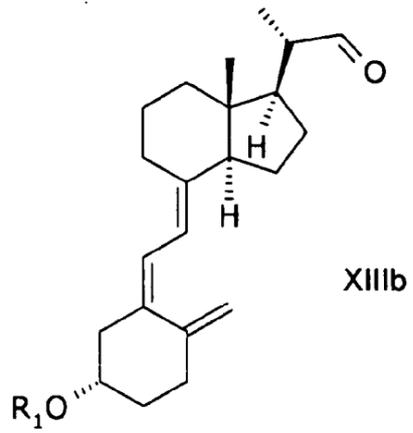
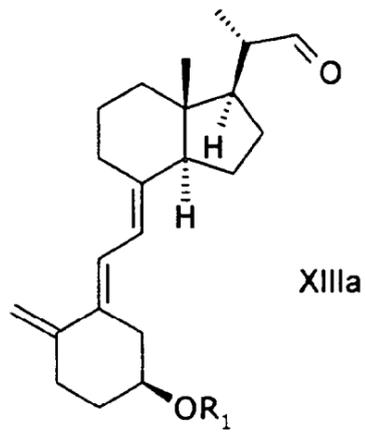
20 en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales o diferentes y representan alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo o arilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, arilo, oxo, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, halógeno, alcoxi, carboxi, sulfo o hidroxilo, en presencia de una base, para dar un compuesto de estructura general II,



5 en la que el carbono marcado con un asterisco está conectado mediante un enlace sencillo a un átomo de carbono de un fragmento de análogo de vitamina D en C-17, o a un fragmento de un precursor para la síntesis de un análogo de vitamina D en una posición análoga C-17, formando compuestos de fórmulas Va, Vb, VIIIa, VIIIb, XIVa, XIVb, XVa, XVb o XX (véase las estructuras a continuación).

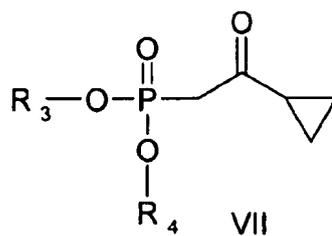
Por consiguiente, un compuesto de estructura general IIIa, IIIb, VIa, VIb, XIIIa, XIIIb, XVa, o XVb, o IXX,



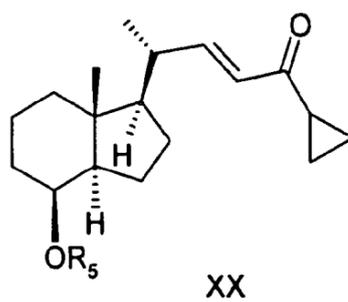
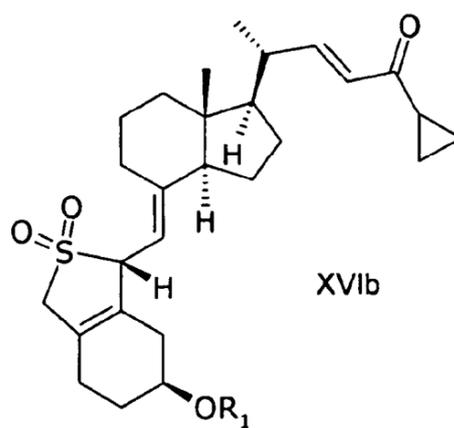
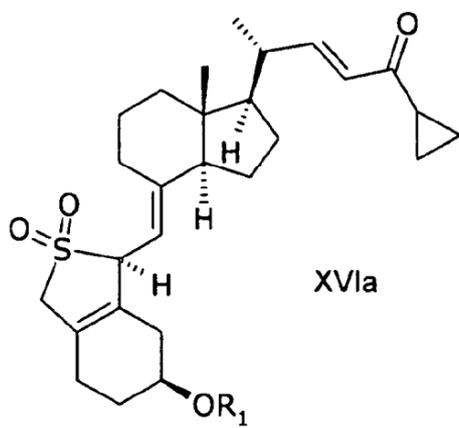
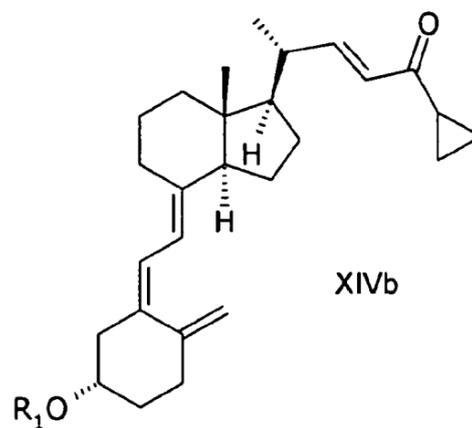
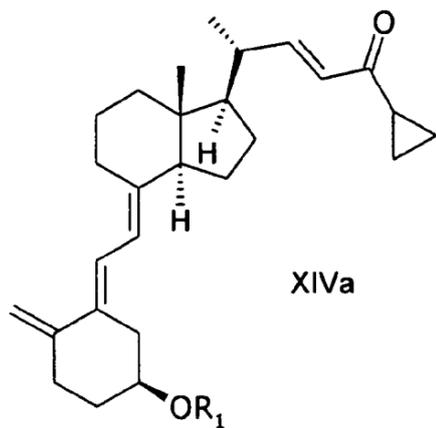


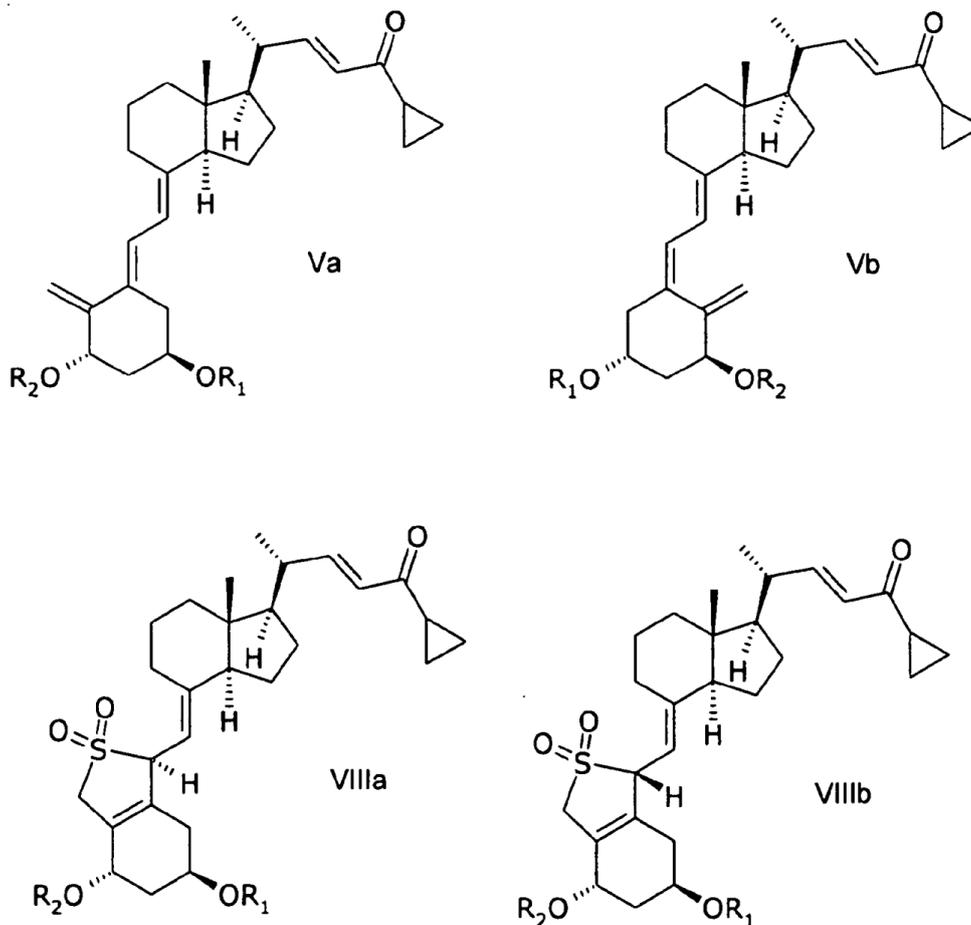
en la que  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, y en la que  $R_5$  representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo,

puede hacerse reaccionar con un fosfonato de estructura general VII,



- 5 en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales o diferentes y representan alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, aralquilo, aralqueno, aralquino o arilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, aralquilo, aralqueno, aralquino, arilo, oxo, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, halógeno, alcoxi, carboxi, sulfo o hidroxilo, en presencia de una base, para dar un compuesto de estructura general Va, Vb, VIIIa, VIIIb, XIVa, XIVb, XVIa, XVIb o XX respectivamente,





en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_5$  son como se han definido anteriormente.

Este proceso, también llamado reacción de Wadsworth-Emmons, Wittig-Horner o Horner-Emmons-Wadsworth, tiene varias ventajas respecto al uso del reactivo de fosforano IV: a) El reactivo de estructura general VII es más reactivo que el fosforano correspondiente, permitiendo el uso de condiciones de reacción suaves tales como baja temperatura, típicamente por debajo de 35°C. b) El producto de fósforo de la reacción es un éster de fosfato, y por lo tanto, soluble en agua, a diferencia del óxido de trifenilfosfina, lo que le hace fácil de separar de las enonas Va, Vb, VIIIa, VIIIb, XIVa, XIVb, XVla, XVlb o XX. c) La reacción de Wittig-Horner es más selectiva de trans, dando como resultado un mejor rendimiento y una pureza mejorada de los productos deseados Va, Vb, VIIIa, VIIIb, XIVa, XIVb, XVla, XVlb o XX.

En un primer aspecto, esta invención se refiere a un método para hacer reaccionar a un compuesto de estructura general IIIa, IIIb, VIa, VIb, XIIIa, XIIIb, XVa, XVb o IXX como anteriormente con un fosfonato de estructura general VII para dar un compuesto de estructura general Va, Vb, VIIIa, VIIIb, XIVa, XIVb, XVla, XVlb o XX como anteriormente.

En otro aspecto más, esta invención se refiere a un compuesto de estructura general VII, en la que  $R_3$  y  $R_4$  son iguales o diferentes y representan alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo o arilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, arilo, oxo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, halógeno, alcoxi, carboxi, sulfo o hidroxilo, con la condición de que el compuesto no sea éster dietílico del ácido (2-ciclopropil-2-oxoetil)-fosfónico.

En otro aspecto más, esta invención se refiere al uso de un compuesto de estructura general VII como se ha definido anteriormente o al uso de éster dietílico del ácido (2-ciclopropil-2-oxoetil)fosfónico en la preparación de calcipotriol o monohidrato de calcipotriol en los procesos descritos en este documento.

En un aspecto adicional más, esta invención se refiere al uso de un compuesto, tal como un compuesto de fórmula general Vb, XIVa, XIVb, VII, IIIa, IIIb, VIa, VIb, XIIIa, XIIIb, XVa, XVb, XX, XXIa, XXIb, XXIc, XXIId o Va como se ha definido anteriormente, como intermedio en la preparación de calcipotriol o monohidrato de calcipotriol de acuerdo

con procesos descritos en este documento.

En un aspecto adicional, esta invención se refiere a un método para producir calcipotriol o monohidrato de calcipotriol, comprendiendo el método las etapas de:

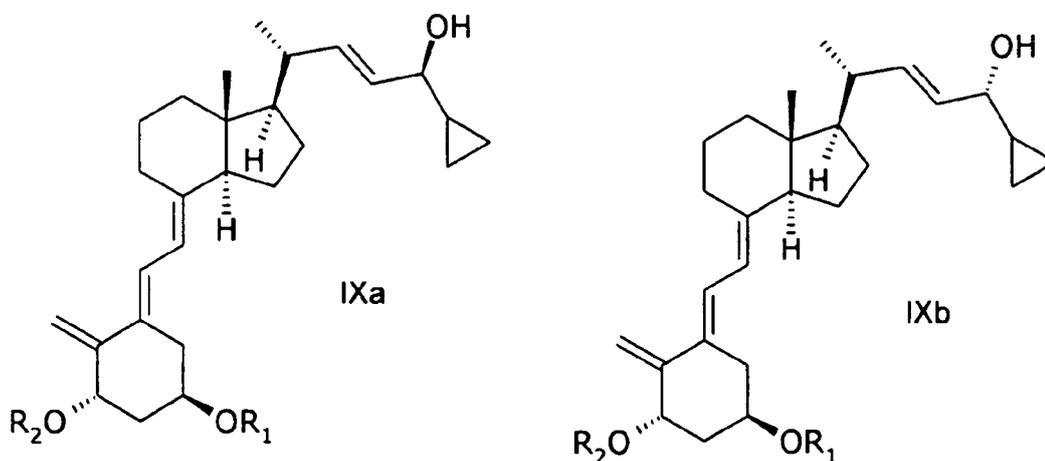
(i) hacer reaccionar a un compuesto de estructura general IIIa,

5 en la que  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo,

con un fosfonato de estructura general VII, en la que  $R_3$  y  $R_4$  son iguales o diferentes y representan alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo o arilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, arilo, oxo, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, halógeno, alcoxi, carboxi, sulfo o hidroxilo,

10 en presencia de una base, para dar un compuesto de estructura general Va, en la que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente;

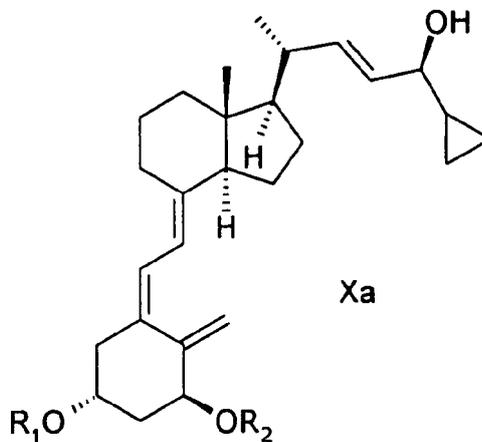
(ii) reducir el compuesto de estructura general Va con un agente reductor adecuado para dar un compuesto de estructura general IXa o una mezcla de compuestos de estructura general IXa y IXb,



15 en las que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente;

(iii) opcionalmente separar el compuesto de estructura general IXa de la mezcla de compuestos de estructura general IXa y IXb;

(iv) fotoisomerizar el compuesto de estructura general IXa al compuesto de estructura general Xa,



20

en la que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente;

(v) cuando  $R_1$  y/o  $R_2$  no son hidrógeno, retirar el grupo o grupos protectores de hidroxilo  $R_1$  y/o  $R_2$  del compuesto de estructura general Xa para generar calcipotriol; y

5 (vi) opcionalmente cristalizar el calcipotriol a partir de una mezcla de un disolvente orgánico y agua para dar monohidrato de calcipotriol.

En un aspecto adicional más, esta invención se refiere a un método para producir calcipotriol o monohidrato de calcipotriol, comprendiendo el método las etapas de:

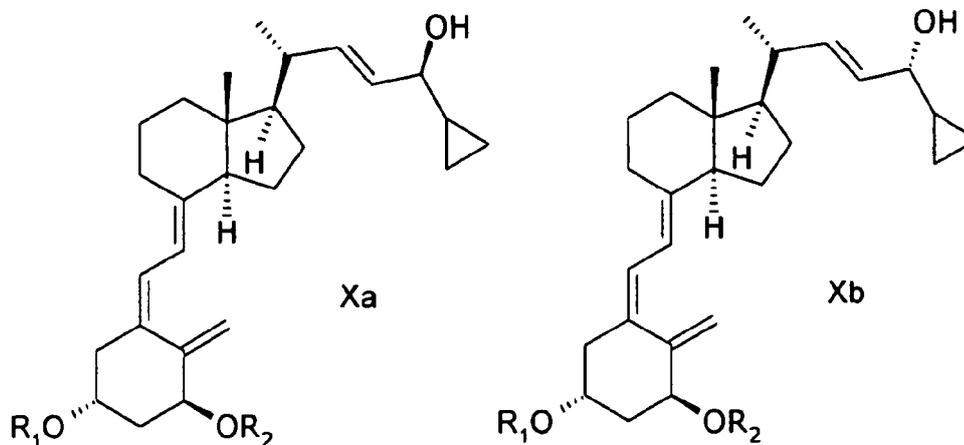
(i) hacer reaccionar a un compuesto de estructura general IIIb,

en la que  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo,

10 con un fosfonato de estructura general VII, en la que  $R_3$  y  $R_4$  son iguales o diferentes y representan alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo o arilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, arilo, oxo, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, halógeno, alcoxi, carboxi, sulfo o hidroxilo,

15 en presencia de una base, para dar un compuesto de estructura general Vb, en la que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente;

(ii) reducir el compuesto de estructura general Vb con un agente reductor adecuado para dar un compuesto de estructura general Xa o una mezcla de compuestos de estructura general Xa y Xb,



20 en las que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente;

(iii) opcionalmente separar el compuesto de estructura general Xa de la mezcla de compuestos de estructura general Xa y Xb;

(iv) cuando  $R_1$  y/o  $R_2$  no son hidrógeno, retirar el grupo o grupos protectores de hidroxilo  $R_1$  y/o  $R_2$  del compuesto de estructura general Xa para generar calcipotriol; y

25 (v) opcionalmente cristalizar el calcipotriol a partir de una mezcla de un disolvente orgánico y agua para dar monohidrato de calcipotriol.

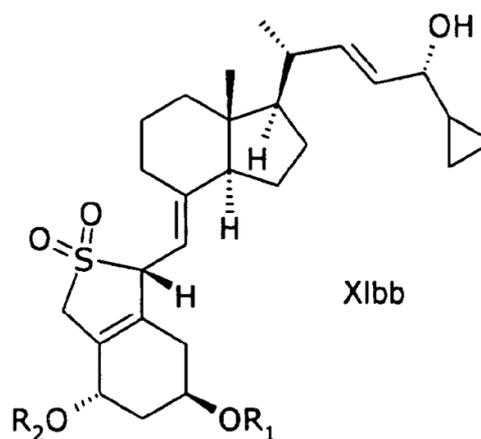
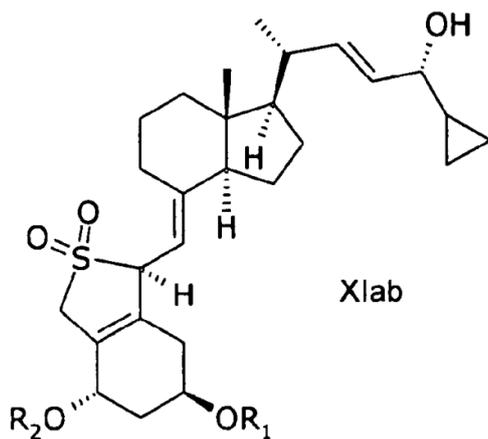
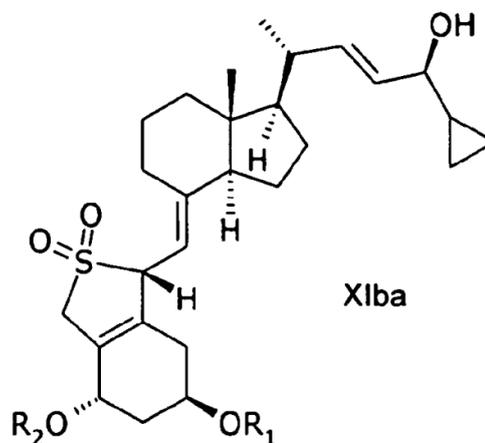
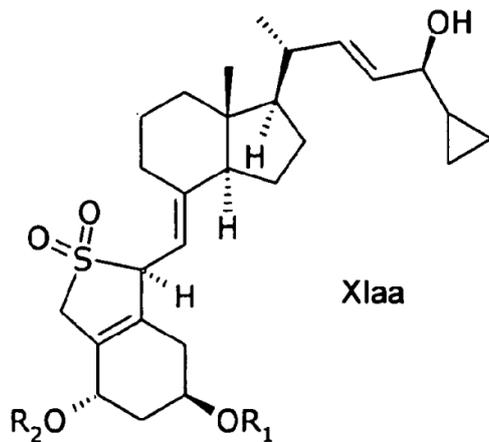
En un aspecto adicional más, esta invención se refiere a un método para producir calcipotriol o monohidrato de calcipotriol, comprendiendo el método las etapas de:

(i) hacer reaccionar a un compuesto de estructura general VIa y/o VIb,

30 en la que  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo,

con un fosfonato de estructura general VII, en la que  $R_3$  y  $R_4$  son iguales o diferentes y representan alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo o arilo, estando cada uno

- opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, aralquilo, aralqueno, aralquino, arilo, oxo, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, halógeno, alcoxi, carboxi, sulfo o hidroxilo,
- 5 en presencia de una base, para dar un compuesto de estructura general VIIIa y/o VIIIb, en la que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente;
- (ii) calentar los compuestos de estructura general VIIIa y/o VIIIb por encima de 60°C en presencia de una base para dar un compuesto de estructura general Va,
- en la que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente;
- 10 (iii) reducir el compuesto de estructura general Va con un agente reductor adecuado para dar un compuesto de estructura general IXa o una mezcla de compuestos de estructura general IXa y IXb,
- en las que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente;
- (iv) opcionalmente separar el compuesto de estructura general IXa de la mezcla de compuestos de estructura general IXa y IXb;
- (v) fotoisomerizar el compuesto de estructura general IXa al compuesto de estructura general Xa,
- 15 en la que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente;
- (vi) cuando  $R_1$  y/o  $R_2$  no son hidrógeno, retirar el grupo o grupos protectores de hidroxilo  $R_1$  y/o  $R_2$  del compuesto de estructura general Xa para generar calcipotriol; y
- (vii) opcionalmente cristalizar el calcipotriol a partir de una mezcla de un disolvente orgánico y agua para dar monohidrato de calcipotriol.
- 20 En un aspecto adicional más, esta invención se refiere a un método para producir calcipotriol o monohidrato de calcipotriol, comprendiendo el método las etapas de:
- (i) hacer reaccionar a un compuesto de estructura general VIa y/o VIb,
- en la que  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo,
- 25 con un fosfonato de estructura general VII, en la que  $R_3$  y  $R_4$  son iguales o diferentes y representan alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, aralquilo, aralqueno, aralquino o arilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, aralquilo, aralqueno, aralquino, arilo, oxo, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, halógeno, alcoxi, carboxi, sulfo o hidroxilo,
- en presencia de una base, para dar un compuesto de estructura general VIIIa y/o VIIIb, en la que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente;
- 30 (ii) reducir los compuestos de estructura general VIIIa y/o VIIIb, con un agente reductor adecuado en un disolvente inerte, para dar compuestos de estructura general XIa y/o XIb, o una mezcla de compuestos de estructura general XIa y/o XIb y XIc y/o XIb,



en las que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente;

(iii) opcionalmente separar los compuestos de estructura general Xlaa y/o Xlba de la mezcla de reacción;

5 (iv) calentar los compuestos de estructura general Xlaa y/o Xlba por encima de  $60^\circ\text{C}$  en presencia de una base para dar un compuesto de estructura general IXa,

en la que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente;

(v) opcionalmente separar el compuesto de estructura general IXa de la mezcla de reacción;

(vi) fotoisomerizar el compuesto de estructura general IXa al compuesto de estructura general Xa,

en la que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente;

10 (vii) cuando  $R_1$  y/o  $R_2$  no son hidrógeno, retirar el grupo o grupos protectores de hidroxilo  $R_1$  y/o  $R_2$  del compuesto de estructura general Xa para generar calcipotriol; y

(viii) opcionalmente cristalizar el calcipotriol a partir de una mezcla de un disolvente orgánico y agua para dar monohidrato de calcipotriol;

en el que las etapas (vi) y (vii) pueden estar en orden inverso.

15 En un aspecto adicional más, esta invención se refiere a un método para producir calcipotriol o monohidrato de calcipotriol, comprendiendo el método las etapas de:

- (i) hacer reaccionar a un compuesto de estructura general XIIIa,  
 en la que R<sub>1</sub> representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo,  
 con un fosfonato de estructura general VII, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales o diferentes y representan alquilo,  
 haloalquilo, hidroxialquilo, alquenoilo, alquinilo, aralquilo, aralquenoilo, aralquinilo o arilo, estando cada uno  
 5 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo,  
 aralquilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenoilo, alquinilo, aralquilo, aralquenoilo,  
 aralquinilo, arilo, oxo, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, halógeno, alcoxi, carboxi, sulfo o hidroxilo,  
 en presencia de una base, para dar un compuesto de estructura general XIVa, en la que R<sub>1</sub> es como se ha  
 definido anteriormente;
- 10 (ii) hidroxilar el compuesto de estructura general XIVa con un agente hidroxilante adecuado para dar un  
 compuesto de estructura general Va,  
 en la que R<sub>1</sub> representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo y R<sub>2</sub> es hidrógeno;
- (iii) opcionalmente hacer reaccionar al compuesto de estructura general Va, en la que R<sub>1</sub> representa hidrógeno  
 o un grupo protector de hidroxilo y R<sub>2</sub> es hidrógeno con un agente protector adecuado para dar un compuesto de  
 15 estructura general Va, en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes y representan un grupo protector de hidroxilo;
- (iv) reducir el compuesto de estructura general Va con un agente reductor adecuado para dar un compuesto de  
 estructura general IXa o una mezcla de compuestos de estructura general IXa y IXb,  
 en las que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido anteriormente;
- (v) opcionalmente separar el compuesto de estructura general IXa de la mezcla de compuestos de estructura  
 20 general IXa y IXb;
- (vi) fotoisomerizar el compuesto de estructura general IXa a un compuesto de estructura general Xa,  
 en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido anteriormente;
- (vii) cuando R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> no son hidrógeno, retirar el grupo o grupos protectores de hidroxilo R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> del  
 compuesto de estructura general Xa para generar calcipotriol; y
- 25 (viii) opcionalmente cristalizar el calcipotriol a partir de una mezcla de un disolvente orgánico y agua para dar  
 monohidrato de calcipotriol.

En un aspecto adicional más, esta invención se refiere a un método para producir calcipotriol o monohidrato de  
 calcipotriol, comprendiendo el método las etapas de:

- (i) hacer reaccionar a un compuesto de estructura general XIIIb,  
 30 en la que R<sub>1</sub> representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo,  
 con un fosfonato de estructura general VII, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales o diferentes y representan alquilo,  
 haloalquilo, hidroxialquilo, alquenoilo, alquinilo, aralquilo, aralquenoilo, aralquinilo o arilo, estando cada uno  
 35 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo,  
 aralquilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenoilo, alquinilo, aralquilo, aralquenoilo,  
 aralquinilo, arilo, oxo, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, halógeno, alcoxi, carboxi, sulfo o hidroxilo,  
 en presencia de una base, para dar un compuesto de estructura general XIVb, en la que R<sub>1</sub> es como se ha  
 definido anteriormente;
- (ii) fotoisomerizar el compuesto de estructura general XIVb a un compuesto de estructura general XIVa,  
 en la que R<sub>1</sub> es como se ha definido anteriormente;
- 40 (iii) hidroxilar el compuesto de estructura general XIVa con un agente hidroxilante adecuado para dar un  
 compuesto de estructura general Va,  
 en la que R<sub>1</sub> representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo y R<sub>2</sub> es hidrógeno;
- (iv) opcionalmente hacer reaccionar al compuesto de estructura general Va, en la que R<sub>1</sub> representa hidrógeno  
 o un grupo protector de hidroxilo y R<sub>2</sub> es hidrógeno con un agente protector adecuado para dar un compuesto de  
 45 estructura general Va, en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes y representan un grupo protector de hidroxilo;

(v) reducir el compuesto de estructura general Va con un agente reductor adecuado para dar un compuesto de estructura general IXa o una mezcla de compuestos de estructura general IXa y IXb,

en las que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido anteriormente;

5 (vi) opcionalmente separar el compuesto de estructura general IXa de la mezcla de compuestos de estructura general IXa y IXb;

(vii) fotoisomerizar el compuesto de estructura general IXa al compuesto de estructura general Xa,

en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido anteriormente;

(viii) cuando R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> no son hidrógeno, retirar el grupo o grupos protectores de hidroxilo R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> del compuesto de estructura general Xa para generar calcipotriol; y

10 (ix) opcionalmente cristalizar el calcipotriol a partir de una mezcla de un disolvente orgánico y agua para dar monohidrato de calcipotriol.

En un aspecto adicional más, esta invención se refiere a un método para producir calcipotriol o monohidrato de calcipotriol, comprendiendo el método las etapas de:

(i) hacer reaccionar a un compuesto de estructura general XVa y/o XVb,

15 en la que R<sub>1</sub> representa un hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo,

con un fosfonato de estructura general VII, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales o diferentes y representan alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, aralquilo, aralqueno, aralquino o arilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, aralquilo, aralqueno, aralquino, arilo, oxo, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, halógeno, alcoxi, carboxi, sulfo o hidroxilo,

20 en presencia de una base, para dar un compuesto de estructura general XVIa y/o XVIb, en la que R<sub>1</sub> es como se ha definido anteriormente;

(ii) calentar los compuestos de estructura general XVIa y/o XVIb por encima de 60°C en presencia de una base para dar un compuesto de estructura general XIVA,

25 en la que R<sub>1</sub> es como se ha definido anteriormente;

(iii) hidroxilar el compuesto de estructura general XIVA con un agente hidroxilante adecuado para dar un compuesto de estructura general Va,

en la que R<sub>1</sub> representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo y R<sub>2</sub> es hidrógeno;

30 (iv) opcionalmente hacer reaccionar al compuesto de estructura general Va, en la que R<sub>1</sub> representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo y R<sub>2</sub> es hidrógeno con un agente protector adecuado para dar un compuesto de estructura general Va, en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes y representan un grupo protector de hidroxilo;

(v) reducir el compuesto de estructura general Va con un agente reductor adecuado para dar un compuesto de estructura general IXa o una mezcla de compuestos de estructura general IXa y IXb,

en las que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido anteriormente;

35 (vi) opcionalmente separar el compuesto de estructura general IXa de la mezcla de compuestos de estructura general IXa y IXb;

(vii) fotoisomerizar el compuesto de estructura general IXa al compuesto de estructura general Xa,

en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido anteriormente;

40 (viii) cuando R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> no son hidrógeno, retirar el grupo o grupos protectores de hidroxilo R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> del compuesto de estructura general Xa para generar calcipotriol; y

(ix) opcionalmente cristalizar el calcipotriol a partir de una mezcla de un disolvente orgánico y agua para dar monohidrato de calcipotriol.

En un aspecto adicional más, esta invención se refiere a un método para producir calcipotriol o monohidrato de calcipotriol, comprendiendo el método las etapas de:

(i) hacer reaccionar a un compuesto de estructura general **IXX**,

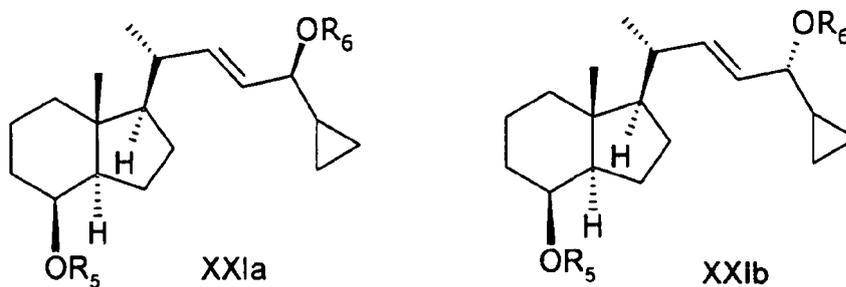
en la que  $R_5$  representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo,

con un fosfonato de estructura general **VII**,

en la que  $R_3$  y  $R_4$  son iguales o diferentes y representan alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo o arilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, arilo, oxo, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, halógeno, alcoxi, carboxi, sulfo o hidroxilo, en presencia de una base,

para dar un compuesto de estructura general **XX**, en la que  $R_5$  es como se ha definido anteriormente;

(ii) reducir el compuesto de estructura general **XX** con un agente reductor adecuado para dar un compuesto de estructura general **XXIa** o una mezcla de compuestos de estructura general **XXIa** y **XXIb**, en las que  $R_5$  es como se ha definido anteriormente y  $R_6$  es hidrógeno;



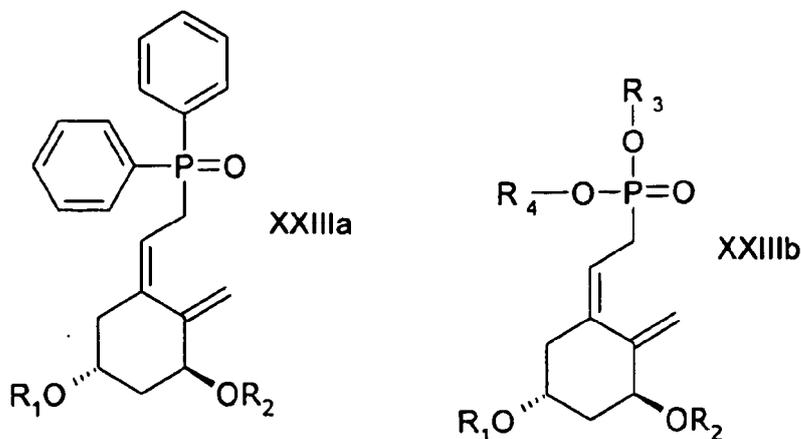
(iii) opcionalmente separar el compuesto de estructura general **XXIa** de la mezcla de compuestos de estructura general **XXIa** y **XXIb**;

(iv) proteger el grupo hidroxilo alílico del compuesto de estructura general **XXIa** con un reactivo protector de hidroxilo adecuado para dar un compuesto de estructura general **XXIa**, en la que  $R_6$  es un grupo protector de hidroxilo y  $R_5$  es como se ha definido anteriormente;

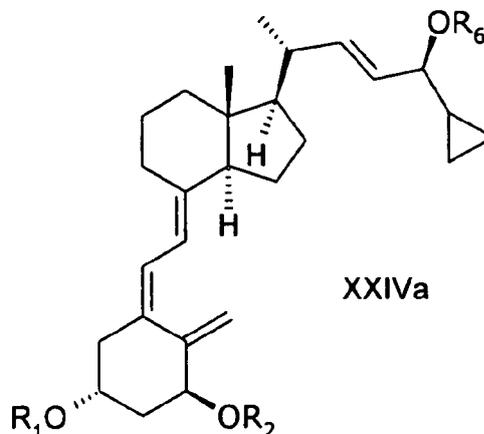
(v) cuando  $R_5$  no es hidrógeno, retirar el grupo protector de hidroxilo  $R_5$  del compuesto de estructura general **XXIa** para dar un compuesto de estructura general **XXIa**, en la que  $R_5$  es hidrógeno;

(vi) oxidar el grupo hidroxilo del compuesto de estructura general **XXIa** con un agente oxidante adecuado para dar un compuesto de estructura general **XXII**, en la que  $R_6$  es como se ha definido anteriormente;

(vii) acoplamiento del compuesto de estructura general **XXII** con un reactivo de Wittig **XXIIIa** o un reactivo de Wittig Horner **XXIIIb**, en los que  $R_1$  y  $R_2$  representan un hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, y en los que  $R_3$  y  $R_4$  son como se han definido anteriormente;



en presencia de una base para dar un compuesto de estructura general XXIVa,



en la que  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, y en la que  $R_6$  es como se ha definido anteriormente;

- 5 (viii) cuando  $R_6$  no es hidrógeno, retirar el grupo protector de hidroxilo  $R_6$  del compuesto de estructura general XXIVa;
- (ix) opcionalmente separar el compuesto de estructura general XXIVa;
- (x) cuando  $R_1$  y  $R_2$  no son hidrógeno, retirar el grupo o grupos protectores de hidroxilo  $R_1$  y  $R_2$  del compuesto de estructura general XXIVa para generar calcipotriol; y
- 10 (xi) opcionalmente cristalizar el calcipotriol a partir de una mezcla de un disolvente orgánico y agua para dar monohidrato de calcipotriol.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

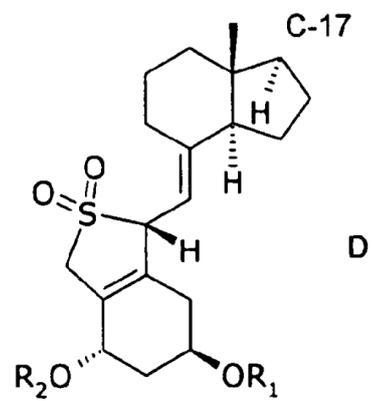
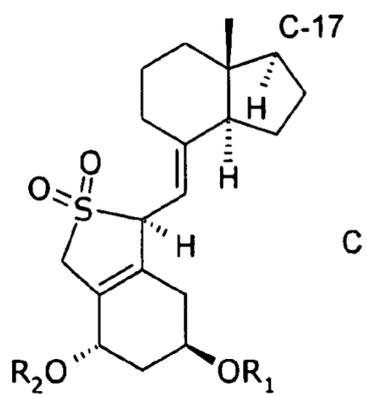
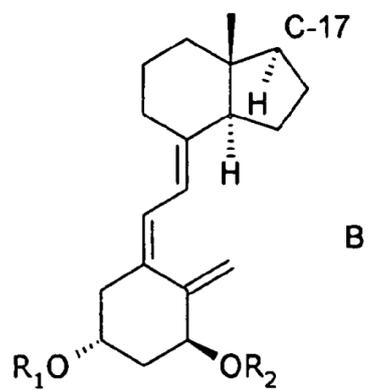
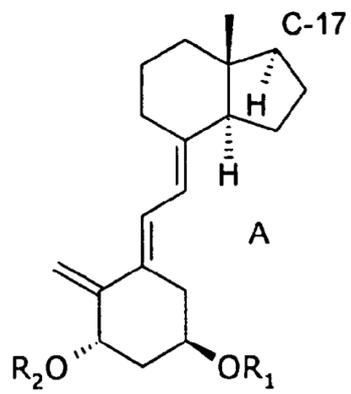
##### Definiciones

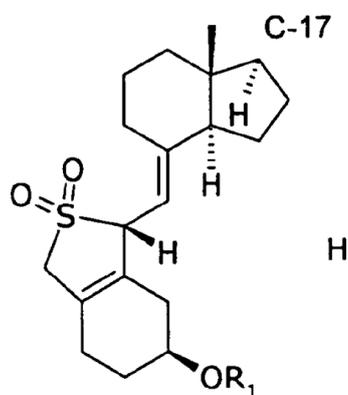
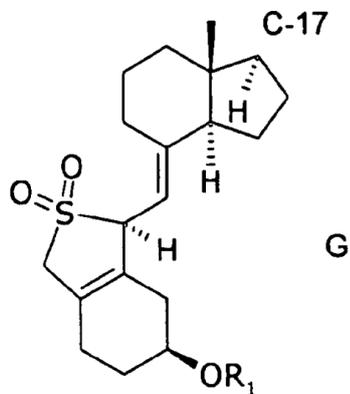
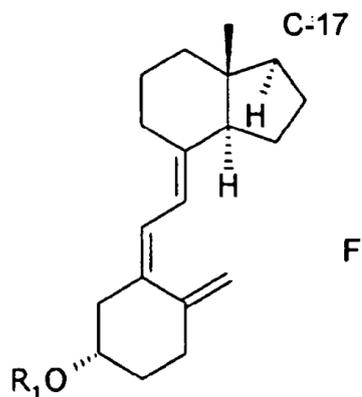
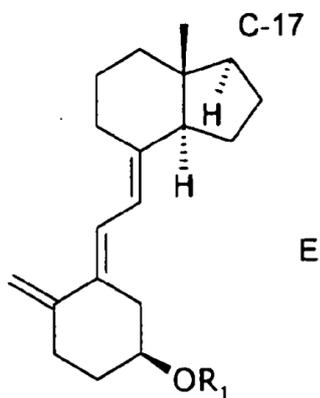
15 Como se usa en este documento, "análogo de vitamina D" significa cualquier derivado de vitamina  $D_2$  o  $D_3$ , tal como  $1\alpha,25$ -dihidroxitamina  $D_2$  o  $1\alpha,25$ -dihidroxitamina  $D_3$ , incluyendo derivados en los que uno o más del anillo A, C o D están modificados o/y donde la cadena lateral unida a C-17 es diferente de la vitamina  $D_2$  o  $D_3$  natural. Pueden encontrarse ejemplos de análogos de vitamina D, por ejemplo, en los documentos ["Vitamin D", D. Feldman, Ed., Academic Press, San Diego, Estados Unidos, 1997] y [G.-D. Zhu et al., Chem. Rev. 1995, 95, 1877-1952] y referencias mencionadas en estos documentos, e incluyen calcipotriol con hidroxilo protegido o no protegido, e isómeros y derivados de calcipotriol.

20

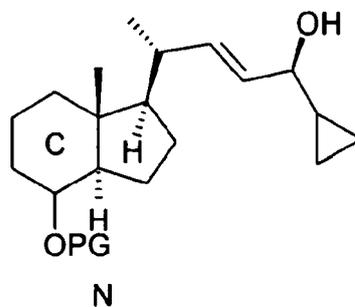
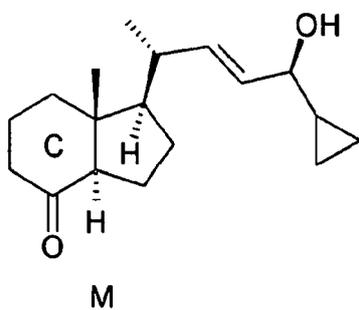
Como se usa en este documento, "fragmento de análogo de vitamina D" significa un radical de C-17 de un análogo de vitamina D como se ha definido anteriormente sin la cadena lateral unida habitualmente en C-17. Los ejemplos de fragmentos de análogo de vitamina D se representan mediante las estructuras A, B, C, D, E, F, G, H; en las que las posiciones de los análogos C-17 en el sentido de la presente invención se indican a continuación; y en las que  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo.

25



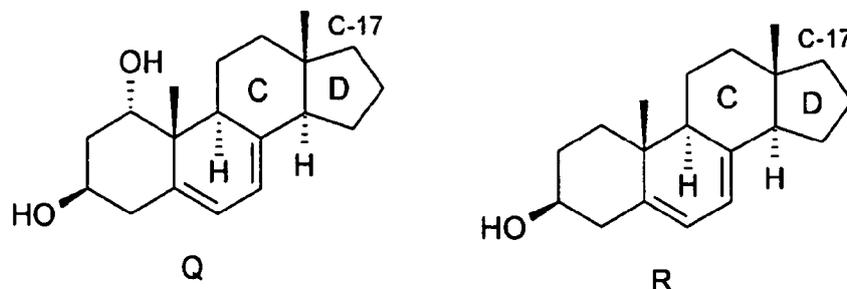


Como se usa en este documento, "un precursor para la síntesis de un análogo de vitamina D" significa cualquier molécula útil en la síntesis de un derivado de vitamina D como se ha definido anteriormente, tal como un material de partida o intermedio, en el que parte de la molécula precursora acaba incorporada en el análogo de vitamina D final. Los ejemplos incluyen, aunque no se limitan a, sistemas de anillos de esteroides, tales como ergosterol, colesterol o 7-deshidrocolesterol, o derivados de los anillos CD de esteroides, tales como cetona de Grundmann o derivados de cetona de Grundmann. Los ejemplos de precursores para la síntesis de un análogo de vitamina D pueden encontrarse, por ejemplo, en el documento [G.-D. Zhu et al., Chem. Rev. 1995, 95, 1877-1952] y referencias mencionadas en ese documento. Los ejemplos de derivados específicos de anillos CD de esteroides, que son útiles en particular son las estructuras de anillos M y N que se ilustran a continuación, en las que PG es hidrógeno o un grupo protector de hidrógeno como se define a continuación.

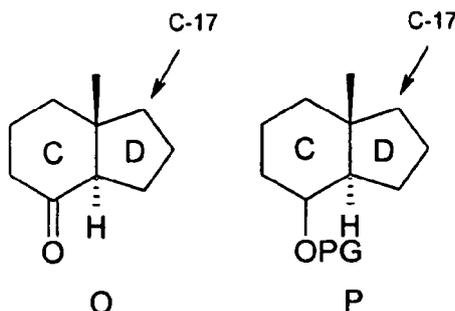


Una posición C-17 del análogo de dicho precursor pretende significar el átomo de carbono de dicho precursor, que corresponderá al átomo de carbono C-17 en el análogo de vitamina D final o calcipotriol.

5 Como se usa en este documento, "un fragmento de un precursor para la síntesis de un análogo de vitamina D" significa un radical de un precursor para la síntesis de un análogo de vitamina D como se ha definido anteriormente. Por ejemplo un fragmento de un precursor para la síntesis de un análogo de vitamina D puede ser un fragmento de un sistema de anillo de esteroide, que puede representarse mediante la estructura Q o R, en la que las posiciones del análogo C-17 en el sentido de la presente invención se indican a continuación.



10 Otros ejemplos de fragmentos de un precursor para la síntesis de un análogo de vitamina D son fragmentos de derivados de los anillos CD de esteroides, que pueden estar representados por ejemplo mediante la estructura O o P, en las que se indican las posiciones de los análogos C-17 en el sentido de la presente invención y en las que PG es como se ha definido anteriormente.



15 Como se usa en este documento un "grupo protector de hidroxilo" es cualquier grupo que forma un derivado que es estable en las reacciones proyectadas en las que dicho grupo protector de hidroxilo puede ser retirado selectivamente mediante reactivos que no atacan al grupo hidroxilo regenerado. Dicho derivado puede obtenerse mediante reacción selectiva de un agente protector de hidroxilo con un grupo hidroxilo. Derivados de sililo, por ejemplo trialkilsililo, tales como *tert*-butildimetilsililo, trimetilsililo, trietilsililo, difenilmethylsililo, triisopropilsililo, *tert*-butildifenilsililo, que forman éteres de sililo son ejemplos de grupos protectores de hidroxilo. Cloruros de sililo tales como cloruro de *tert*-butildimetilsililo (TBSCl), cloruro de trimetilsililo, cloruro de trietilsililo, cloruro de difenilmethylsililo, cloruro de triisopropilsililo y cloruro de *tert*-butildifenilsililo son ejemplos de agentes protectores de hidroxilo. Los cloruros de sililo se hacen reaccionar, por ejemplo, con el grupo o grupos hidroxilo en presencia de una base, tal como imidazol. Fluoruro de hidrógeno, tal como HF acuoso en acetonitrilo, o fluoruro de tetra-*n*-butilamonio son ejemplos de reactivos que pueden retirar grupos sililo. Otros grupos protectores de hidroxilo incluyen éteres, tales como éter tetrahidropiranílico (THP), éter bencílico, éter *tert*-butílico, incluyendo éteres alcóxialquílicos (acetales), tales como éter metoximetílico (MOM), o ésteres, tales como éster de cloroacetato, éster de trimetilacetato, acetato o benzoato. Ejemplos no limitantes de grupos protectores de hidroxilo y métodos de protección y retirada, todos incluidos en el alcance de esta solicitud, pueden encontrarse por ejemplo en el documento "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª ed., T.W. Greene & P.G.M. Wuts eds., John Wiley 1999 y en el documento "Protecting Groups", 1ª ed., P.J. Kocienski, G. Thieme 2000, Jarowicki, K., Kocienski, P.J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 2495-2527.

30 Como se usa en este documento, "alquilo" pretende significar un grupo alquilo lineal o ramificado, que puede ser cíclico o acíclico, que tiene de uno a veinte átomos de carbono, tal como 1-12, tal como 1-7, tal como 1-4 átomos de carbono. El término incluye las subclases alquilo normal (*n*-alquilo), alquilo secundario y terciario, tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo y el grupo *tert*-butildimetilo.

35 El término "halógeno" pretende indicar un sustituyente del 7º grupo principal de la tabla periódica, preferentemente flúor, cloro y bromo.

- El término “alqueno” pretende indicar un radical hidrocarburo mono-, di-, tri-, tetra- o pentainsaturado que comprende 2-10 átomos de carbono, en particular 2-6 átomos de carbono, tales como 2-4 átomos de carbono, por ejemplo etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo.
- 5 El término “alquino” pretende indicar un radical hidrocarburo que comprende 1-5 enlaces C-C triples y 2-20 átomos de carbono, comprendiendo la cadena alcano típicamente 2-10 átomos de carbono, en particular 2-6 átomos de carbono, tales como 2-4 átomos de carbono, por ejemplo etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo o hexinilo.
- El término “haloalquilo” pretende indicar un grupo alquilo como se ha definido anteriormente sustituido por uno o más átomos de halógeno como se han definido anteriormente.
- 10 El término “hidroxialquilo” pretende indicar un grupo alquilo como se ha definido anteriormente sustituido por uno o más grupos hidroxilo.
- El término “alcoxi” pretende indicar un radical de la fórmula -OR', en la que R' es alquilo como se ha indicado anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, butoxi, etc.
- El término “alcoxicarbonilo” pretende indicar un radical de la fórmula -C(O)-O-R', en la que R' es alquilo como se ha indicado anteriormente, por ejemplo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, etc.
- 15 El término “alquilcarbonilo” pretende indicar un radical de la fórmula -O-C(O)-R', en la que R' es alquilo como se ha indicado anteriormente.
- El término “cicloalquilo” pretende indicar un radical cicloalcano saturado que comprende 3-20 átomos de carbono, preferentemente 3-10 átomos de carbono, en particular 3-8 átomos de carbono, tales como 3-6 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, coclopentilo o ciclohexilo.
- 20 El término “cicloalqueno” pretende indicar radicales hidrocarburos cíclicos no aromáticos mono-, di-, tri- o tetrainsaturados, que comprenden 3-20 átomos de carbono, que comprenden típicamente 3-10 átomos de carbono, tales como 3-6 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo.
- El término “arilo” pretende indicar un radical de anillos carbocíclicos aromáticos que comprende 6-20 átomos de carbono, tales como 6-14 átomos de carbono, preferentemente 6-10 átomos de carbono, en particular anillos de 5 o 6 miembros, opcionalmente anillos carbocíclicos condensados con al menos un anillo aromático, tal como fenilo, naftilo, indenilo e indanilo.
- 25 El término “aralquilo” pretende indicar un grupo alquilo como se ha definido anteriormente sustituido con uno o más radicales arilo como se ha definido anteriormente.
- El término “aralqueno” pretende indicar un grupo alqueno como se ha definido anteriormente sustituido con uno o más radicales arilo como se han definido anteriormente.
- 30 El término “aralquino” pretende indicar un grupo alquino como se ha definido anteriormente sustituido con uno o más radicales arilo como se han definido anteriormente.
- Como se usa en este documento “agente reductor adecuado” pretende significar cualquier agente capaz de reducir, preferentemente reducir de forma enantioselectiva o diastereoselectiva, el grupo cetona C-24 de un compuesto de estructura general XX, Va, Vb, VIIIa o VIIIb para dar preferentemente un compuesto de estructura general XXIa ( $R_6 =$  hidrógeno), IXa, Xa, XIa, o XIb, respectivamente. Los ejemplos de agentes reductores incluyen, aunque no se limitan a, agentes reductores de borano, hidruros metálicos, tales como hidruro de litio-aluminio, borohidruro de sodio, o  $AlH_3$ , opcionalmente en presencia de sales de lantánidos (por ejemplo  $LaCl_3$ ,  $CeBr_3$ ,  $CeCl_3$ , o  $NaBH_3(OAc)$ ,  $Zn(BH_4)_2$ , y  $Et_3SiH$ . Los agentes reductores de borano incluyen borano, borohidruros, y complejos de borano con aminas o éteres. Los ejemplos no limitantes de agentes reductores de borano por ejemplo incluyen *N,N*-di-etil-anilina-borano, borano-tetrahidrofurano, 9-borabicyclononano (9BBN), o dimetilsulfuro de borano. Otros agentes reductores incluyen, aunque no se limitan a, hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como platino o rutenio, sodio en etanol, alcohol isopropílico e isopropóxido de aluminio, y polvo de zinc en agua o alcohol.
- 35 El término “agente reductor adecuado” incluye agentes reductores quirales o complejos ligando-agente reductor quirales, tales como los complejos de  $LiAlH_4$  y 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftilo. Otro ejemplos son hidrógeno en presencia de derivados de binaftilo, tales como derivados de 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftilo, por ejemplo acetato de (*R*)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil-rutenio.
- 40 El término “agente reductor adecuado” incluye agentes reductores donde un auxiliar quiral se hace reaccionar con el agente reductor antes de la reducción *in situ* para formar un agente reductor quiral o donde el auxiliar quiral puede servir, por ejemplo, como ligando quiral en un complejo con el agente reductor, es decir por ejemplo para dar un agente reductor quiral. La presente invención incluye el uso de dichos agentes reductores quirales o complejos de ligando-agente reductor quirales, que se prepararon y aislaron por separado
- 45 El término “agente reductor adecuado” incluye agentes reductores donde un auxiliar quiral se hace reaccionar con el agente reductor antes de la reducción *in situ* para formar un agente reductor quiral o donde el auxiliar quiral puede servir, por ejemplo, como ligando quiral en un complejo con el agente reductor, es decir por ejemplo para dar un agente reductor quiral. La presente invención incluye el uso de dichos agentes reductores quirales o complejos de ligando-agente reductor quirales, que se prepararon y aislaron por separado
- 50 El término “agente reductor adecuado” incluye agentes reductores donde un auxiliar quiral se hace reaccionar con el agente reductor antes de la reducción *in situ* para formar un agente reductor quiral o donde el auxiliar quiral puede servir, por ejemplo, como ligando quiral en un complejo con el agente reductor, es decir por ejemplo para dar un agente reductor quiral. La presente invención incluye el uso de dichos agentes reductores quirales o complejos de ligando-agente reductor quirales, que se prepararon y aislaron por separado

antes de usarlos para la reducción.

Por ejemplo, el auxiliar quiral puede reaccionar con un agente reductor de borano antes de la reducción *in situ* para formar un agente reductor de borano quiral o el auxiliar quiral puede servir como un ligando quiral en un complejo de borano. Ejemplos de dichos agentes reductores de borano quirales son oxaborolidinas u oxazaborolidinas quirales, tales como reactivos de oxazaborolidina quirales obtenidos de (1R,2S)-*cis*-1-amino-2-indanol, (1S,2R)-*cis*-1-amino-2-indanol, (S)-prolinol, (R)-prolinol o B-(3-pinanyl)-9-borabicyclo[3.3.2]nonano (alpino-borano), o por ejemplo 5,5-difenil-2-metil-3,4-propano-1,3,2-oxazaborolidina, (S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina, (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina. La presente invención incluye, por lo tanto, el uso de dichos agentes reductores quirales, tales como agentes reductores de borano quirales, o complejos de ligando-agente reductor quirales, tales como complejos de ligando-borano quirales, que se prepararon y aislaron antes de usarlos para la reducción.

Otro ejemplo de un ligando quiral en un complejo con el agente reductor es el complejo de LiAlH<sub>4</sub> y 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftilo.

La reducción de un compuesto de estructura general XX, XVIa, XVIb, VIIIa o VIIIb puede realizarse en presencia de un auxiliar quiral, tal como en un disolvente inerte. Los ejemplos no limitantes de auxiliares quirales incluyen 1,2-amino-alcoholes quirales, tales como derivados de *cis*-1-amino-2-indanol quirales, tales como (1S,2R)-(-)-*cis*-1-amino-2-indanol, o *cis*-1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol, tales como (1S,2R)-*cis*-1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol. Otros ejemplos son derivados de binaftilo, tales como acetato de (R)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil-rutenio, derivados de 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftilo. Ejemplos adicionales incluyen, aunque no se limitan a, (R)-(+)- $\alpha,\alpha$ -difenil-2-pirrolidinmetanol, (R)-(+)-2-amino-4-metil-1,1-difenil-1-pentanol, (R)-(-)-2-amino-3-metil-1,1-difenil-1-butanol, (R)-(+)-2-amino-1,1,3-trifenil-1-propanol y (1R,2S)-(-)-2-amino-1,2-difeniletanol.

Como se usa en este documento, "separar un compuesto" incluye la purificación y/o el aislamiento de un compuesto, por ejemplo a al menos el 90% de pureza, tal como a al menos el 95% de pureza, tal como el 97% de pureza, el 98% de pureza, o el 99% de pureza. La expresión "separar un compuesto" también incluye el significado de aumentar la concentración del compuesto en una mezcla de dichos compuestos, que comprende opcionalmente disolventes, de modo que la mezcla está enriquecida adicionalmente con un compuesto o isómero deseado o preferido, tal como un epímero, después de dicha separación. De la forma más preferente R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> representan alquilsililo, tal como *tert*-butildimetilsililo, y de la forma más preferente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales, y R<sub>6</sub> es hidrógeno cuando los compuestos de la presente invención se separan mediante cromatografía.

Como se usa en este documento, "disolvente inerte" significa cualquier disolvente orgánico compatible con dicho agente reductor adecuado en las condiciones de reacción empleadas, o mezclas de dichos disolventes. La elección de dicho disolvente dependerá del agente reductor específico usado. Los ejemplos no limitantes de disolventes inertes incluyen hidrocarburos, tales como tolueno, y éteres, tales como éter *tert*-butil metílico o tetrahydrofurano.

#### Realizaciones preferidas

En otro aspecto, esta invención se refiere a 20(R),1(S),3(R)-bis(*tert*-butildimetilsililoxi)-20-(3'-ciclopropil-3'-oxoprop-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieno obtenido mediante un proceso que comprende el método de hacer reaccionar a un compuesto de estructura general IIIa con un fosfonato de estructura general VII.

En un aspecto adicional, esta invención se refiere a 20(R),1(S),3(R)-bis(*tert*-butildimetilsililoxi)-20-(3'-ciclopropil-3'-oxoprop-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno obtenido mediante un proceso que comprende el método de hacer reaccionar a un compuesto de estructura general IIIb con un fosfonato de estructura general VII.

En un aspecto adicional más, esta invención se refiere a los aductos de SO<sub>2</sub> de 20(R),1(S),3(R)-bis(*tert*-butildimetilsililoxi)-20-(3'-ciclopropil-3'-oxoprop-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieno obtenido mediante un proceso que comprende el método de hacer reaccionar a un compuesto de estructura general VIa o VIb con un fosfonato de estructura general VII.

En una realización preferida actualmente de la presente invención, R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> representan alquilsililo, tal como *tert*-butildimetilsililo, de la forma más preferente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales.

En otra realización de la presente invención R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> representan hidrógeno, de la forma más preferente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales.

En una realización preferida actualmente de la presente invención R<sub>3</sub> y/o R<sub>4</sub> representan alquilo, tal como alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo, etilo, o 1-propilo, de la forma más preferente R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales.

En una realización de la presente invención, el grupo protector de hidroxilo R<sub>5</sub> es alquilsililo, tal como trietilsililo, y el grupo protector de hidroxilo R<sub>6</sub> es alquilsililo, tal como *tert*-butildimetilsililo.

Los compuestos e intermedios de la presente invención pueden comprender átomos de carbono sustituidos de forma asimétrica (quirales) y dobles enlaces carbono-carbono que pueden dar origen a la existencia de formas isoméricas, por ejemplo enantiómeros, diastereoisómeros e isómeros geométricos. Los epímeros se conocen como

diastereoisómeros que tienen configuración opuesta (R o S) en solamente uno de múltiples centros estereogénicos tetrahédricos en moléculas que tienen múltiples centros estereogénicos, tales como los análogos de vitamina D a los que se refiere la presente invención. La designación de, por ejemplo, C-24 como el centro epimérico de un par de enantiómeros implica, por lo tanto, que la configuración en los otros centros estereogénicos del par es idéntica. La presente invención se refiere a todas las formas isoméricas, tales como epímeros, en forma pura o en forma de mezclas de los mismos. Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y los intermedios de esta invención pueden obtenerse mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica, tales como mediante cromatografía o cristalización, o mediante síntesis estereoselectiva.

La indicación de una conformación o configuración específica en las fórmulas o en los nombres de los compuestos o intermedios de la presente invención indicará que esta conformación o configuración específica es una realización preferida de la invención. La indicación de una conformación o configuración específica en las fórmulas o en los nombres de compuestos o intermedios de la presente invención incluirán cualquier otro isómero de los indicados específicamente, en forma pura o en forma de mezclas de las mismas, como una realización adicional de la presente invención.

### 15 Métodos de preparación

Los compuestos de estructura general IIIa pueden sintetizarse, por ejemplo, de acuerdo con métodos descritos por ejemplo por M.J. Calverley, Tetrahedron, Vol. 43, No. 20, págs. 4609-4619, 1987 o en el documento WO 87/00834. Por ejemplo el compuesto IIIa, en el que tanto R<sub>1</sub> como R<sub>2</sub> son *terc*-butildimetilsililo cuya preparación se describe en estas referencias puede desprotegerse con ácido fluorhídrico acuoso en acetonitrilo o con fluoruro de tetrabutilamonio para dar una mezcla de compuestos en la que R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> son hidrógeno, o para dar un compuesto en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son hidrógeno. Esta mezcla de compuestos puede separarse, por ejemplo mediante cromatografía o cristalizarse como se describe de forma general en este documento. Mediante la reacción de dichos compuestos de estructura general IIIa, en los que R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> son hidrógeno, con un agente protector adecuado, pueden introducirse nuevos grupos R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub>. Dependiendo de la estequiometría del agente protector usado y de las condiciones de reacción, pueden obtenerse mezclas de compuestos no protegidos, monoprottegidos y desprotegidos. Cualquier intermedio de una mezcla en la que uno de R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es hidrógeno puede aislarse a continuación mediante cromatografía y hacerse reaccionar con un agente protector adecuado diferente del primer agente usado, para dar compuestos de estructura general IIIa, en los que R<sub>1</sub> es diferente de R<sub>2</sub>.

Pueden obtenerse compuestos de estructura general IIIb a partir de compuestos de estructura general IIIa mediante fotoisomerización, tal como con luz UV en presencia de un sensibilizador de tripletes, tal como antraceno o 9-acetilantraceno. Dichos procesos son bien conocidos por un experto en la materia de los derivados de vitamina D y son descritos, por ejemplo, por M.J. Calverley, Tetrahedron, Vol. 43, No. 20, págs. 4609-4619, 1987 o en el documento WO 87/00834.

Pueden obtenerse compuestos de estructura general VIa y/o VIb a partir de compuestos de estructura general IIIa o IIIb mediante el tratamiento de un compuesto de estructura general IIIa o IIIb con dióxido de azufre. El dióxido de azufre usado puede ser líquido, gaseoso o estar disuelto en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para esta reacción de tipo Diels-Alder son todos los disolventes, que son compatibles con las condiciones de reacción, tales como alcanos, tales como hexano o heptano, hidrocarburos, tales como xilenos, tolueno, éteres, tales como éter dietílico o éter metil-*terc*-butílico (MTBE), acetatos, tales como acetato de etilo o acetato de 2-propilo, disolventes halogenados tales como diclorometano, o mezclas de dichos disolventes, tales como una mezcla de un disolvente inmiscible en agua y agua, por ejemplo tolueno y agua. La reacción también puede realizarse en dióxido de azufre neto sin un disolvente. Una temperatura de reacción adecuada del proceso es de -50°C a 60°C, tal como de -30°C a 50°C, tal como de -15°C a 40°C, tal como de -5°C a 30°C, tal como de 0°C a 35°C, tal como de 5°C a 30°C más tal como de 10°C a 25°C, tal como de 15°C a 20°C. Preferentemente el dióxido de azufre se usa en exceso (mol/mol), tal como exceso molar de 5-100, tal como exceso molar de 7-30, tal como exceso molar de 10-15. Cualquier exceso de dióxido de azufre sin reaccionar puede retirarse de la mezcla de reacción mediante, por ejemplo, lavado con una base acuosa, tal como hidróxido sódico acuoso o eliminando por destilación el dióxido de azufre, opcionalmente junto con un disolvente, opcionalmente a presión reducida. El hacer reaccionar a compuestos de estructura general IIIa con dióxido de azufre conduce habitualmente a mezclas de los dos epímeros VIa y VIb. La proporción molar VIa/VIb de la mezcla de los epímeros obtenidos en la reacción de Diels-Alder dependerá de los grupos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> y de las condiciones de reacción usadas.

Los compuestos de estructura general XVa y XVb pueden sintetizarse, por ejemplo como se ha descrito anteriormente en el documento EP 0078704 para R<sub>1</sub> = *terc*-butildimetilsililo (Ejemplo 11 (c)). Los compuestos XVa y XVb, en los que R<sub>1</sub> es *terc*-butildimetilsililo pueden desprotegerse, por ejemplo, con un agente desprotector adecuado, tal como ácido fluorhídrico acuoso en acetonitrilo o con fluoruro de tetrabutilamonio para dar compuestos, en los que R<sub>1</sub> es hidrógeno, que a continuación, pueden hacerse reaccionar con un agente protector adecuado, para dar compuestos de estructura general XVa y XVb con un grupo R<sub>1</sub> diferente del compuesto de partida. Además, los compuestos de estructura general XVa y XVb pueden sintetizarse mediante ozonólisis de compuestos 6a, 6b, 7a o 7b descritos en el documento Tetrahedron, Vol. 43, No. 20, págs. 4609-4619, 1987.

Los compuestos de estructura general XIIIa pueden sintetizarse, por ejemplo, partiendo de los aductos de dióxido de azufre XVa y XVb mediante la reacción retro-Diels-Alder asistida por una base, tal como se describe a continuación. Pueden introducirse diferentes grupos R<sub>1</sub>, antes o después de la reacción retro-Diels-Alder, mediante métodos bien conocidos por un experto en la materia de la química orgánica y como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, para compuestos de estructura general IIIa.

Los compuestos de estructura general XIIIb pueden obtenerse a partir de compuestos de estructura general XIIIa, y viceversa, mediante fotoisomerización como se ha descrito anteriormente.

Los bloques que constituyen el anillo C,D de estructura general IXX pueden prepararse, por ejemplo, a partir de vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) mediante métodos descritos en los documentos Eur. J. Org. Chem, 2003, 3889-3895; J. Med. Chem. 2000, 43, 3581-3586; J. Med. Chem. 1995, 38, 4529-4537, Chemical Reviews, 1995, Vol. 95, No. 6, y J. Org. Chem. 1992, 57, 3173-3178. Pueden introducirse diferentes grupos R<sub>5</sub> usando química de grupos de protección convencional tal como se describe en este documento.

Los aductos de dióxido de azufre de la presente invención se convierten preferentemente en los derivados de trieno no protegidos en presencia de una base en una reacción retro-Diels-Alder. La reacción puede realizarse en todos los disolventes, que son compatibles con las condiciones de la reacción, tales como alcano, tales como hexano o heptano, hidrocarburos, tales como xilenos, tolueno, éteres, tales como éter dietílico o éter metil-terc-butílico (MTBE), acetatos, tales como acetato de etilo o acetato de 2-propilo, disolventes halogenados tales como diclorometano, agua o mezclas de dichos disolventes. Los métodos de esta reacción de tipo retro-Diels-Alder son bien conocidos por un experto en la materia de síntesis de vitamina D (véase, por ejemplo el documento M. J. Calverley, Tetrahedron, Vol. 43, No. 20, págs. 4609-4619, 1987 o en el documento WO 87/00834). Los disolventes preferidos son tolueno, éter terc-butil-metilico, agua, o mezclas de los mismos. Las bases adecuadas a usar en la reacción retro-Diels-Alder incluyen, aunque no se limitan a, NaHCO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. En una realización preferida de la presente invención, la base es NaHCO<sub>3</sub> acuoso y/o la reacción retro-Diels-Alder se realiza por encima de 60°C, tal como entre 60°C y 120°C, de la forma más preferente por encima de 70°C, tal como entre 74°C y 79°C, típicamente durante aproximadamente una-dos horas.

Los compuestos de estructura general VIa y/o VIb pueden obtenerse además mediante ozonólisis de los aductos de SO<sub>2</sub> de 1(S),3(R)-bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-seco-ergosta-5,7(E),10(19),22(E)-tetraeno como se describe, por ejemplo, en el documento Tetrahedron, Vol. 43, No. 20, págs. 4609-4619, 1987, seguida opcionalmente por desprotección y protección de los grupos hidroxilo como se ha descrito anteriormente para compuestos de estructura general IIIa y/o IIIb.

Los métodos sintéticos usados en la presente invención son bien conocidos por un experto en la materia de la síntesis de vitamina D o química orgánica. Las condiciones de reacción adecuadas pueden encontrarse, por ejemplo, en el documento Tetrahedron, Vol. 43, No. 20, págs. 4609-4619, 1987, en el documento WO 87/00834, en el documento WO 94/15912, en el documento US 69.553.962, y en el documento Chemical Reviews, 1995, Vol. 95, No. 6; y las referencias mencionadas en esos documentos.

La reducción de los compuestos de estructura general VIIIa y/o VIIIb, o XVIa y/o XVIb respectivamente, o XX se realiza preferentemente haciéndolos reaccionar con un agente reductor de borano quiral, tal como oxaborolidinas o oxazaborolidinas quirales, tal como reactivos de oxazaborolidina quirales obtenidos de *N,N*-dietilanilina-borano y (1S,2R)-*cis*-1-amino-2-indanol, (1R,2S)-*cis*-1-amino-2-indanol, (1S,2R)-*cis*-1-amino-2-indanol, (S)-prolinol, (R)-prolinol o B-(3-pinanyl)-9-borabicyclo[3.3.2]nonano (alpino-borano), o por ejemplo 5,5-difenil-2-metil-3,4-propano-1,3,2-oxazaborolidina, (S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina, (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina. Estos métodos de reducción y métodos para la preparación de los compuestos de estructura general VIIIa y/o VIIIb se han descrito con detalle en la solicitud de Estados Unidos N° 60/553.962. La proporción molar de auxiliar quiral/agente reductor está preferentemente en el intervalo de 2,3-2,7. La reacción de reducción se realiza habitualmente en un intervalo de temperatura entre 5°C y 35°C, preferentemente 10°C y 30°C, preferentemente 15°C y 25°C, de la forma más preferente 15°C y 20°C. El agente reductor se usa preferentemente en una cantidad equimolar o en exceso molar respecto a un compuesto de estructura general VIIIa y/o VIIIb, o XVIa y/o XVIb respectivamente, o XX, tal como en un exceso molar de 2,5-3,0.

El proceso da como resultado la reducción enantioselectiva/diastereoselectiva de la cetona proquiral de estructura general VIIIa y/o VIIIb, o XVIa y/o XVIb respectivamente, o XX, de modo que los epímeros C-24 XIa y/o XIb, o XVIa y/o XVIb respectivamente, o XXIa (R<sub>6</sub> = hidrógeno) se forman preferentemente. Dichas reacciones catalizadas por borano fueron revisadas, por ejemplo, por Deloux y Srebnik [Chem. Rev. 93, 763, 1993]. Los ejemplos de catalizadores eficaces en base a borano modificado quiral pueden encontrarse, por ejemplo, en los documentos [A. Hirao, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 315, 1981; E. J. Corey, J. Am. Chem. Soc. 109, 7925, 1987]. Ejemplos de la síntesis y/o el uso de, por ejemplo, 1,2- y 1,3-amino alcoholes en reducción estereoselectiva con borano pueden encontrarse, por ejemplo, en los documentos [E. Didier et al.; Tetrahedron 47. 4941-4958, 1991; C. H. Senanayake et al., Tetrahedron Letters, 36 (42), 7615-18, 1995, EP 0698028, EP 0640089, EP 0305180, WO 93/23408, WO 94/26751]. La síntesis y/o el uso de derivados de *cis*-1-amino-2-indanol quirales en reducciones con borano pueden

encontrarse por ejemplo en los documentos [C. H. Senanayake, *Aldrichimica Acta*, 31 (1), 1-15, 1998 ; A. K. Ghosh et. al., *Synthesis*, 937-961, 1998; Y. Hong et. al., *Tetrahedron Letters*, 35(36), 6631-34, 1994; B. Di Simone, *Tetrahedron Asymmetry*, 6(1) 301-06,1995; Y. Hong et al., *Tetrahedron Letters*, 36 (36), 6631-34,1994; R. Hett et al., *Org. Process Res. & Dev.*, 2, 96-99, 1998; o EP 0763005], y las referencias mencionadas en esos documentos.

5 El método para producir calcipotriol como se describe en este documento puede modificarse con respecto al orden de las etapas de la reacción, omitiendo una o más etapas de la reacción, o introduciendo etapas de purificación o reacción adicionales en cualquier fase de la secuencia de la reacción. La presente invención incluye todas de dichas modificaciones. Un experto en la materia de la química de vitamina D o de la química orgánica sabrá donde pueden realizarse dichas modificaciones.

10 El método para producir calcipotriol como se describe en este documento incluye además todas las variantes, donde los grupos protectores de hidroxilo R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> para compuestos o intermedios, donde R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> no son hidrógeno, son retirados en cualquier fase de la secuencia de la reacción. Los compuestos o intermedios, donde R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> son hidrógeno pueden protegerse con agentes protectores en cualquier fase de la secuencia de la reacción, incluyendo agentes protectores que producen grupos protectores diferentes de los retirados previamente en la secuencia de la  
15 reacción.

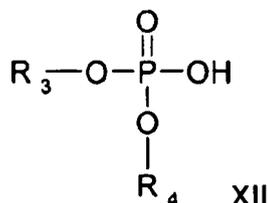
La reducción de un compuesto de fórmula general XIVa, XIVb, XVIa, XVIb, XX, Va, Vb, VIIIa y/o VIIIb con un agente reductor adecuado en un disolvente inerte dará, dependiendo del agente reductor y de las condiciones de la reacción usadas, una mezcla de los epímeros C-24 de los alcoholes formados correspondientes, tales como los compuestos de estructuras generales IXa y IXb, o tales como los compuestos de estructura general Xa y Xb, o tales como los compuestos de estructura general XIa y XIb o XIb y XIb, o tales como XXIa y XXIb. Dependiendo de la composición de la mezcla, los epímeros deseados XXIa, IXa, Xa, XIa o XIb se separan ventajosamente mediante métodos de purificación comunes conocidos por el experto en la materia antes de avanzar en la secuencia de la reacción.

20 Los métodos de separación, aislamiento y purificación de la presente invención incluyen, aunque no se limitan a, cromatografía, tal como cromatografía de adsorción (incluyendo cromatografía en columna y lecho móvil simulado (SMB)), cristalización o destilación. Los métodos de separación, aislamiento y purificación pueden usarse posteriormente y en combinación. La cromatografía en columna, útil para la separación de análogos de vitamina D de la presente invención es bien conocida por los expertos en la materia de la química farmacéutica. La técnica emplea una columna llena de una fase estacionaria, por ejemplo sílice, tal como sílice pretratada sobre la cual se carga la muestra a separar. La muestra se eluye a continuación con un eluyente adecuado. La elución puede ser isocrática o la llamada programada por disolvente (gradiente), en la que la composición del eluyente se modifica de forma regular (por ejemplo de forma lineal) o de forma irregular (por ejemplo gradualmente a lo largo del tiempo. El gel de sílice pretratado, bien conocido por un experto en la materia de la cromatografía, es una fase estacionaria adecuada. La elución con acetato de etilo al 5% (v:v) en hexano o heptano seguida de acetato de etilo puro es solamente un ejemplo de un programa de elución que produce la separación deseada. Otros eluyentes adecuados serán deducidos por el experto en la materia a través de métodos rutinarios de desarrollo, por ejemplo usando mezclas de heptano y acetato de etilo de polaridad adecuada. Para las etapas de cromatografía, puede usarse cualquier combinación de fase estacionaria (relleno) y eluyente que sea capaz de resolver las mezclas, por ejemplo si son epímeros C-24. Dichas combinaciones pueden ser determinadas fácilmente por el experto en la materia mediante experimentación rutinaria.

25 Los reactivos de Horner-Emmons de estructura general VII pueden sintetizarse mediante diversos enfoques sintéticos, que varían desde la reacción directa de Arbuzov de fosfitos trisustituidos, por ejemplo trialkilfosfitos, tales como trietilfosfito o trimetilfosfato, con 2-halo-1-ciclopropiletanona, tal como 2-cloro-1-ciclopropiletanona o 2-bromo-1-ciclopropiletanona [B. A. Arbuzov, *Pure Appl. Chem.* 1964, 9, 307] a métodos que usan reactivos organometálicos (véase por ejemplo las referencias 5 (a)-(k) en el documento [B. Corbel et al., *Synth. Communications*, 1996, 26 (13), 2561-2568]). Otros métodos de preparación incluyen el proceso de Michaelis-Becker [G. Sturtz, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1964, 2333] y el uso de compuestos de carbonilo enmascarados (véase por ejemplo las referencias 8 (a)-(k) en el documento [B. Corbel et al., *Synth. Communications*, 1996, 26(13), 2561-2568]. Un procedimiento seguro y económico para la preparación de (β-ceto fosfonatos se basa en la acilación de un derivado de enolato de magnesio de fosfonoacetato de trialkilo usando cloruro de magnesio-trietilamina seguida de descarboxilación [D. Y. Kim, *Synth. Commun.* 1996, 26(13), 2487-2496; B. Corbel et al., *Synth. Commun.*, 1996, 26(13), 2561-2568]. Otro enfoque se basa en las reacciones de α-halofosfonatos con ésteres promovidas por un complejo de Co (0) soluble o mediante metal magnesio [F. Orsini, *Synthesis*, 2002, 12, 1683-1688]. Muchos otros procedimientos se describen en la bibliografía y pueden encontrarse por ejemplo en referencias mencionadas en los anteriores artículos, por ejemplo por D. Y. Kim et al., y por F. Orsini et al.

55 La reacción de Wittig-Horner se realiza habitualmente mezclando un compuesto de estructura general IX, XXII, IIIa, IIIb, VIa y/o VIb, XIIIa, XIIIb, XVa y/o XVb con un fosfonato y una base en un disolvente apropiado. La adición de reactivos puede realizarse en cualquier orden, aunque la adición de la base como último reactivo a la mezcla agitada puede ser ventajosa, dependiendo de la base usada.

Preferentemente, los fosfonatos de la estructura general VII incluyen grupos  $R_3$  y/o  $R_4$ , que hacen a los ésteres de fosfato XII correspondientes solubles en agua, ya que esto permitirá la retirada de los ésteres de fosfato XII mediante extracción acuosa a partir de la mezcla de reacción.



5 Por ejemplo aquellos grupos de  $R_3$  y/o  $R_4$  de compuestos VII o XII son ventajosos, lo que da como resultado una solubilidad en agua para compuestos de estructura general XII de al menos 0,1 mg/ml a pH 9,5 y 20°C, tal como al menos 0,5 mg/ml a pH 9,5 y 20°C, tal como al menos 1 mg/ml a pH 9,5 y 20°C, tal como al menos 5 mg/ml a pH 9,5 y 20°C, tal como al menos 10 mg/ml a pH 9,5 y 20°C.

10 En otra realización de la invención, se prefieren fosfonatos de estructura general VII, donde la solubilidad en agua del ácido fosfónico correspondiente XII es igual o superior en comparación con la solubilidad del ácido fosfónico XII donde  $R_3$  y  $R_4$  son etilo. Los disolventes apropiados para la reacción de Wittig-Horner incluyen hidrocarburos, tales como xilenos, tolueno, hexanos, heptanos, ciclohexano y éteres, tales como éter *tert*-butil metílico, éter dietílico, 1,4-dioxano, dietoximetano, 1,2-dimetoxietano, o tetrahidrofurano, y otros disolventes tales como acetonitrilo, 2-metiltetrahidrofurano, diglima, monoglima, NMP, DMF, DMSO, o acetatos, tales como acetato de etilo o acetato de 2-propilo, o disolventes halogenados tales como diclorometano, clorobenceno, o agua, o mezclas de dichos disolventes.

15 En una realización preferida de la invención, la reacción se realiza en condiciones de transferencia de fase usando una mezcla de agua y un disolvente inmiscible en agua, tal como tolueno o xileno con un catalizador de transferencia de fase adecuado, tal como una sal de tetraalquilamonio, por ejemplo un hidróxido, haluro, o hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, tal como bromuro o cloruro de tetrabutilamonio, o hidrogenosulfato de tetrabutilamonio.

20 Las bases adecuadas para la reacción de Wittig-Horner incluyen hidróxidos, tales como hidróxidos de tetraalquilamonio, por ejemplo hidróxido de tetrabutilamonio, o hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o hidróxidos de elementos del grupo 2, tales como  $\text{Mg}(\text{OH})_2$ , incluyendo soluciones acuosas de dichos hidróxidos. Otras bases adecuadas incluyen, dependiendo de las condiciones de la reacción y de los disolventes usados, hexametildisilazano de sodio (NaHMDS) o hidruros, tales como hidruro de sodio o de calcio, o alcóxidos, tales como epóxido de sodio, *tert*-butóxido de potasio, o *tert*-butóxido de litio.

25 La temperatura de reacción para las reacciones de Wittig-Horner dependerá de las condiciones de reacción y de los disolventes usados. Típicamente para la reacción de compuestos de estructura general VIa y/o VIb, o XVa y/o XVb, deben evitarse temperaturas de reacción por encima de 50°C. La temperatura de reacción adecuada para la reacción de Wittig-Horner de VIa y/o VIb, o XVa y/o XVb, está en el intervalo de -80°C a 50°C, tal como de -50°C a 50°C, tal como de -30°C a 50°C, tal como de -15°C a 40°C, tal como de -5°C a 35°C, tal como de 0°C a 35°C, tal como de 5°C a 30°C, tal como de 10°C a 30°C, tal como de 15°C a 30°C, tal como de 10°C a 25°C, tal como de 5°C a 20°C. La temperatura de reacción adecuada para la reacción de Wittig-Horner de IXX, XXII, IIIa, IIIb, XIIIa o XIIIb está en el intervalo de -80°C a 150°C, tal como de -50°C a 150°C, de -40°C a 120°C, tal como de -30°C a 100°C, de -20°C a 80°C, tal como de -15°C a 60°C, tal como de -10°C a 50°C, tal como de -5°C a 40°C, tal como de 0°C a 35°C, tal como de 5°C a 30°C, tal como de 10°C a 30°C, tal como de 15°C a 30°C, tal como de 10°C a 25°C, tal como de 5°C a 20°C.

30 El fosfonato VII o XXIIIb se usa habitualmente en una cantidad equimolar o en exceso molar con respecto a los aldehídos, tal como un exceso del 10%, o un exceso del 30%, o un exceso del 50%, o un exceso del 65%, o un exceso del 70%, o un exceso del 80%, o un exceso del 90%, o un exceso del 100%, o un exceso del 150%, o un exceso del 200%, o un exceso del 300%.

35 La base se usa habitualmente equimolar o en exceso molar con respecto al fosfonato VII o XXIIIb, tal como un exceso del 10%, o un exceso del 30%, o un exceso del 50%, o un exceso del 65%, o un exceso del 70%, o un exceso del 80%, o un exceso del 90%, o un exceso del 100%, o un exceso del 150%, o un exceso del 200%, o un exceso del 300%, o un exceso del 350%, o un exceso del 400%, o un exceso del 425%, o un exceso del 450%, o un exceso del 500%.

Las condiciones de reacción óptimas para la reacción de Wittig-Horner, tales como los disolventes, bases, temperatura, procedimientos de tratamiento final, estequiometría, o los tiempos de reacción dependerán de los compuestos de partida, por ejemplo los grupos R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> en los aldehídos de estructura general IIIa, IIIb, VIa, VIb, XIIIa, XIIIb, XVa o XVb, y el grupo R<sub>6</sub> de los aldehídos XXII, y los fosfonatos VII y XXIIIb, por ejemplo los grupos R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>.

La estereoselectividad (selectividad trans) de la reacción puede estar controlada mediante las condiciones de la reacción y la elección del fosfonato VII y XXIIIb (grupos R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>).

La oxidación de los compuestos de estructura general XXIa, en los que R<sub>5</sub> es hidrógeno y R<sub>6</sub> es hidrógeno o preferentemente un grupo protector de hidroxilo, tal como *tert*-butildimetilsililo, a un compuesto de estructura general XXII puede realizarse, por ejemplo, con dicromato de piridinio (PDC), reactivo de Dess-Martin, clorocromato de piridinio (PCC), *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO), tal como *N*-óxido de *N*-metilmorfolina sobre sílice, perrutenato de tetrapropilamonio, por ejemplo en diclorometano.

El reactivo de Wittig XXIIIa puede prepararse de acuerdo con los métodos descritos en los documentos Chemical Reviews, 1995, Vol. 95, No. 6 y J. Org. Chem. 2002, 67, 1580-1887. El reactivo de Wittig Horner XXIIIb puede prepararse, por ejemplo, a partir del compuesto 6 descrito en el documento J. Org. Chem. 2002, 67, 1580-1887, seguido de la reacción con un agente halogenante adecuado, tal como cloruro de tionilo, y reacción del halogenuro o cloruro resultante con fosfato de trietilo en una reacción de Michaelis Arbuzov, tal como calentando con fosfito de trietilo.

Las condiciones de acoplamiento del compuesto XXII con XXIIIa o XXIIIb también pueden encontrarse en los documentos Chemical Reviews, 1995, Vol. 95, No. 6, o J. Org. Chem. 2002, 67, 1580-1887, y referencias mencionadas en esos documentos. Una base adecuada es, por ejemplo, un derivado de litioalquilo, tal como *sec*-butil-litio o *n*-butil-litio.

La hidroxilación, tal como hidroxilación del compuesto de estructura general XIVa puede conseguirse con un agente hidroxilante adecuado, por ejemplo mediante una hidroxilación arílica mediada por selenita, tal como en las condiciones desarrolladas por Hesse, por ejemplo con dióxido de selenio (SeO<sub>2</sub>), tal como con SeO<sub>2</sub> y *N*-óxido de *N*-metilmorfolina en metanol y/o diclorometano a la temperatura de reflujo [J. Org. Chem. 1986, 51, 1637] o como se describe en el documento Tetrahedron Vol. 43, No. 20, 4609-4619, 1987 o en el documento W087/00834. El epímero hidroxilo no deseado formado durante la hidroxilación puede retirarse mediante los métodos generales de separación y cromatografía descritos en este documento.

El hidrato de calcipotriol puede obtenerse mediante cristalización de calcipotriol a partir de disolventes acuosos, tales como por ejemplo mediante métodos descritos en el documento WO 94/15912.

## EJEMPLOS

### General:

Todos los productos químicos, a no ser que se indique otra cosa eran de fuentes comerciales. Para los espectros de resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H (RMN) (300 MHz) y de <sup>13</sup>C RMN (75,6 MHz) se indican los valores de desplazamiento químico (δ) (en ppm), a no ser que se especifique otra cosa; para las soluciones de deuteriocloroformo con respecto al patrón interno tetrametilsilano (δ = 0,00) o cloroformo (δ = 7,26) o deuteriocloroformo (δ = 76,81 para <sup>13</sup>C RMN). El valor de un multiplete, definido (doblete (d), triplete (t), cuadruplete (c)) o no (m) en el punto medio aproximado se da, a no ser que se indique un intervalo. Todos los disolventes orgánicos usados eran de calidad técnica. La cromatografía se realizó en gel de sílice usando opcionalmente la técnica ultrarrápida (*flash*). Preferentemente la sílice era de Merck KGaA Alemania: LiChroprep® Si60 (15-25 μm). Se usaron mezclas apropiadas de acetato de etilo, diclorometano, metanol, hexano y éter de petróleo (40-60) o heptano se usaron como eluyentes a no ser que se indique otra cosa. Las condiciones experimentales respecto a puntos de fusión, análisis elemental, absorción UV-VIS, <sup>1</sup>H RMN, y datos de espectrometría de masas eran, a no ser que se indicara otra cosa, según lo descrito por M. J. Calverley en el documento Tetrahedron, Vol. 43, No. 20, p. 4614-15, 1987.

### Preparación 1:

#### Éster dietílico del ácido (2-ciclopropil-2-oxoetil)fosfónico

##### Compuesto VII (R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = etilo)

Ciclopropano cloruro de carbonilo (ALDRICH) (125 g) se añadió lentamente a una mezcla de cloruro de magnesio anhidro (102 g), fosfonoacetato de trietilo (219 g), y trietilamina (310 g) en tolueno (1600 ml) con agitación manteniendo la temperatura por debajo de 25°C. La mezcla se agitó durante otros 30 minutos seguidos de la adición cuidadosa de, en primer lugar, agua (950 ml), seguida de una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (250 ml) y

agua (350 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 25°C. La fase orgánica se separó, se lavó con un cloruro de sodio acuoso (400 g de NaCl en 1200 ml de agua) y a continuación se lavó con agua (1600 ml). La fase orgánica se concentró a continuación al vacío al menor volumen posible, para dar éster etílico del ácido 3-ciclopropil-2-(dietoxifosforil)-3-oxo-propiónico en forma de un aceite. Se añadió agua (40 ml) al aceite y esta mezcla se llevó a la temperatura de reflujo durante aproximadamente 3 horas. Se añadió más agua (2000 ml) a la mezcla de reacción y el compuesto del título se extrajo con cloruro de metileno. Los disolventes se retiraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite. Se descubrió que el <sup>31</sup>P RMN, y los datos de espectrometría de masas concordaban completamente con la estructura. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>):

4,16 (m, 4H), 3,21 (d, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,34 (t, 6H), 1,11 (m, 2H), 0,98 (m, 2H) ppm.

## 10 Preparación 2:

### Éster dimetílico del ácido (2-ciclopropil-2-oxoetil)fosfónico

#### Compuesto VII (R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = metilo)

Puede usarse el mismo procedimiento que en la Preparación 1, pero usando fosfonoacetato de trimetilo en lugar de fosfonoacetato de trietilo. Se descubrió que el <sup>31</sup>P RMN, y los datos de espectrometría de masas concordaban completamente con la estructura. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 3,80 (d, 6H), 3,22 (d, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,11 (m, 2H), 0,98 (m, 2H) ppm.

### Ejemplo 1:

#### 20(R),1(S),3(R)-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20-(3'-ciclopropil-3'-oxoprop-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieno

## 20 Compuesto Va (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = terc-butildimetilsililo)

Una mezcla de éster dietílico del ácido (2-ciclopropil-2-oxoetil)fosfónico (compuesto VII / R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = etilo) (46,0 g, 209 mmoles), 1(S),3(R)-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-formil-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieno (compuesto IIIa / R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = terc-butildimetilsililo) preparado de acuerdo con el documento M. J. Calverley, Tetrahedron, Vol. 43, No. 20, págs. 4609-4619, 1987 (72,2 g, 126 mmoles), tolueno (1100 ml), agua (122 ml), bromuro de tetrabutilamonio (3,13 g), y solución de hidróxido de sodio 27,7% (128,0 g) se agitó a 30°C durante aproximadamente una hora, seguida de agitación a temperatura ambiente (15-25°C) durante una noche. Cuando se consideró que la reacción estaba completa según se comprobó mediante HPLC [Columna LiChrosorb Si 60 5 µm 250x4 mm de Merck, flujo de 1,5 ml/minuto, detección a 270 nm, hexano/acetato de etilo 100:2 (v:v)], se añadió agua (500 ml). El pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 8,5-9,5 mediante la adición de solución de ácido fosfórico (aproximadamente al 20%) manteniendo la temperatura a entre 20-25°C. La fase orgánica se separó, seguido de la adición de hexano (200 ml) y metanol (170 ml). La fase orgánica se lavó una vez con una mezcla de agua (670 ml), cloruro de sodio acuoso saturado (120 ml), e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml). Los disolventes orgánicos se retiraron al vacío y el resto se disolvió en una mezcla de metanol (500 ml) y hexano (580 ml), y la solución se lavó a continuación con agua (400 ml). Los disolventes orgánicos se retiraron de nuevo al vacío y el resto se cristalizó a partir de éter terc-butil metílico/metanol. Los cristales se retiraron por filtración, se lavaron dos veces con metanol y se secaron al vacío para dar el compuesto del título 20(R),1(S),3(R)-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20-(3'-ciclopropil-3'-oxoprop-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieno (65,2 g, 102 mmoles). Se descubrió que el punto de fusión, análisis elemental, absorción UV-VIS, y los datos de espectrometría de masas concordaban completamente con la estructura como fue descrito anteriormente por M. J. Calverley en Tetrahedron, Vol. 43, No. 20, p. 4616, 1987 para el compuesto 17. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>): 200,4, 153,4, 151,8, 142,5, 135,5, 128,1, 121,4, 116,5, 106,5, 70,0, 67,0, 56,0, 55,3, 46,0, 43,7, 40,2, 40,1, 36,4, 28,7, 27,4, 25,7, 25,6, 23,2, 22,1, 19,3, 18,5, 18,1, 17,9, 12,1, 10,7, 10,7, -5,0, -5,0, -5,1, -5,1 ppm.

### Ejemplo 1A:

#### 20(R),1(S),3(R)-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20-(3'-ciclopropil-3'-oxoprop-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieno

## 45 Compuesto Va (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = terc-butildimetilsililo)

A una solución de éster dietílico del ácido (2-ciclopropil-2-oxoetil)fosfónico (compuesto VII / R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = etilo) (1,51 g) y THF (16 ml) se añadió NaHMDS (hexametildisilazano de sodio) (3,2 ml, 2 M en THF) durante 10 minutos por debajo de -50°C y se agitó adicionalmente durante 3-4 horas, seguido de la adición de una solución de 1(S),3(R)-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-formil-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieno (compuesto IIIa / R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = terc-butildimetilsililo) (2 g) en THF (3 ml) por debajo de -50°C. La reacción se agitó adicionalmente durante 2 horas por debajo de -50°C y a continuación 2 horas a -25°C antes de que la temperatura se elevara a temperatura ambiente durante una noche. Se comprobó que la reacción se había completado mediante HPLC [Columna LiChrosorb Si 60 5 µm 250x4 mm de Merck, flujo 1,5 ml/minuto, detección a 270 nm, hexano/acetato de etilo 100:2 (v:v)].

**Ejemplo 1B:**

20(R),1(S),3(R)-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20-(3'-ciclopropil-3'-oxoprop-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieno

Compuesto Va ( $R_1, R_2 = \text{terc-butildimetilsililo}$ )

5 A una solución de éster dietílico del ácido (2-ciclopropil-2-oxoetil)fosfónico (compuesto VII /  $R_3, R_4 = \text{etilo}$ ) (1,51 g) y THF (16 ml) se le añadió NaH (265 mg) durante 3 minutos por debajo de  $-50^\circ\text{C}$  y se agitó adicionalmente durante 2-3 horas, seguido de la adición de una solución de 1(S),3(R)bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-formil-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieno (compuesto IIIa /  $R_1, R_2 = \text{terc-butildimetilsililo}$ ) (2,1 g) en THF (3 ml) por debajo de  $-50^\circ\text{C}$ . La reacción se agitó adicionalmente durante 2 horas por debajo de  $-50^\circ\text{C}$  y a continuación 3,5 horas a  $-25^\circ\text{C}$  antes de que se elevara la temperatura a temperatura ambiente durante una noche. Se comprobó que la reacción se había completado mediante HPLC [Columna LiChrosorb Si 60 5  $\mu\text{m}$  250x4 mm de Merck, flujo 1,5 ml/minuto, detección a 270 nm, hexano/acetato de etilo 100:2 (v:v)].

**Ejemplo 1C:**

20(R),1(S),3(R)-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20-(3'-ciclopropil-3'-oxoprop-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieno

15

Compuesto Va ( $R_1, R_2 = \text{terc-butildimetilsililo}$ )

20 A una solución de éster dimetílico del ácido (2-ciclopropil-2-oxoetil)fosfónico (compuesto VII /  $R_3, R_4 = \text{metilo}$ ) (1,51 g) y THF (16 ml) se le añadió NaHMDS (3,2 ml, 2 M en THF) durante 10 minutos por debajo de  $-50^\circ\text{C}$  y se agitó adicionalmente 4 horas, seguido de la adición de una solución de 1(S),3(R)-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-formil-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieno (compuesto IIIa /  $R_1, R_2 = \text{terc-butildimetilsililo}$ ) (2 g) en THF (3 ml). La reacción se agitó adicionalmente durante 2 horas por debajo de  $-50^\circ\text{C}$  y a continuación 2 horas a  $-25^\circ\text{C}$  antes de que se elevara la temperatura a temperatura ambiente durante una noche. Se comprobó que la reacción se había completado mediante HPLC [Columna LiChrosorb Si 60 5  $\mu\text{m}$  250x4 mm de Merck, flujo 1,5 ml/minuto, detección a 270 nm, hexano/acetato de etilo 100:2 (v:v)].

**Ejemplo 1D:**

20(R),1(S),3(R)-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20-(3'-ciclopropil-3'-oxoprop-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieno

25

Compuesto Va ( $R_1, R_2 = \text{terc-butildimetilsililo}$ )

30 Una mezcla de éster dimetílico del ácido (2-ciclopropil-2-oxoetil)fosfónico (compuesto VII /  $R_3, R_4 = \text{metilo}$ ) (1,08 g), 1(S),3(R)-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-formil-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieno (compuesto IIIa /  $R_1, R_2 = \text{terc-butildimetilsililo}$ ) (1,28 g), tolueno (15 ml), agua (1,2 ml), bromuro de tetrabutilamonio (49 mg), y solución de hidróxido de sodio al 27,7% (1,54 ml) se agitó a  $33^\circ\text{C}$  durante una noche. Se comprobó que la reacción se había completado mediante HPLC [Columna LiChrosorb Si 60 5  $\mu\text{m}$  250x4 mm de Merck, flujo 1,5 ml/minuto, detección a 270 nm, hexano/acetato de etilo 100:2 (v:v)].

**Preparación 3:**

1(S),3(R)-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-formil-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno.

35

Compuesto IIIb ( $R_1, R_2 = \text{terc-butildimetilsililo}$ ).

40 1(S),3(R)-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-formil-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieno (compuesto IIIa /  $R_1, R_2 = \text{terc-butildimetilsililo}$ ) puede fotoisomerizarse en tolueno usando antraceno como sensibilizador de tripletes seguido de cromatografía del producto en bruto para dar el compuesto del título.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 204,8, 148,1, 139,7, 135,4, 122,7, 118,2, 111,1, 71,9, 67,3, 55,4, 51,3, 49,6, 46,0, 45,9, 44,6, 40,1, 28,6, 26,3, 25,7, 25,6, 23,1, 22,3, 18,0, 18,0, 13,4, 12,2, -4,9, -5,0, -5,3 ppm.

**Ejemplo 2:**

20(R),1(S),3(R)-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20-(3'-ciclopropil-3'-oxoprop-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno.

45

Compuesto Vb ( $R_1, R_2 = \text{terc-butildimetilsililo}$ ).

50 Puede usarse el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, usando 1(S),3(R)-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-formil-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno (compuesto IIIb /  $R_1, R_2 = \text{terc-butildimetilsililo}$ ) como material de partida, excepto que el producto puede purificarse mediante cromatografía en lugar de cristalización para dar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,78 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 5,19 (d, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,38 (m,

1H), 4,20 (m, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,46 (dd, 1H), 2,38-1,20 (m, 16H), 1,13 (d, 3H), 1,08 (m, 2H), 0,91 (m, 2H), 0,89 (s, 18H), 0,59 (s, 3H), 0,07 (m, 12H) ppm.

**Preparación 4:**

1(S),3(R)-dihidroxi-20(S)-formil-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno IIIb (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = hidrógeno).

5 1(S),3(R)-bis(*terc*-butildimetilsililo)-20(S)-formil-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno (compuesto IIIb / R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = *terc*-butildimetilsililo) de la Preparación 3 puede desprotegerse con ácido fluorhídrico acuoso (40%) para dar el compuesto del título IIIb (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = hidrógeno). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 9,58 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,04 (d, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,60 (dd, 2H), 2,44-2,26 (m, 2H), 2,10-1,30 (m, 14H), 1,14 (d, 3H), 0,60 (s, 3H) ppm.

10 **Ejemplo 4:**

1(S),3(R)-dihidroxi-20(R)-(3'-ciclopropil-3'-oxoprop-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno

Compuesto Vb (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = hidrógeno)

15 Puede usarse el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, usando 1(S),3(R)-dihidroxi-20(S)-formil-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno (compuesto IIIb / R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = hidrógeno) a partir de la Preparación IV como material de partida, excepto que el producto puede purificarse mediante cromatografía en lugar de cristalización para dar el compuesto del título. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>): 200,8, 152,1, 147,7, 142,2, 133,5, 128,3, 124,7, 117,4, 111,8, 70,7, 66,8, 56,1, 55,5, 46,1, 45,2, 42,8, 40,3, 40,2, 29,0, 27,4, 23,5, 22,3, 19,5, 18,7, 12,3, 11,0 ppm.

**Preparación 5:**

1(S),3(R)-bis(trimetilsililo)-20(S)-formil-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno.

20 Compuesto IIIb (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = trimetilsililo).

25 1(S),3(R)-dihidroxi-20(S)-formil-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno (compuesto IIIb / R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = hidrógeno) a partir de la Preparación 4 puede hacerse reaccionar con cloruro de trimetilsililo en presencia de trietilamina en diclorometano. El producto en bruto obtenido puede purificarse mediante cromatografía para dar el compuesto del título puro. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>): 204,7, 147,8, 140,1, 135,2, 122,9, 118,1, 111,4, 71,4, 67,0, 55,4, 51,3, 49,5, 46,0, 45,7, 44,6, 40,1, 28,7, 26,3, 23,2, 22,3, 13,4, 12,2, 0,0, -0,1 ppm.

**Preparación 6:**

1(S)-*terc*-butildimetilsililo-3(R)-hidroxi-20(S)-formil-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieno

IIIa (R<sub>1</sub> = hidrógeno, R<sub>2</sub> = *terc*-butildimetilsililo), y 1(S)-hidroxi-3(R)-*terc*-butildimetilsililo-20(S)-formil-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieno

30 IIIa (R<sub>1</sub> = *terc*-butildimetilsililo, R<sub>2</sub> = hidrógeno).

35 1(S),3(R)-bis(*terc*-butildimetilsililo)-20(S)-formil-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieno (compuesto IIIa / R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = *terc*-butildimetilsililo) puede desprotegerse parcialmente con fluoruro de tetrabutilamonio para dar una mezcla de los compuestos del título y el derivado no protegido IIIa (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = hidrógeno). Los compuestos de la mezcla pueden separarse mediante cromatografía en columna para dar fracciones puras de los compuestos del título IIIa (R<sub>1</sub> = hidrógeno, R<sub>2</sub> = *terc*-butildimetilsililo), <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 9,59 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,48 (t, 1H), 4,24 (m, 1H), 2,88 (dd, 1H), 2,62 (dd, 1H), 2,50-2,30 (m, 2H), 2,11-1,30 (m, 14H), 1,13 (d, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,60 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,04 (s, 3H) ppm; y IIIa (R<sub>1</sub> = *terc*-butildimetilsililo, R<sub>2</sub> = hidrógeno), <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 9,59 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 2,87 (dd, 1H), 2,52 (dd, 1H), 2,45-2,30 (m, 2H), 2,12-1,31 (m, 14H), 1,13 (d, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,59 (s, 3H), 0,06 (s, 6H) ppm.

40 **Ejemplo 5:**

1(S)-*terc*-butildimetilsilil-3(R)-hidroxi-20(R)-(3'-ciclopropil-3'-oxoprop-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieno

Compuesto Va (R<sub>1</sub> = hidrógeno, R<sub>2</sub> = *terc*-butildimetilsililo)

45 Puede usarse el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, usando 1(S)-*terc*-butildimetilsilil-3(R)-hidroxi-20(S)-formil-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieno (compuesto IIIa / R<sub>1</sub> = hidrógeno, R<sub>2</sub> = *terc*-butildimetilsililo) a partir de la Preparación 6 como material de partida, excepto que el producto puede purificarse mediante cromatografía en lugar de cristalización, dio el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 6,75 (dd, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,47 (t, 1H), 4,22 (m, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,62 (dd, 1H), 2,43 (dd, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,15-1,15 (m, 15H), 1,11 (d, 3H), 1,06 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,86 (m, 2H), 0,59 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,04 (s, 3H)

ppm.

**Ejemplo 6:**

1(S)-hidroxi-3(R)-*terc*-butildimetilsilil-20(R)-(3'-ciclopropil-3'-oxoprop-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieno

5 Compuesto Va ( $R_1 = \textit{terc}$ -butildimetilsililo,  $R_2 = \text{hidrógeno}$ )

Puede usarse el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, usando 1(S)-hidroxi-3(R)-*terc*-butildimetilsilil-20(S)-formil-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieno (compuesto IIIa /  $R_1 = \textit{terc}$ -butildimetilsililo,  $R_2 = \text{hidrógeno}$ ) a partir de la Preparación 6 como material de partida, excepto que el producto puede purificarse mediante cromatografía en lugar de cristalización, dio el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,76 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 2,86 (dd, 1H), 2,52 (dd, 1H), 2,45-1,20 (m, 17H), 1,12 (d, 3H), 1,07 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,59 (s, 3H), 0,06 (s, 6H) ppm.

**Ejemplo 7:**

Aductos de  $\text{SO}_2$  de 20(R),1(S),3(R)-bis(*terc*-butildimetilsililoxi)-20-(3'-ciclopropil-3'-oxoprop-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieno

15 Compuesto VIIIa y VIIIb ( $R_1, R_2 = \textit{terc}$ -butildimetilsililo)

Una mezcla de éster dietílico del ácido (2-ciclopropil-2-oxoetil)fosfónico (compuesto VII  $R_3, R_4 = \text{etilo}$ ) (30 g), aductos de  $\text{SO}_2$  de 1(S),3(R)-bis(*terc*-butildimetilsililoxi)-20(S)-formil-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieno (compuestos VIa y VIb /  $R_1, R_2 = \textit{terc}$ -butildimetilsililo) (34,8 g) (compuestos 14a y 14b descritos en el documento M. J. Calverley, Tetrahedron, Vol. 43, No. 20, págs. 4609-4619, 1987), tolueno (350 ml), agua (35 ml), bromuro de tetrabutilamonio (1,01 g), y solución de hidróxido de sodio al 27,7% (35 ml) se agitó a 33°C durante aproximadamente 1,5 horas. Cuando se consideró que la reacción estaba completa según se comprobó mediante HPLC [Columna LiChrosorb Si 60 5  $\mu\text{m}$  250x4 mm de Merck, flujo 1,5 ml/minuto, detección con MS, hexano/acetato de etilo 100:2 (v:v)], se añadió agua (160 ml). El pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 8,5-9,5 mediante la adición de solución de ácido fosfórico (aproximadamente al 20%) manteniendo la temperatura a entre 20-25°C. La fase orgánica se separó, seguido de la adición de MTBE (90 ml), agua (600 ml), cloruro de sodio acuoso saturado (60 ml), e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml). La fase de tolueno se separó y el disolvente se retiró al vacío sin calentar (preferentemente por debajo de 30°C) para dar los dos aductos de  $\text{SO}_2$  epiméricos VIIIa y VIIIb /  $R_1, R_2 = \textit{terc}$ -butildimetilsililo en forma de una mezcla sólida que contiene de forma predominante VIIIa según se comprobó mediante TLC. Los dos aductos de  $\text{SO}_2$  epiméricos VIIIa y VIIIb podían separarse mediante cromatografía. VIIIa cristalino podía obtenerse adicionalmente mediante trituración de la mezcla sólida con metanol.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) VIIIa/  $R_1, R_2 = \textit{terc}$ -butildimetilsililo = 6,73 (dd, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,58 (d, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,2-1,2 (m, 16H), 1,11 (d, 3H), 1,05 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,68 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,02 (s, 3H) ppm.

**Ejemplo 8:**

35 Aductos de  $\text{SO}_2$  de 2R(R),3(R)-(*terc*-butildimetilsililoxi)-20-(3'-ciclopropil-3'-oxoprop-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieno

Compuesto XVIa y XVIb ( $R_1 = \textit{terc}$ -butildimetilsililo)

El mismo procedimiento que en el Ejemplo 7 usando aductos de  $\text{SO}_2$  de 3(R)-(*terc*-butildimetilsililoxi)-20(S)-formil-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieno (mezcla de los dos aductos de  $\text{SO}_2$  epiméricos XVa y compuesto XVb) como material de partida dando los dos aductos de  $\text{SO}_2$  epiméricos XVIa y XVIb /  $R_1 = \textit{terc}$ -butildimetilsililo en forma de una mezcla sólida que contiene de forma predominante XVIa según se comprobó mediante TLC. Los dos aductos de  $\text{SO}_2$  epiméricos XVIa y XVIb podían separarse mediante cromatografía. El XVIa cristalino podía obtenerse adicionalmente mediante trituración de la mezcla sólida con metanol.  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) (mezcla de los dos aductos de  $\text{SO}_2$  epiméricos XVIa y XVIb /  $R_1 = \textit{terc}$ -butildimetilsililo) 200,3, 151,6, 151,4, 149,8, 149,2, 130,5, 130,1, 128,3, 128,1, 126,6, 126,3, 110,5, 110,0, 67,4, 66,7, 66,6, 66,3, 58,0, 57,9, 55,8, 55,6, 55,3, 55,2, 46,3, 45,5, 39,9, 39,7, 34,4, 34,1, 33,9, 31,4, 30,8, 30,5, 29,6, 29,1, 27,3, 27,1, 26,7, 25,6, 25,1, 24,4, 24,1, 23,6, 23,2, 22,4, 21,9, 21,9, 19,4, 19,3, 18,6, 18,4, 17,9, 17,9, 13,9, 12,2, 11,9, 10,8, -5,0 ppm.

**Ejemplo 9:**

20(R),3(R)-(*terc*-butildimetilsililoxi)-20-(3'-ciclopropil-3'-oxoprop-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieno

50 Compuesto XIVa ( $R_1 = \textit{terc}$ -butildimetilsililo)

Una mezcla de ETH655 éster dietílico del ácido (2-ciclopropil-2-oxoetil)fosfónico (compuesto VII /  $R_3, R_4 = \text{etilo}$ ) (22,4 g), 3(R)-(*terc*-butildimetilsililoxi)-20(S)-formil-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieno (compuesto XIIIa /  $R_1 = \textit{terc}$ -

butildimetilsililo) (27 g) preparada de acuerdo con el documento M. J. Calverley, Tetrahedron, Vol. 43, No. 20, págs. 4609-4619, 1987, tolueno (328 ml), agua (35 ml), bromuro de tetrabutilamonio (0,93 g), y solución de hidróxido de sodio al 27,7% (38 g) se agitó a 33°C durante aproximadamente 1 hora. Cuando se consideró que la reacción estaba completa según se comprobó mediante HPLC [Columna LiChrosorb Si 60 5 µm 250x4 mm de Merck, flujo 1,5 ml/minuto, detección a 270 nm, hexano/acetato de etilo 100:2 (v:v) ], se añadió agua (150 ml). El pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 7,8 mediante la adición de solución de ácido fosfórico (aproximadamente al 20%) manteniendo la temperatura a entre 20-25°C. La fase orgánica se separó, seguido de la adición de agua (2000 ml), cloruro de sodio acuoso saturado (36 ml), e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (6 ml). Los disolventes orgánicos se retiraron al vacío. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) (compuesto XIVa / R<sub>1</sub>= *terc*-butildimetilsililo): 200,3, 151,8, 149,8, 142,8, 136,4, 128,1, 119,7, 116,1, 107,4, 69,2, 56,1, 55,3, 45,9, 40,2, 40,0, 37,3, 35,0, 30,9, 28,7, 27,3, 25,7, 23,2, 22,0, 19,3, 18,5, 18,0, 12,2, 10,7, -4,9 ppm.

#### **Ejemplo 10:**

##### 1-Ciclopropil-4-(4-trietilsilaniloxi-7a-metil-octahidro-inden-1-il)-pent-2-en-1-ona

##### Compuesto XX (R<sub>5</sub> = trietilsililo)

2-(7a-Metil-4-trietilsilaniloxi-octahidro-inden-1-il)-propionaldehído IX (R<sub>5</sub> = trietilsililo), que se sintetizó como se describe en el documento Eur. J. Org. Chem. 2003, págs. 3889-3895, (2 g) se añadió a una mezcla de *terc*-butóxido de Li (0,6 g) y éster dietílico del ácido (2-ciclopropil-2-oxoetil)fosfónico (compuesto VII / R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = etilo) (1,62 g) en THF (50 ml) a -50°C. Después de que se completó la reacción, la reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con hexano (100 ml). La fase orgánica se filtró a través de gel de sílice y se concentró al vacío para dar el compuesto XX (R<sub>5</sub> = trietilsililo) en forma de un aceite transparente (2 g). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 6,74 (dd, 1H), 6,12 (d, 1H), 4,03 (m, 1H), 2,40-0,80 (m, 21H), 1,06 (d, 3H), 0,94 (t, 9H), 0,54 (c, 6H) ppm.

##### Preparación 7:

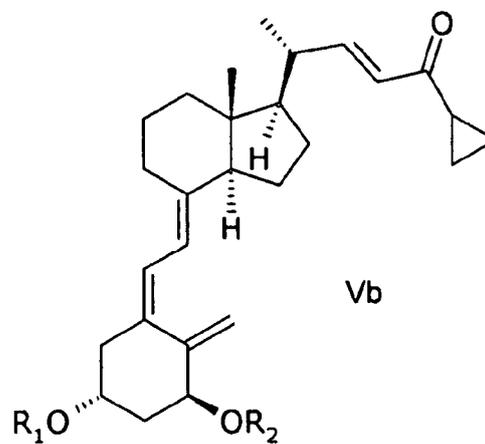
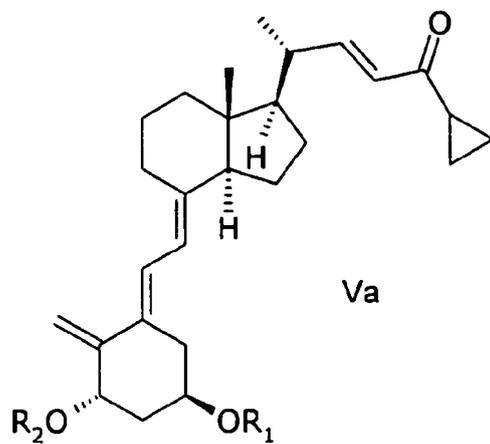
##### 1-Ciclopropil-4-(4-trietilsilaniloxi-7a-metil-octahidro-inden-1-il)-pent-2-en-1-(S)-ol

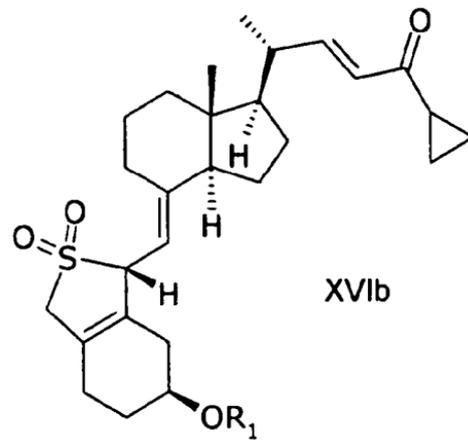
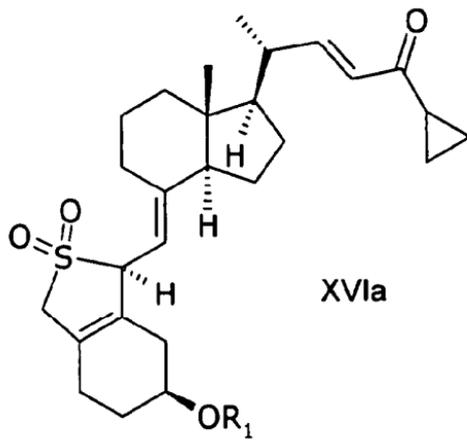
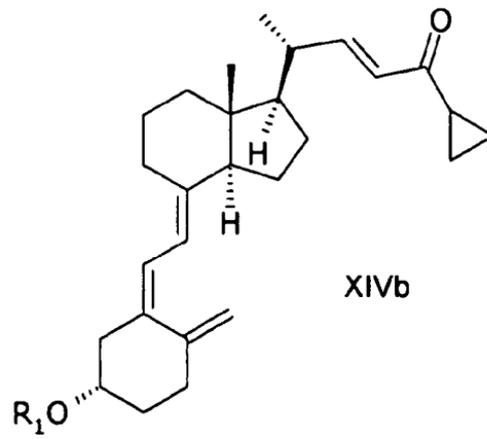
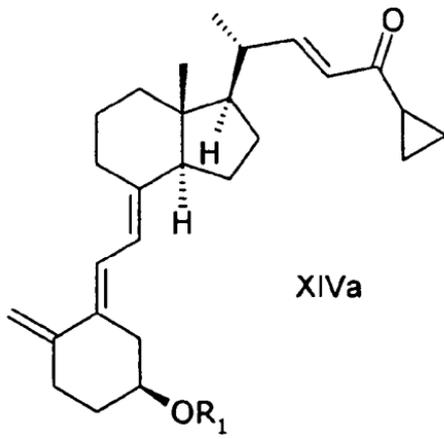
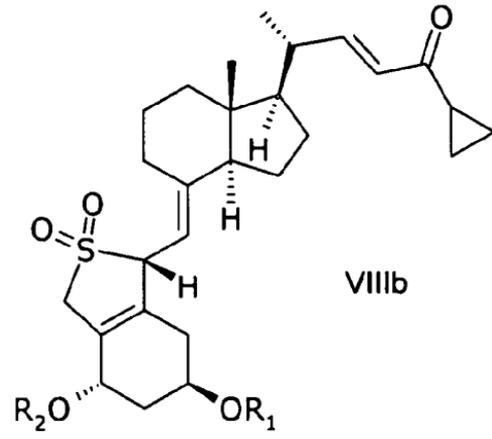
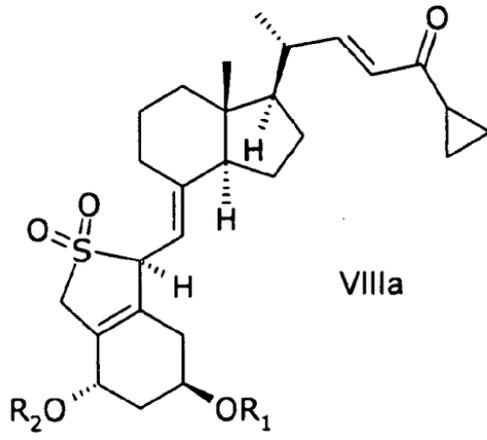
##### Compuesto XXIa (R<sub>5</sub> = trietilsililo)

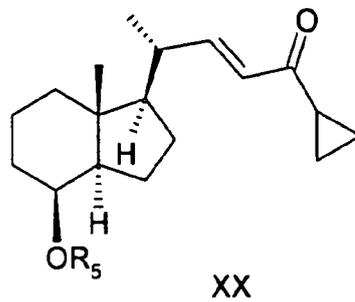
(1S,2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol (6,33 g, 0,87 eq.) se mezcló con MTBE (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 15-25°C seguido de la adición de N,N-dietilnilina-borano (16,0 ml, 1,85 eq.) a esa temperatura. La mezcla se agitó hasta que no podía observarse más evolución de hidrógeno. 1-Ciclopropil-4-(4-trietilsilaniloxi-7a-metil-octahidro-inden-1-il)-pent-2-en-1-ona (compuesto XX / R<sub>5</sub> = trietilsililo) del Ejemplo 10 (19,0 g) se disolvió en MTBE (80 ml) a temperatura ambiente y a continuación se añadió gota a gota a dicha mezcla a 15-25°C durante 2 horas. La mezcla se agitó durante aproximadamente 10 minutos después de la completa adición y a continuación se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con hexano (200 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con ácido clorhídrico 1 M (4 x 120 ml) a 0-10°C, seguido de lavado con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (100 ml) y agua (50 ml) dando la mezcla del compuesto XXIa y XXIb (R<sub>5</sub> = trietilsililo) en una proporción molar de 87:13 según se comprobó mediante análisis de HPLC. {Columna LiChrosorb Si 60 5 µm 250x4 mm de Merck flujo 1 ml/minuto, detección por MS, hexano/acetato de etilo 90:10 (v:v): Tiempo de Retención de XXIa = aproximadamente 9,9 minutos, Tiempo de Retención de XXIb = aproximadamente 8,4 minutos}. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) XXIa / R<sub>5</sub> = trietilsililo: 138,0, 128,3, 76,6, 69,1, 56,2, 41,9, 40,5, 39,0, 34,4, 30,1, 27,4, 22,8, 20,0, 17,5, 17,3, 13,5, 6,7, 4,7, ppm; XXIb / R<sub>5</sub> = trietilsililo: 138,2, 128,4, 77,1, 69,2, 56,1, 53,0, 41,9, 40,5, 39,1, 34,4, 27,5, 22,8, 20,0, 17,5, 17,4, 13,5, 6,7, 4,8 ppm.

## REIVINDICACIONES

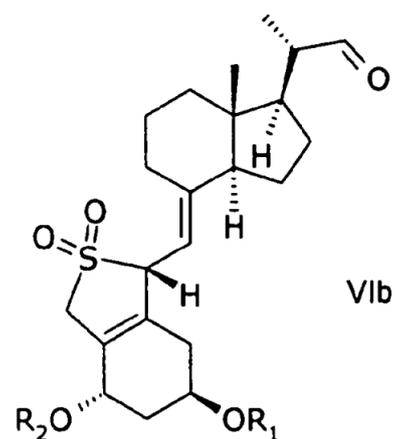
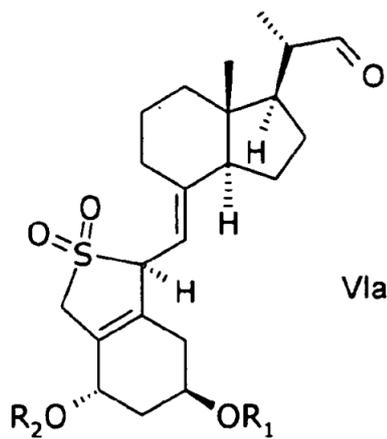
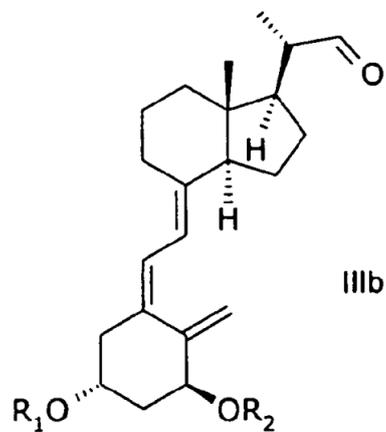
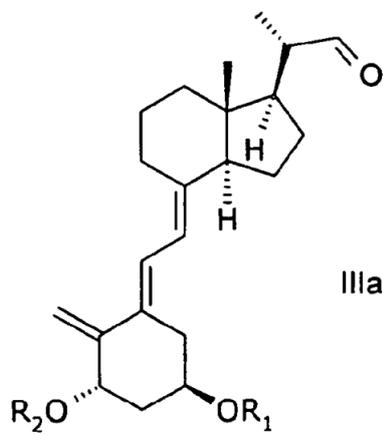
1. Un método de preparación de un compuesto de estructura general Va, Vb, VIIIa, VIIIb, XIVa, XIVb, XVIa, XVIIb o XX respectivamente,

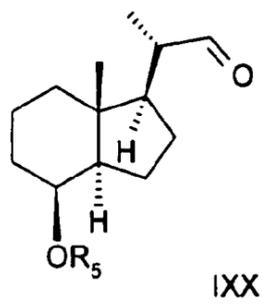
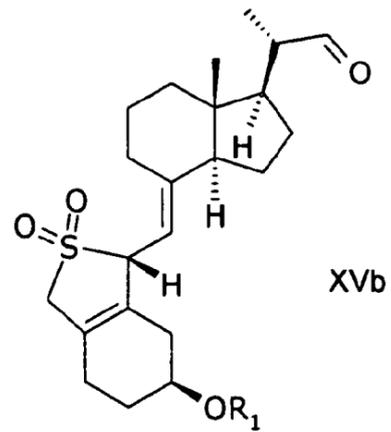
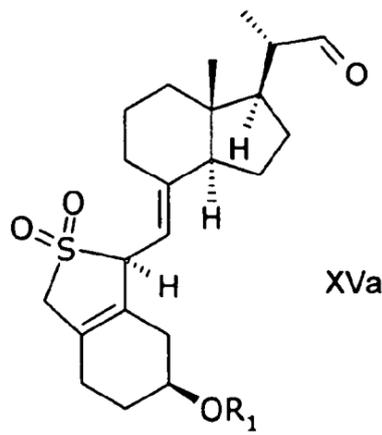
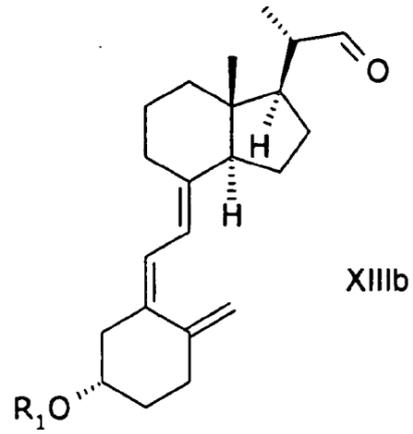
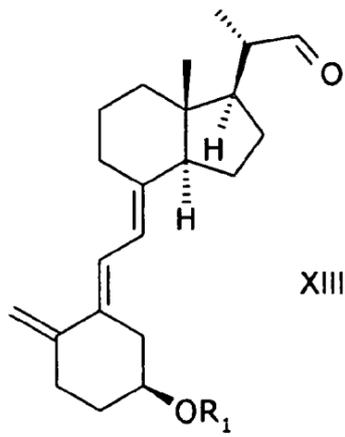




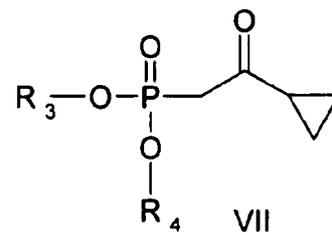


en la que  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, y en la que  $R_5$  representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; comprendiendo el método hacer reaccionar a un compuesto de estructura general IIIa, IIIb, VIa, VIb, XIIIa, XIIIb, XVa, o XVb o IXX respectivamente,



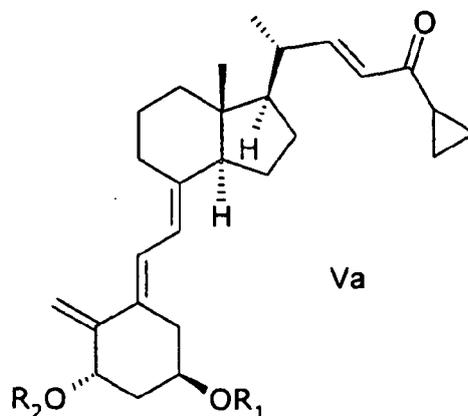


en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_5$  son como se han definido anteriormente; con un fosfonato de estructura general VII,

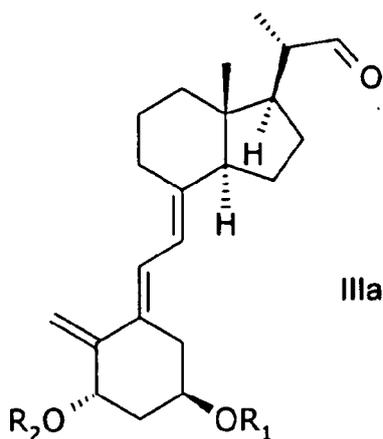


- en la que  $R_3$  y  $R_4$  son iguales o diferentes y representan alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, aralquilo, aralqueno, aralquino o arilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, aralquilo, aralqueno, aralquino, arilo, oxo, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, halógeno, alcoxi, carboxi, sulfo o hidroxilo,
- 5 en presencia de una base;
- en el que el término "alquilo" representa un grupo alquilo lineal o ramificado, que puede ser cíclico o acíclico, que tiene de uno a veinte átomos de carbono;
- 10 el término "alqueno" representa un radical hidrocarburo mono-, di-, tri-, tetra- o penta-insaturado que comprende 2-10 átomos de carbono;
- el término "alquino" representa un radical hidrocarburo que comprende 1-5 triples enlaces C-C y 2-20 átomos de carbono;
- el término "haloalquilo" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
- 15 el término "hidroxialquilo" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente sustituido con uno o más grupos hidroxilo;
- el término "alcoxi" representa un radical de la fórmula  $-OR'$ , en la que  $R'$  es alquilo como se ha indicado anteriormente;
- 20 el término "alcocarbonilo" representa un radical de la fórmula  $-C(O)-O-R'$ , en la que  $R'$  es alquilo como se ha indicado anteriormente;
- el término "alquilcarbonilo" representa un radical de la fórmula  $-O-C(O)-R'$ , en la que  $R'$  es alquilo como se ha indicado anteriormente;
- el término "cicloalquilo" representa un radical cicloalcano saturado que comprende 3-20 átomos de carbono;
- 25 el término "cicloalqueno" representa radicales hidrocarburo cíclicos no aromáticos mono-, di- tri- o tetra-insaturados, que comprenden 3-20 átomos de carbono;
- el término "arilo" representa un radical de anillos aromáticos, opcionalmente condensados que comprende 6-20 átomos de carbono;
- el término "aralquilo" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente sustituido con uno o más radicales arilo como se ha definido anteriormente;
- 30 el término "aralqueno" representa un grupo alqueno como se ha definido anteriormente sustituido con uno o más radicales arilo como se ha definido anteriormente; y
- el término "aralquino" representa un grupo alquino como se ha definido anteriormente sustituido con uno o más radicales arilo como se ha definido anteriormente.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, de preparación de un compuesto de estructura general Va,

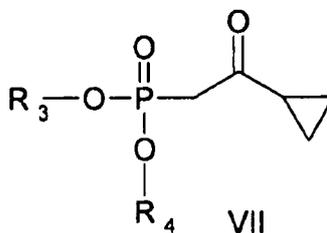


en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes y representan, cada uno, hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, comprendiendo el método hacer reaccionar a un compuesto de estructura general IIIa,



5

en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido anteriormente,  
con un fosfonato de estructura general VII,



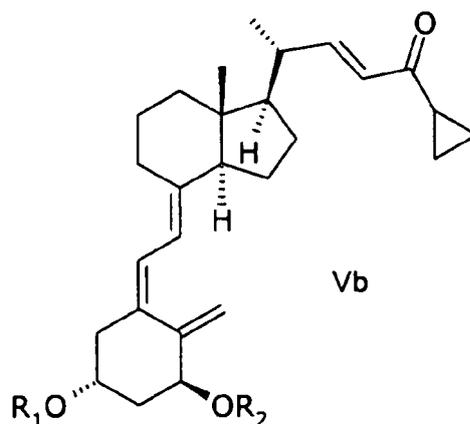
10

en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales o diferentes y representan alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, aralquilo, aralqueno, aralquino o arilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, aralquilo, aralqueno, aralquino, arilo, oxo, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, halógeno, alcoxi, carboxi, sulfo o hidroxilo,

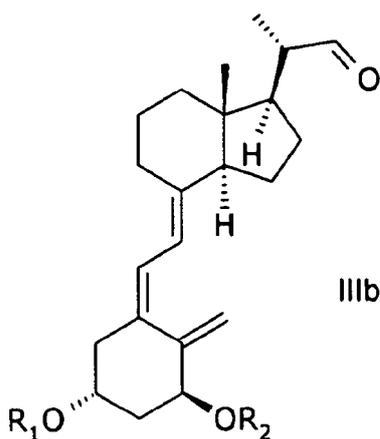
en presencia de una base.

15

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, de preparación de un compuesto de estructura general Vb,

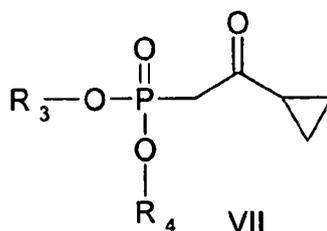


en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes y representan, cada uno, hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, comprendiendo el método hacer reaccionar a un compuesto de estructura general IIIb,



5

en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido anteriormente, con un fosfonato de estructura general VII,

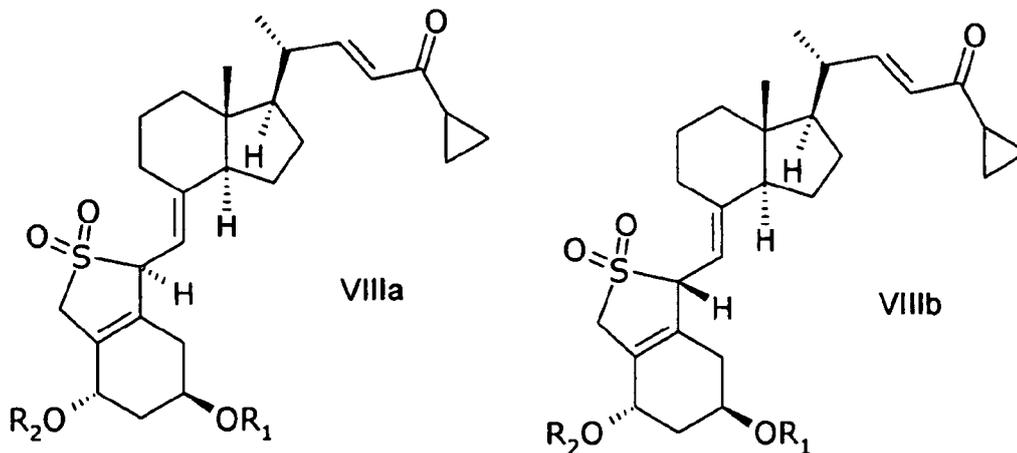


10

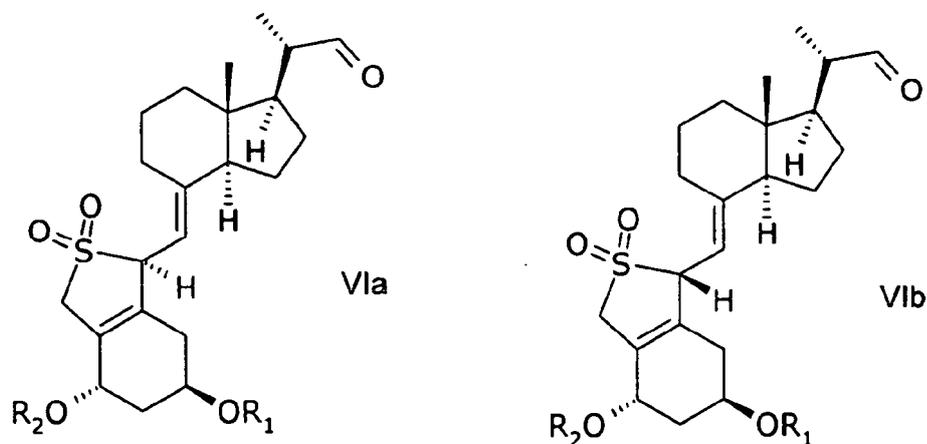
en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales o diferentes y representan alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo o arilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, arilo, oxo, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, halógeno, alcoxi, carboxi, sulfo o hidroxilo,

en presencia de una base.

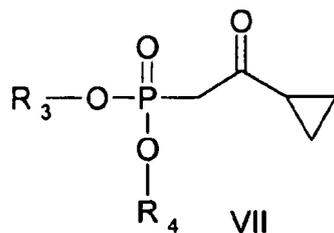
4. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, de preparación de un compuesto de estructura general VIIIa o VIIIb respectivamente,



5 en las que  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y representan, cada uno, hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, comprendiendo el método hacer reaccionar a un compuesto de estructura general VIa o VIb respectivamente,



en las que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente,  
con un fosfonato de estructura general VII,



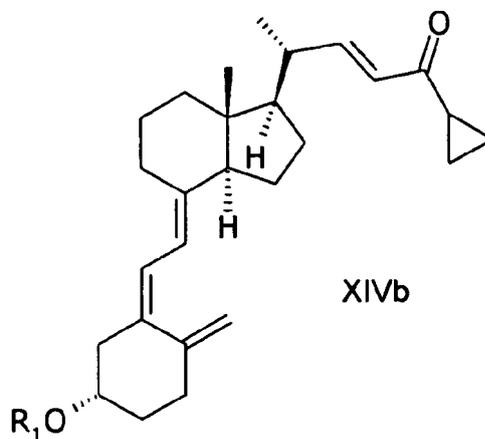
10

en la que  $R_3$  y  $R_4$  son iguales o diferentes y representan alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo o arilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

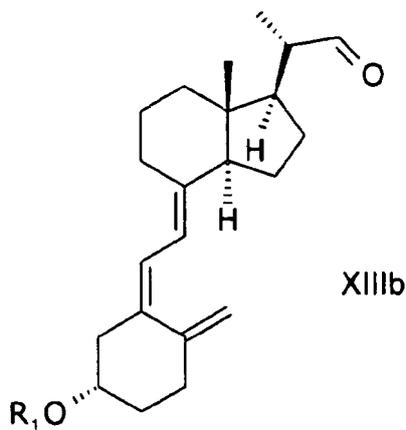


carboxi, sulfo o hidroxi,  
 en presencia de una base.

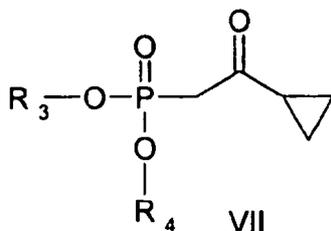
6. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, de preparación de un compuesto de estructura general XIVb,



5 en la que R<sub>1</sub> representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxi,  
 comprendiendo el método hacer reaccionar a un compuesto de estructura general XIIIb,



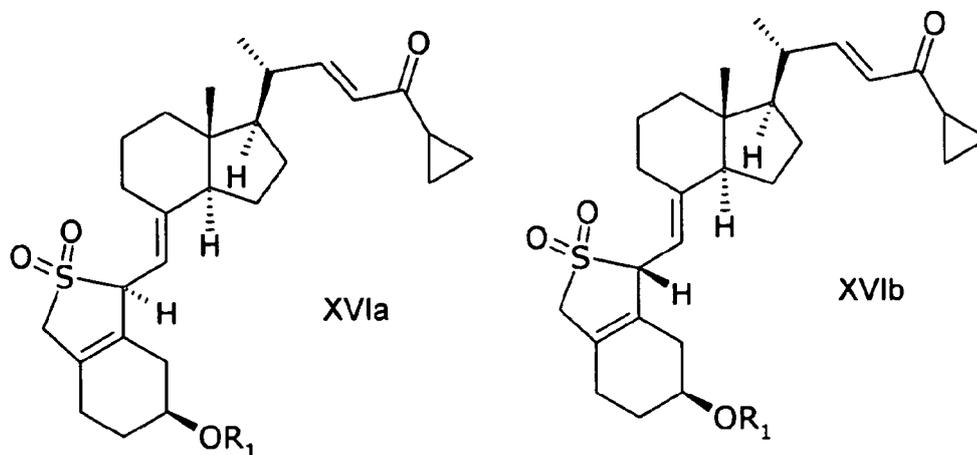
en la que R<sub>1</sub> es como se ha definido anteriormente,  
 con un fosfonato de estructura general VII,



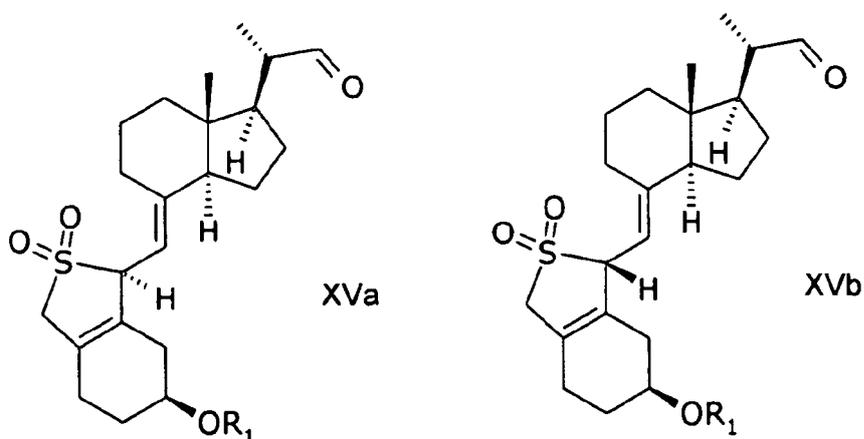
10 en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales o diferentes y representan alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo,  
 aralquilo, aralquenilo, aralquinilo o arilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  
 15 seleccionados entre el grupo constituido por alquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo,  
 alquenilo, alquinilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, arilo, oxo, alcocarbonilo, alquilcarboniloxi, halógeno, alcoxi,  
 carboxi, sulfo o hidroxi,

en presencia de una base.

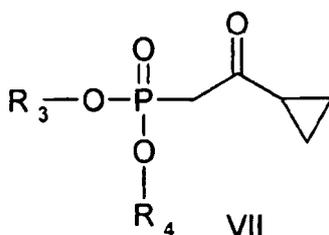
7. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, de preparación de un compuesto de estructura general XVIa o XVIb respectivamente,



5 en la que R<sub>1</sub> representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, comprendiendo el método hacer reaccionar a un compuesto de estructura general XVa o XVb respectivamente,



en las que R<sub>1</sub> es como se ha definido anteriormente, con un fosfonato de estructura general VII,

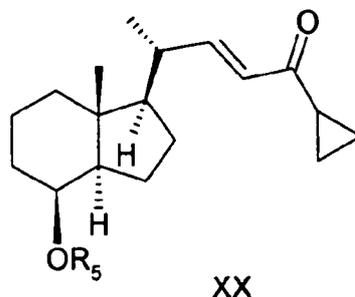


10 en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales o diferentes y representan alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, aralquilo, aralqueno, aralquino o arilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, aralqueno, aralquino, arilo, oxo, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, halógeno, alcoxi, carboxi, sulfo o hidroxilo,

15

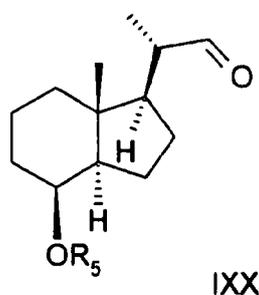
en presencia de una base.

8. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, de preparación de un compuesto de estructura general XX,



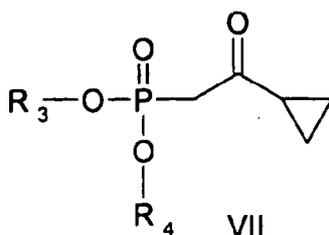
en la que R<sub>5</sub> representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo,

5 comprendiendo el método hacer reaccionar a un compuesto de estructura general IXX,



en la que R<sub>5</sub> es como se ha definido anteriormente,

con un fosfonato de estructura general VII,



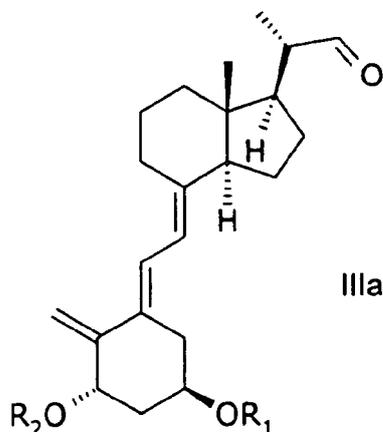
10 en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales o diferentes y representan alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo o arilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, arilo, oxo, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, halógeno, alcoxi, carboxi, sulfo o hidroxilo,

15 en presencia de una base.

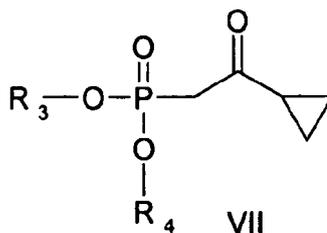
9. Un método de preparación de calcipotriol o monohidrato de calcipotriol, comprendiendo el método, el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8.

10. Un método para producir calcipotriol o monohidrato de calcipotriol de acuerdo con la reivindicación 9, comprendiendo el método las etapas de:

(i) hacer reaccionar a un compuesto de estructura general IIIa,



en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes y representan hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, con un fosfonato de estructura general VII,



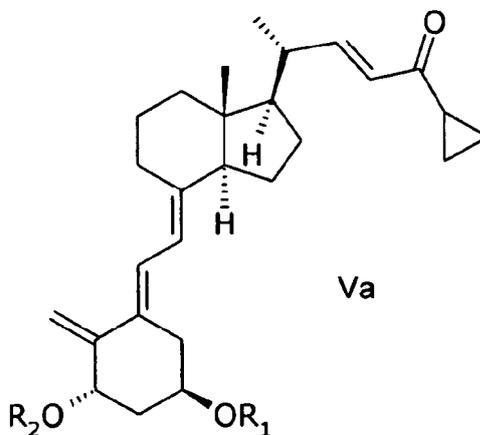
5

en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales o diferentes y representan alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, aralquilo, aralqueno, aralquino o arilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, aralquilo, aralqueno, aralquino, arilo, oxo, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, halógeno, alcoxi, carboxi, sulfo o hidroxilo,

10

en presencia de una base,

para dar un compuesto de estructura general Va,

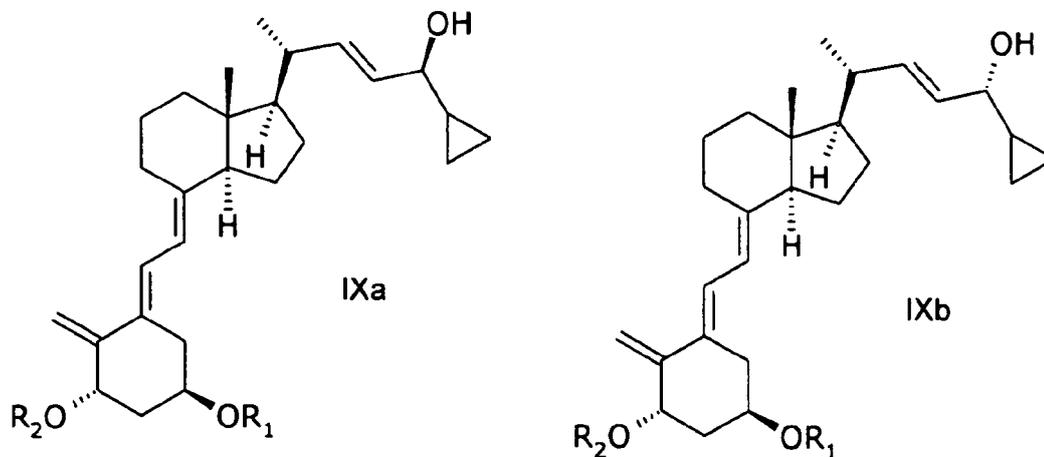


en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido anteriormente;

15

(ii) reducir el compuesto de estructura general Va con un agente reductor adecuado, para dar un compuesto de

estructura general IXa o una mezcla de compuestos de estructura general IXa y IXb,

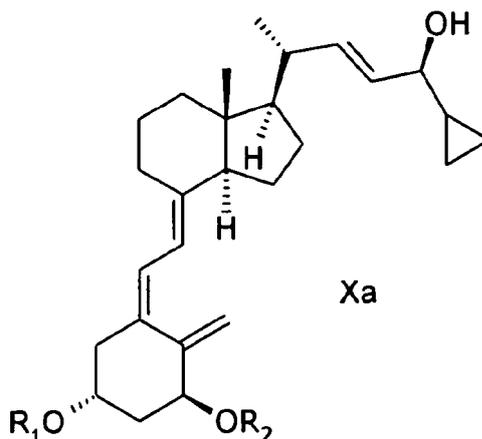


en las que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente;

5

(iii) opcionalmente separar el compuesto de estructura general IXa de la mezcla de compuestos de estructura general IXa y IXb;

(iv) fotoisomerizar el compuesto de estructura general IXa al compuesto de estructura general Xa,



en la que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente;

10

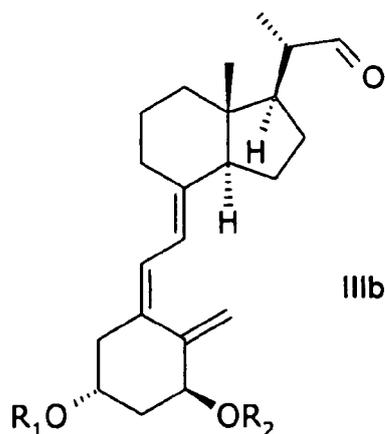
(v) cuando  $R_1$  y/o  $R_2$  no son hidrógeno, retirar el grupo o grupos protectores de hidroxilo  $R_1$  y/o  $R_2$  del compuesto de estructura general Xa para generar calcipotriol; y

(vi) opcionalmente cristalizar el calcipotriol a partir de una mezcla de un disolvente orgánico y agua para dar monohidrato de calcipotriol.

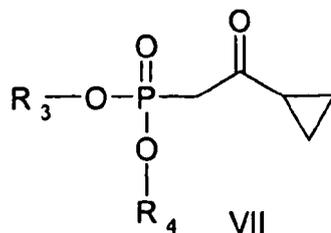
11. Un método para producir calcipotriol o monohidrato de calcipotriol de acuerdo con la reivindicación 9, comprendiendo el método las etapas de:

15

(i) hacer reaccionar a un compuesto de estructura general IIIb,



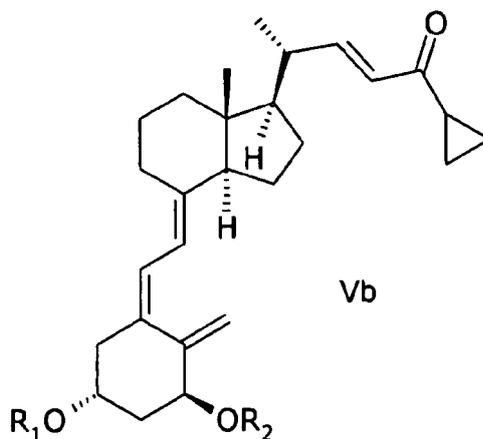
en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes y representan hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, con un fosfonato de estructura general VII,



5 en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales o diferentes y representan alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo o arilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, arilo, oxo, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, halógeno, alcoxi, carboxi, sulfo o hidroxilo,

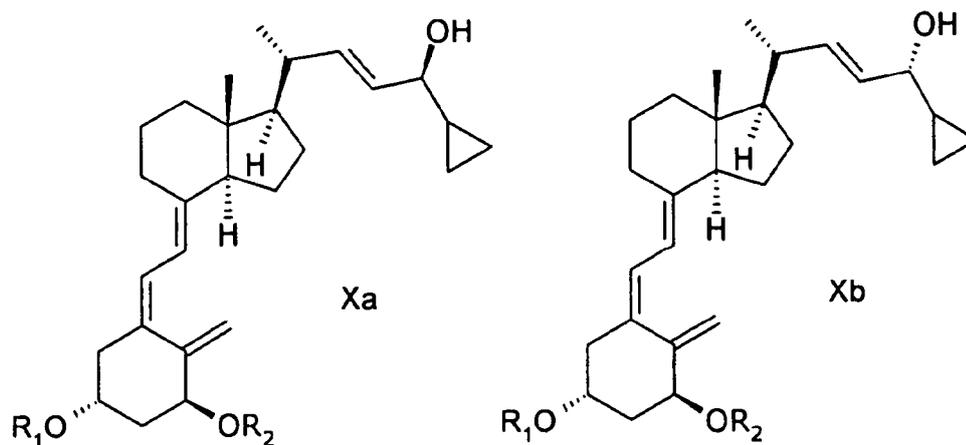
10 en presencia de una base,

para dar un compuesto de estructura general Vb,



en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido anteriormente;

15 (ii) reducir el compuesto de estructura general Vb con un agente reductor adecuado, para dar un compuesto de estructura general Xa o una mezcla de compuestos de estructura general Xa y Xb,



en las que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente;

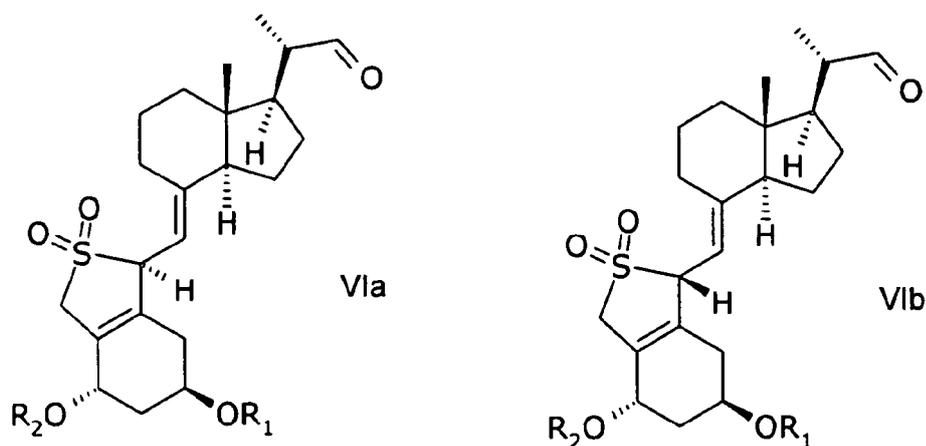
(iii) opcionalmente separar el compuesto de estructura general Xa de la mezcla de compuestos de estructura general Xa y Xb;

5 (iv) cuando  $R_1$  y/o  $R_2$  no son hidrógeno, retirar el grupo o grupos protectores de hidroxilo  $R_1$  y/o  $R_2$  del compuesto de estructura general Xa para generar calcipotriol; y

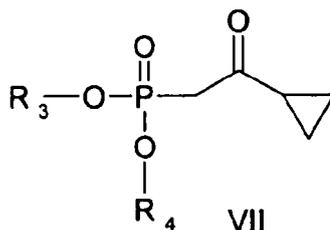
(v) opcionalmente cristalizar el calcipotriol a partir de una mezcla de un disolvente orgánico y agua para dar monohidrato de calcipotriol.

10 12. Un método para producir calcipotriol o monohidrato de calcipotriol de acuerdo con la reivindicación 9, comprendiendo el método las etapas de:

(i) hacer reaccionar a un compuesto de estructura general VIa y/o VIb,



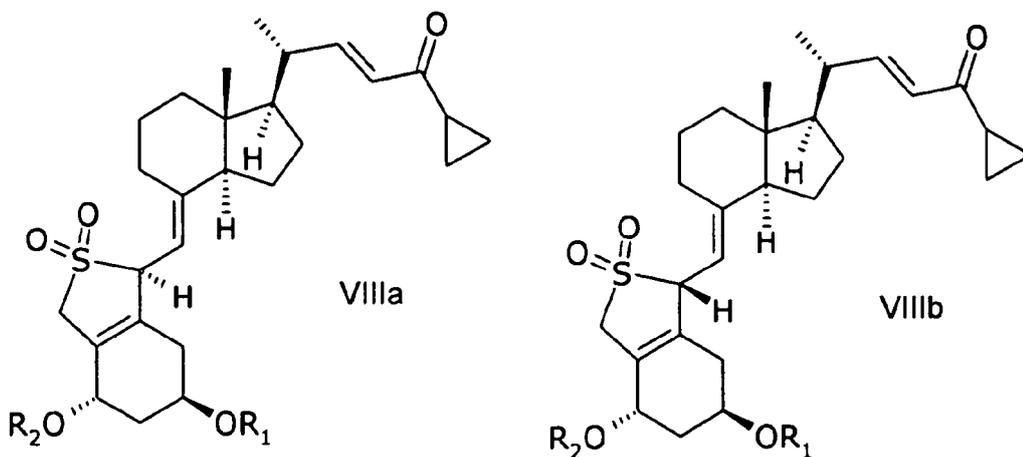
en la que  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, con un fosfonato de estructura general VII,



5 en la que  $R_3$  y  $R_4$  son iguales o diferentes y representan alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, aralquilo, aralqueno, aralquino o arilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, aralquilo, aralqueno, aralquino, arilo, oxo, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, halógeno, alcoxi, carboxi, sulfo o hidroxilo,

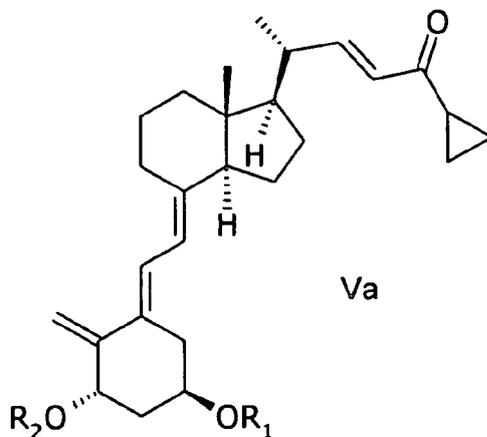
en presencia de una base,

para dar un compuesto de estructura general VIIIa y/o VIIIb,



10 en la que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente;

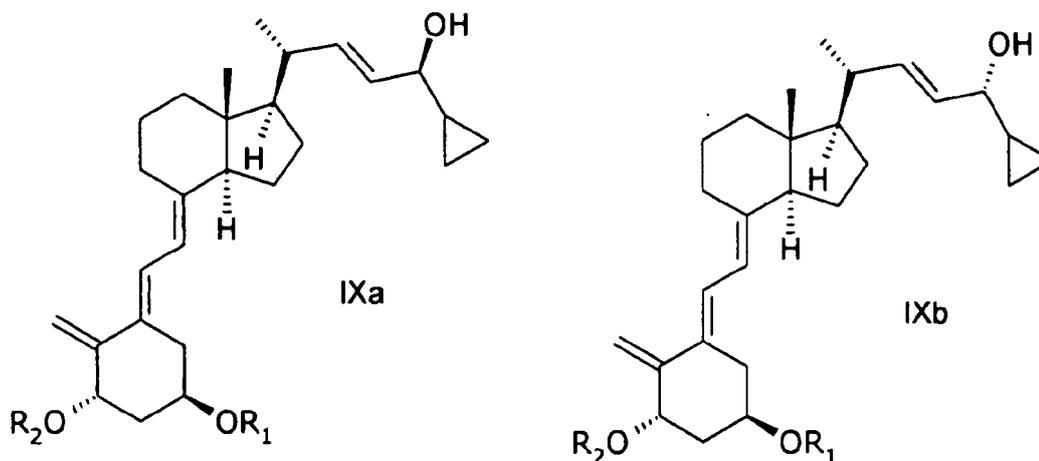
(ii) calentar los compuestos de estructura general VIIIa y/o VIIIb por encima de  $60^\circ\text{C}$  en presencia de una base, para dar un compuesto de estructura general Va,



en la que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente;

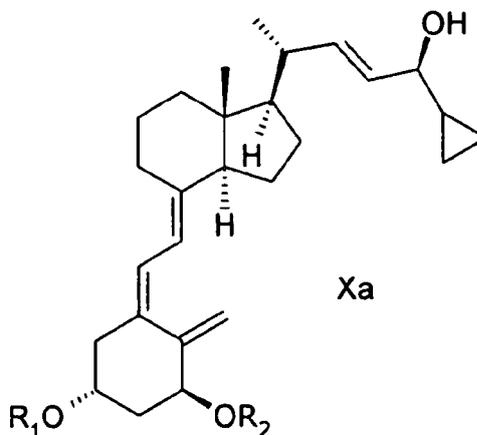
15 (iii) reducir el compuesto de estructura general Va con un agente reductor adecuado, para dar un compuesto de

estructura general IXa o una mezcla de compuestos de estructura general IXa y IXb,



en las que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente;

- 5 (iv) opcionalmente separar el compuesto de estructura general IXa de la mezcla de compuestos de estructura general IXa y IXb;
- (v) fotoisomerizar el compuesto de estructura general IXa al compuesto de estructura general Xa,



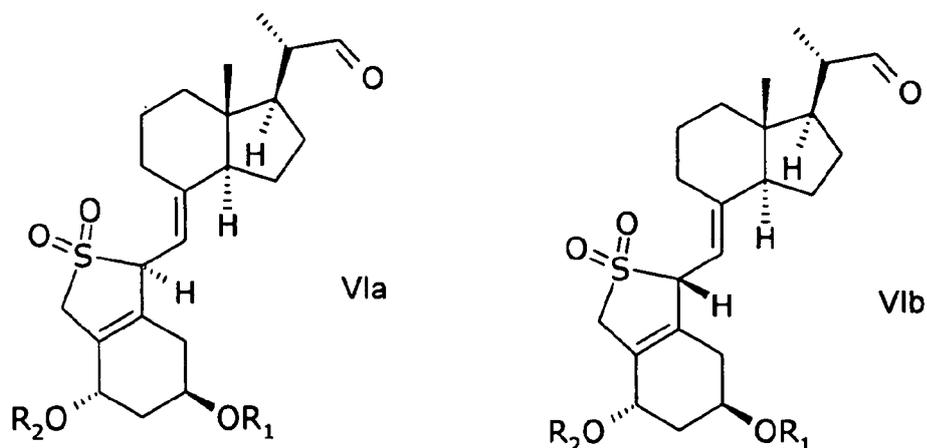
en la que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente;

- 10 (vi) cuando  $R_1$  y/o  $R_2$  no son hidrógeno, retirar el grupo o grupos protectores de hidroxilo  $R_1$  y/o  $R_2$  del compuesto de estructura general Xa para generar calcipotriol; y
- (vii) opcionalmente cristalizar el calcipotriol a partir de una mezcla de un disolvente orgánico y agua para dar monohidrato de calcipotriol.

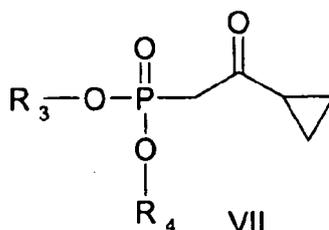
13. Un método para producir calcipotriol o monohidrato de calcipotriol de acuerdo con la reivindicación 9, comprendiendo el método las etapas de:

15

- (i) hacer reaccionar a un compuesto de estructura general VIa y/o VIb,

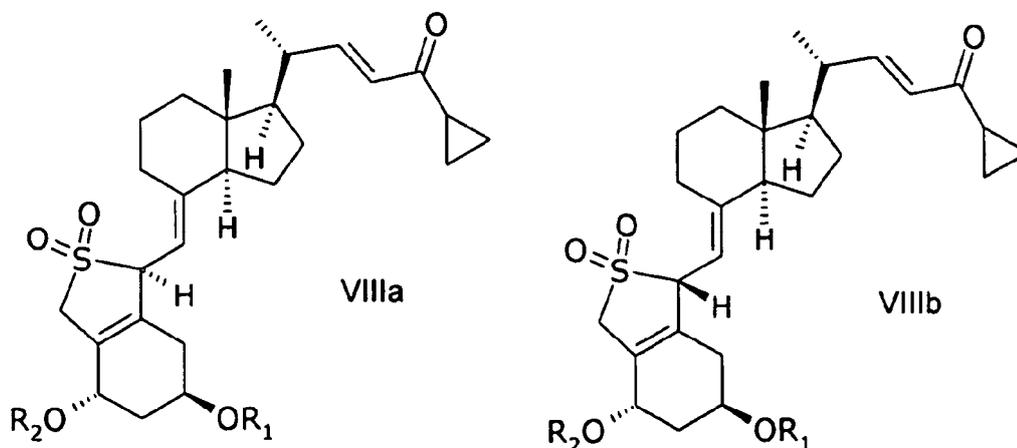


en la que  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, con un fosfonato de estructura general VII,



5 en la que  $R_3$  y  $R_4$  son iguales o diferentes y representan alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo o arilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, arilo, oxo, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, halógeno, alcoxi, carboxi, sulfo o hidroxilo,

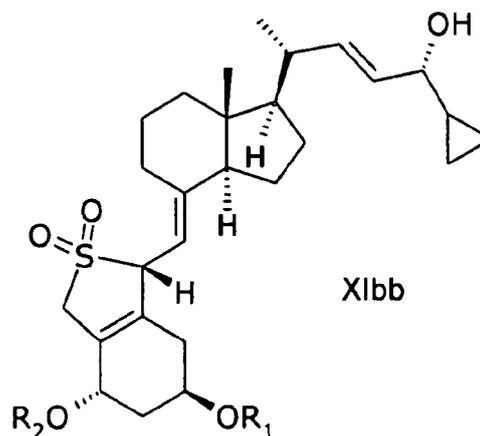
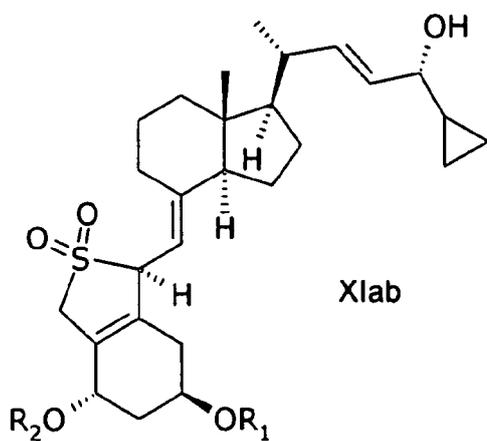
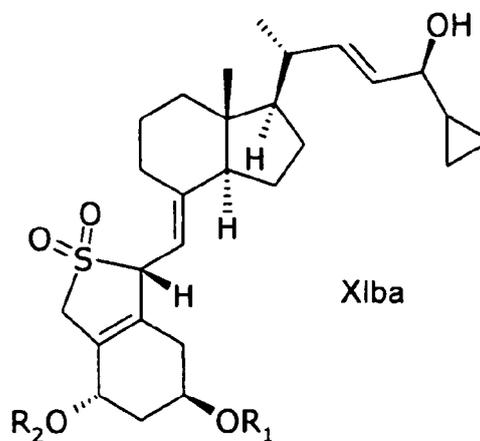
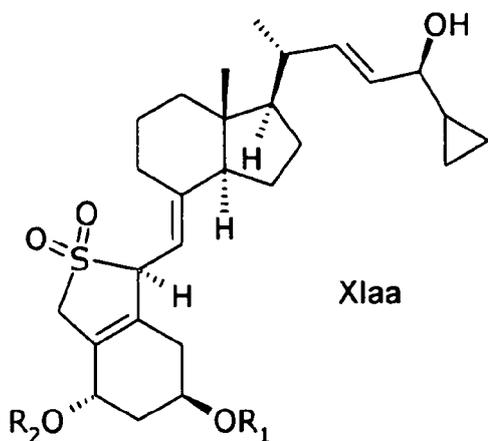
10 en presencia de una base,  
para dar un compuesto de estructura general VIIIa y/o VIIIb,



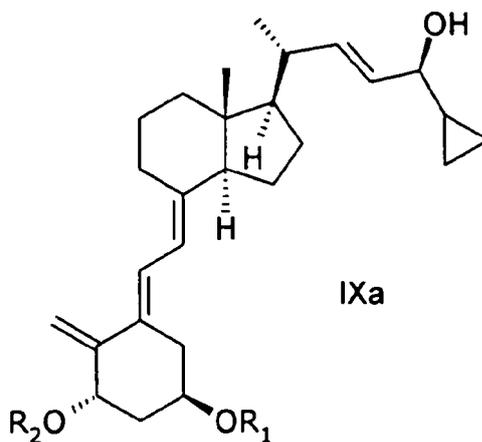
en la que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente;

15 (ii) reducir los compuestos de estructura general VIIIa y/o VIIIb, con un agente reductor adecuado en un disolvente inerte,

para dar compuestos de estructura general XIa a y/o XIb, o una mezcla de compuestos de estructura general XIa a y/o XIb a y XIb b y/o XIb b,



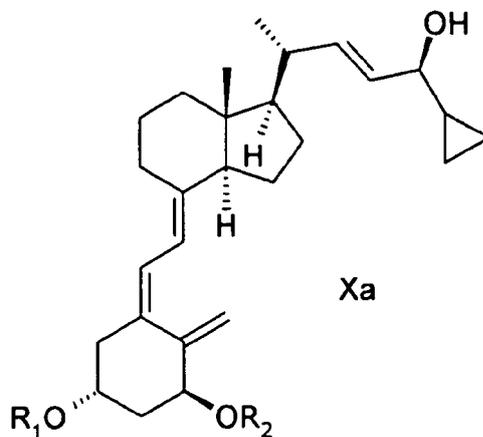
- 5 en las que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido anteriormente;
- (iii) opcionalmente separar los compuestos de estructura general XIa a y/o XIb a de la mezcla de reacción;
- (iv) calentar los compuestos de estructura general XIa a y/o XIb a por encima de 60°C en presencia de una base,
- para dar un compuesto de estructura general IXa,



en la que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente;

(v) opcionalmente separar el compuesto de estructura general IXa de la mezcla de reacción;

(vi) fotoisomerizar el compuesto de estructura general IXa al compuesto de estructura general Xa,



5 en la que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente;

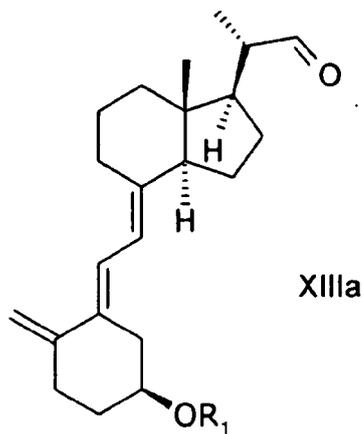
(vii) cuando  $R_1$  y/o  $R_2$  no son hidrógeno, retirar el grupo o grupos protectores de hidroxilo  $R_1$  y/o  $R_2$  del compuesto de estructura general Xa para generar calcipotriol; y

(viii) opcionalmente cristalizar el calcipotriol a partir de una mezcla de un disolvente orgánico y agua para dar monohidrato de calcipotriol;

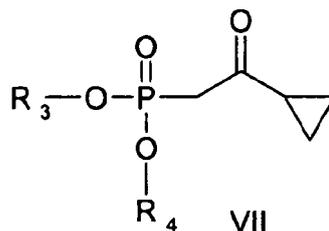
10 en el que las etapas (vi) y (vii) pueden estar en orden inverso.

14. Un método para producir calcipotriol o monohidrato de calcipotriol de acuerdo con la reivindicación 9, comprendiendo el método las etapas de:

(i) hacer reaccionar a un compuesto de estructura general XIIIa,



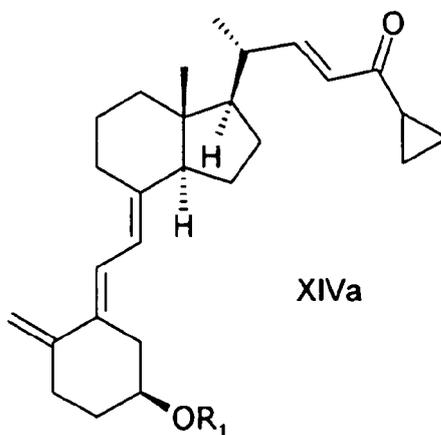
15 en la que  $R_1$  representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, con un fosfonato de estructura general VII,



5 en la que  $R_3$  y  $R_4$  son iguales o diferentes y representan alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, aralquilo, aralqueno, aralquino o arilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, aralquilo, aralqueno, aralquino, arilo, oxo, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, halógeno, alcoxi, carboxi, sulfo o hidroxilo,

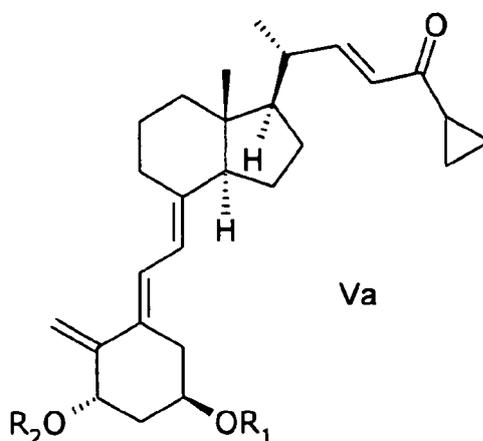
en presencia de una base,

para dar un compuesto de estructura general XIVa,



10 en la que  $R_1$  es como se ha definido anteriormente;

(ii) hidroxilar el compuesto de estructura general XIVa con un agente hidroxilante adecuado, para dar un compuesto de estructura general Va,



en la que  $R_1$  representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo y  $R_2$  es hidrógeno;

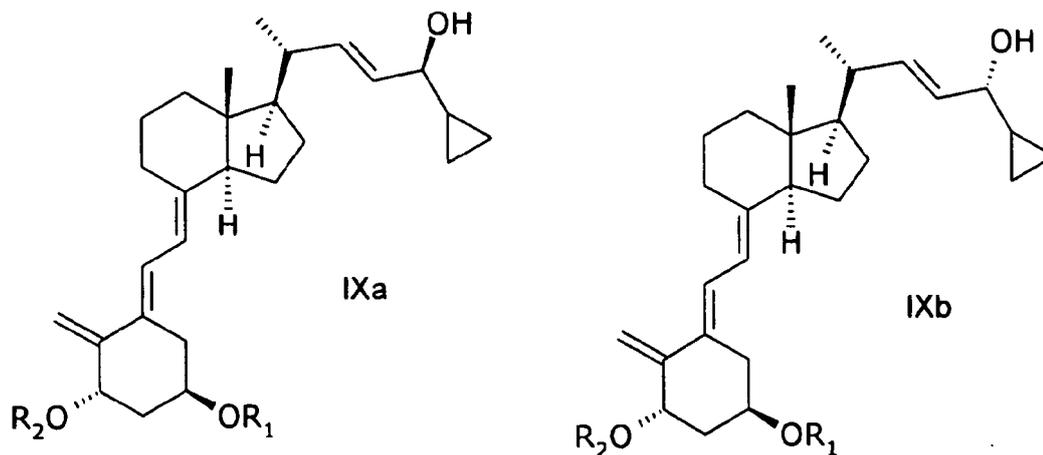
15 (iii) opcionalmente hacer reaccionar al compuesto de estructura general Va, en la que  $R_1$  representa hidrógeno

o un grupo protector de hidroxilo y  $R_2$  es hidrógeno con un agente protector adecuado,

para dar un compuesto de estructura general Va, en la que  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y representan un grupo protector de hidroxilo;

(iv) reducir el compuesto de estructura general Va con un agente reductor adecuado,

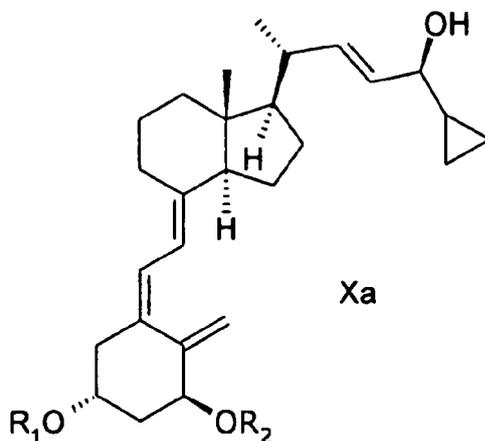
5 para dar un compuesto de estructura general IXa o una mezcla de compuestos de estructura general IXa y IXb,



en las que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente;

(v) opcionalmente separar el compuesto de estructura general IXa de la mezcla de compuestos de estructura general IXa y IXb;

10 (vi) fotoisomerizar el compuesto de estructura general IXa a un compuesto de estructura general Xa,



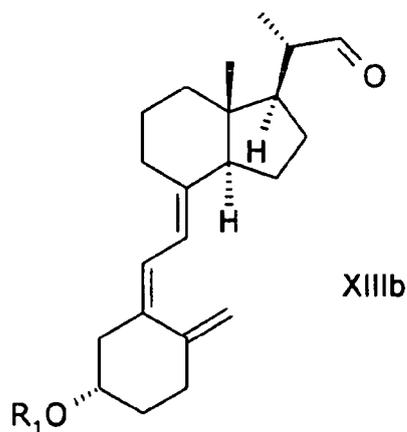
en la que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente;

(vii) cuando  $R_1$  y/o  $R_2$  no son hidrógeno, retirar el grupo o grupos protectores de hidroxilo  $R_1$  y/o  $R_2$  del compuesto de estructura general Xa para generar calcipotriol; y

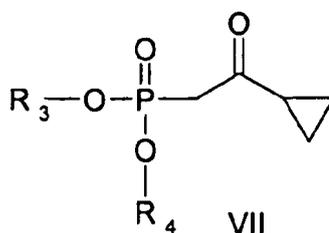
15 (viii) opcionalmente cristalizar el calcipotriol a partir de una mezcla de un disolvente orgánico y agua para dar monohidrato de calcipotriol.

15. Un método para producir calcipotriol o monohidrato de calcipotriol de acuerdo con la reivindicación 9, comprendiendo el método las etapas de:

(i) hacer reaccionar a un compuesto de estructura general XIIIb,



en la que  $R_1$  representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, con un fosfonato de estructura general VII,



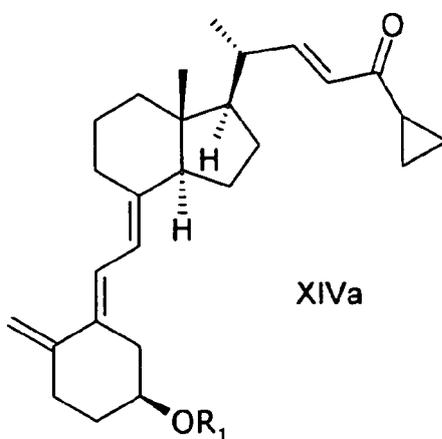
5 en la que  $R_3$  y  $R_4$  son iguales o diferentes y representan alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, aralquilo, aralqueno, aralquino o arilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, aralquilo, aralqueno, aralquino, arilo, oxo, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, halógeno, alcoxi, carboxi, sulfo o hidroxilo,

en presencia de una base,

10 para dar un compuesto de estructura general XIVb,

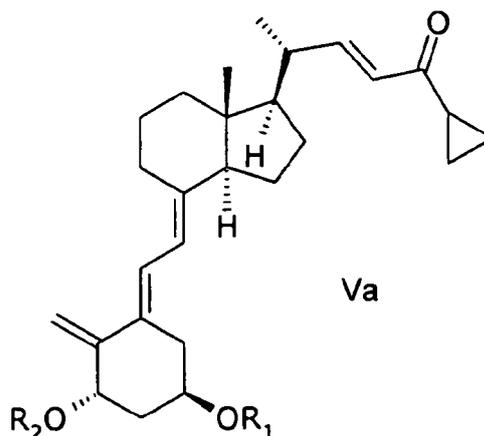
en la que  $R_1$  es como se ha definido anteriormente;

(ii) fotoisomerizar el compuesto de estructura general XIVb a un compuesto de estructura general XIVa,



en la que  $R_1$  es como se ha definido anteriormente;

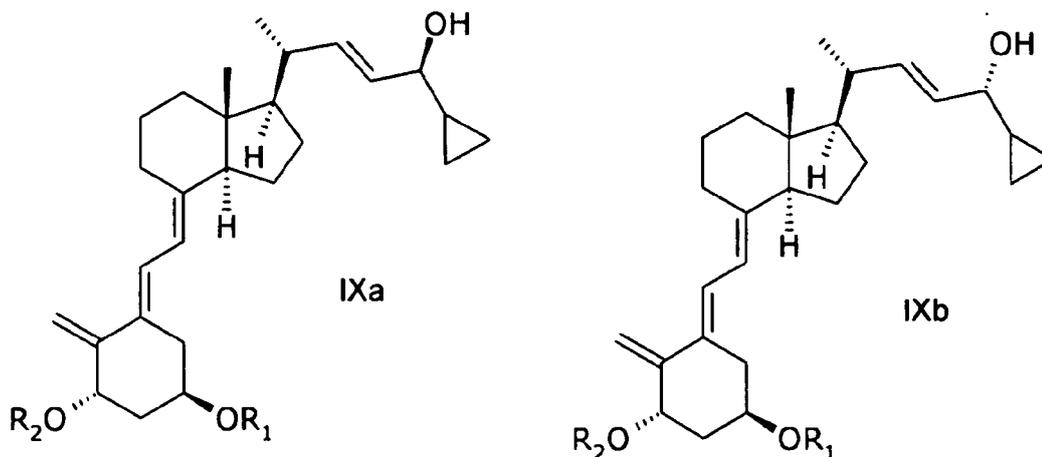
15 (iii) hidroxilar el compuesto de estructura general XIVa con un agente hidroxilante adecuado, para dar un compuesto de estructura general Va,



en la que  $R_1$  representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo y  $R_2$  es hidrógeno;

5 (iv) opcionalmente hacer reaccionar al compuesto de estructura general Va, en la que  $R_1$  representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo y  $R_2$  es hidrógeno, con un agente protector adecuado para dar un compuesto de estructura general Va, en la que  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y representan un grupo protector de hidroxilo;

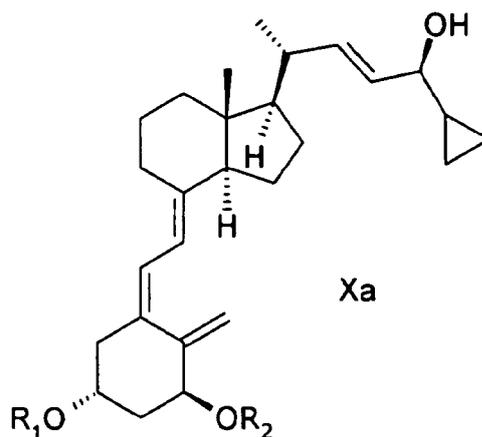
(v) reducir el compuesto de estructura general Va con un agente reductor adecuado, para dar un compuesto de estructura general IXa o una mezcla de compuestos de estructura general IXa y IXb,



en las que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente;

10 (vi) opcionalmente separar el compuesto de estructura general IXa de la mezcla de compuestos de estructura general IXa y IXb;

(vii) fotoisomerizar el compuesto de estructura general IXa al compuesto de estructura general Xa,



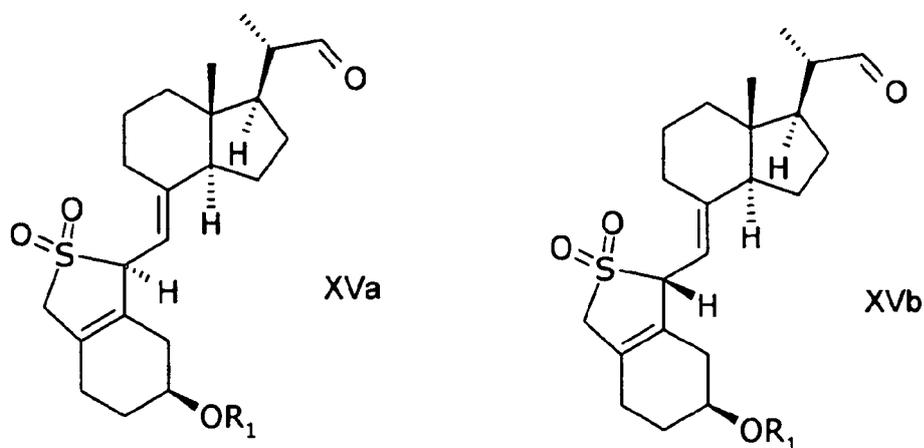
en la que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente;

(viii) cuando  $R_1$  y/o  $R_2$  no son hidrógeno, retirar el grupo o grupos protectores de hidroxilo  $R_1$  y/o  $R_2$  del compuesto de estructura general Xa para generar calcipotriol; y

5 (ix) opcionalmente cristalizar el calcipotriol a partir de una mezcla de un disolvente orgánico y agua para dar monohidrato de calcipotriol.

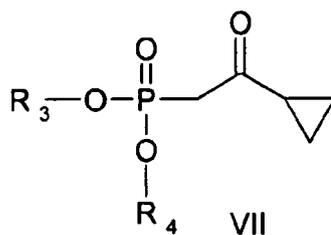
16. Un método para producir calcipotriol o monohidrato de calcipotriol de acuerdo con la reivindicación 9, comprendiendo el método las etapas de:

(i) hacer reaccionar a un compuesto de estructura general XVa y/o XVb,



10

en la que  $R_1$  representa un hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, con un fosfonato de estructura general VII,



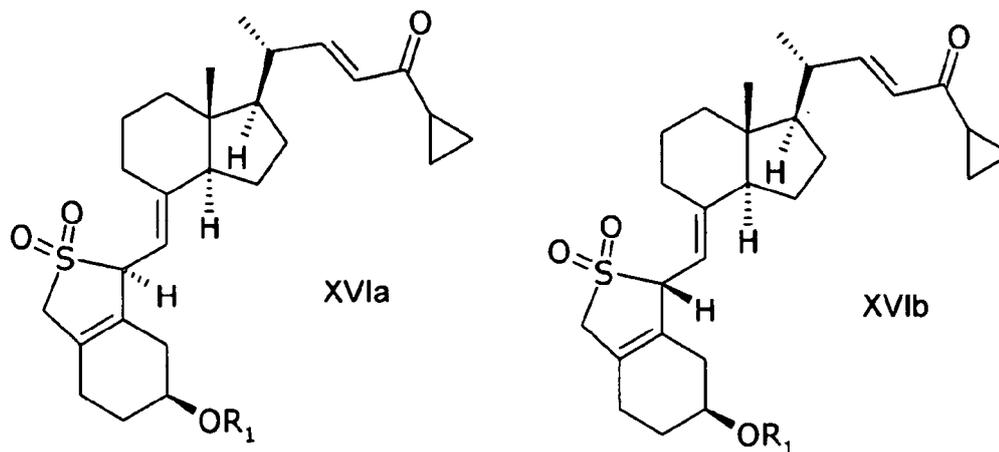
15

en la que  $R_3$  y  $R_4$  son iguales o diferentes y representan alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo o arilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, aralquilo, aralqueno, aralquino, arilo, oxo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, halógeno, alcoxi, carboxi, sulfo o hidroxilo,

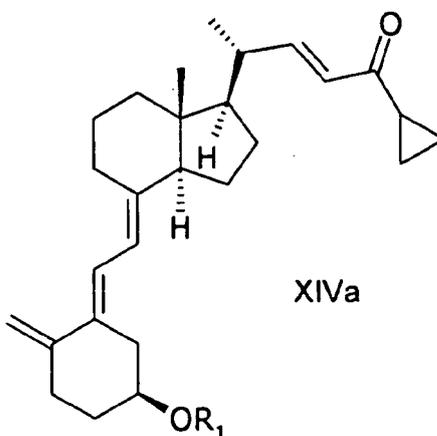
en presencia de una base,

5 para dar un compuesto de estructura general XVIa y/o XVIb,



en la que  $R_1$  es como se ha definido anteriormente;

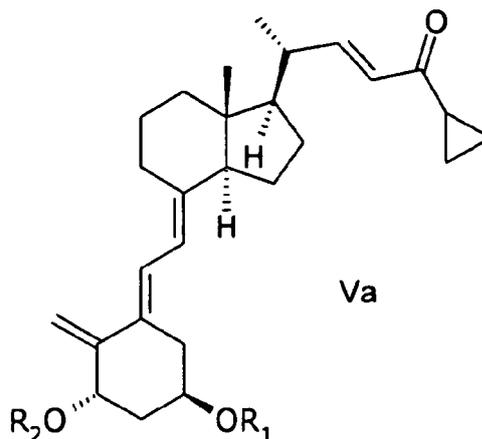
(ii) calentar los compuestos de estructura general XVIa y/o XVIb por encima de 60°C en presencia de una base, para dar un compuesto de estructura general XIVa,



10

en la que  $R_1$  es como se ha definido anteriormente;

(iii) hidroxilar el compuesto de estructura general XIVa con un agente hidroxilante adecuado, para dar un compuesto de estructura general Va,

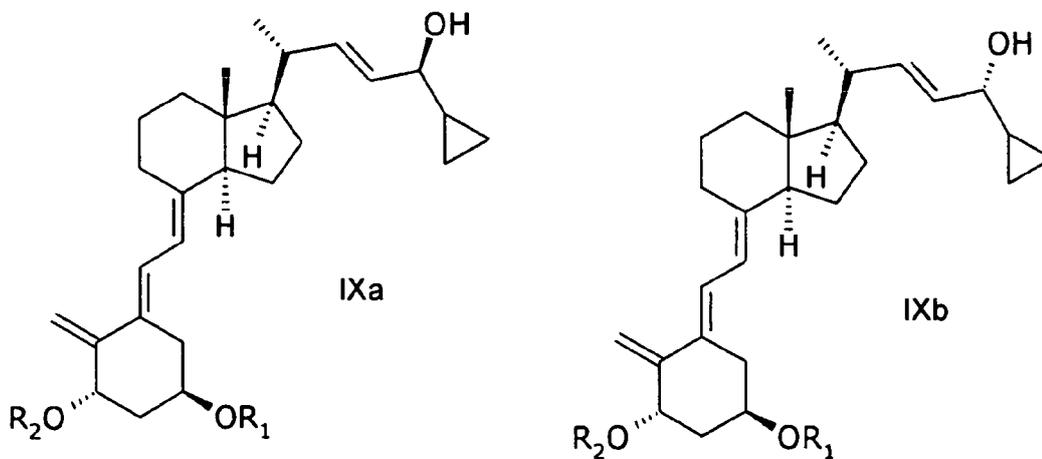


en la que  $R_1$  representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo y  $R_2$  es hidrógeno;

(iv) opcionalmente hacer reaccionar al compuesto de estructura general Va, en la que  $R_1$  representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo y  $R_2$  es hidrógeno, con un agente protector adecuado,

5 para dar un compuesto de estructura general Va, en la que  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y representan un grupo protector de hidroxilo;

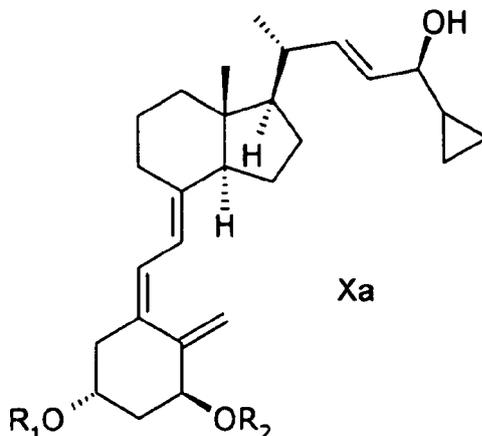
(v) reducir el compuesto de estructura general Va con un agente reductor adecuado, para dar un compuesto de estructura general IXa o una mezcla de compuestos de estructura general IXa y IXb,



10 en las que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente;

(vi) opcionalmente separar el compuesto de estructura general IXa de la mezcla de compuestos de estructura general IXa y IXb;

(vii) fotoisomerizar el compuesto de estructura general IXa al compuesto de estructura general Xa,



en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido anteriormente;

5

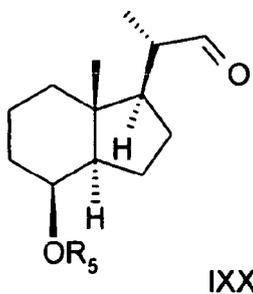
(viii) cuando R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> no son hidrógeno, retirar el grupo o grupos protectores de hidroxilo R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> del compuesto de estructura general Xa para generar calcipotriol; y

(ix) opcionalmente cristalizar el calcipotriol a partir de una mezcla de un disolvente orgánico y agua para dar monohidrato de calcipotriol.

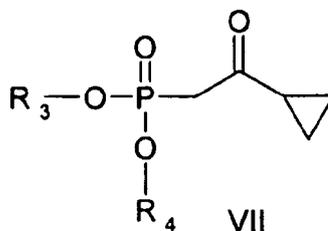
17. Un método para producir calcipotriol o monohidrato de calcipotriol de acuerdo con la reivindicación 9, comprendiendo el método las etapas de:

10

(i) hacer reaccionar a un compuesto de estructura general IXX,



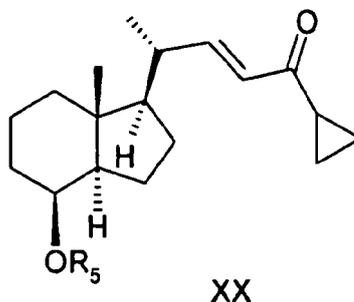
en la que R<sub>5</sub> representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, con un fosfonato de estructura general VII,



15

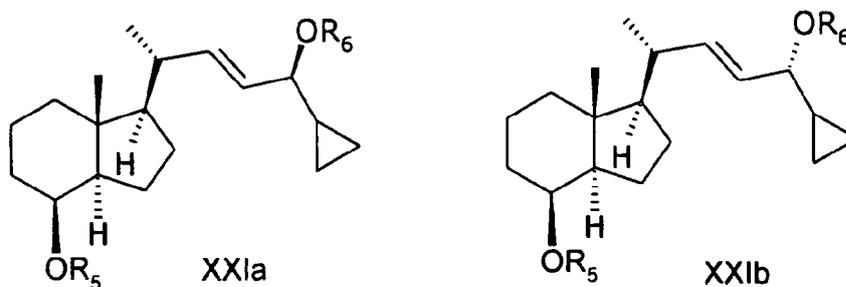
en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales o diferentes y representan alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo o arilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, arilo, oxo, alcocarbonilo, alquilcarboniloxi, halógeno, alcoxi, carboxi, sulfo o hidroxilo,

en presencia de una base,  
para dar un compuesto de estructura general XX,



en la que R<sub>5</sub> es como se ha definido anteriormente;

- 5 (ii) reducir el compuesto de estructura general XX con un agente reductor adecuado, para dar un compuesto de estructura general XXIa o una mezcla de compuestos de estructura general XXIa y XXIb,



en las que R<sub>5</sub> es como se ha definido anteriormente y R<sub>6</sub> es hidrógeno;

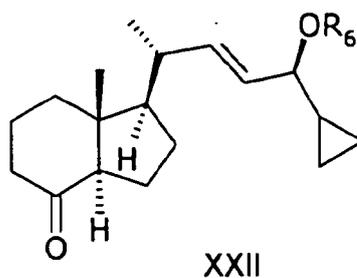
- 10 (iii) opcionalmente separar el compuesto de estructura general XXIa de la mezcla de compuestos de estructura general XXIa y XXIb;

(iv) proteger el grupo hidroxil alílico del compuesto de estructura general XXIa con un reactivo protector de hidroxil adecuado,

para dar un compuesto de estructura general XXIa, en la que R<sub>6</sub> es un grupo protector de hidroxil y R<sub>5</sub> es como se ha definido anteriormente;

- 15 (v) cuando R<sub>5</sub> no es hidrógeno, retirar el grupo protector de hidroxil R<sub>5</sub> del compuesto de estructura general XXIa para dar un compuesto de estructura general XXIa, en la que R<sub>5</sub> es hidrógeno;

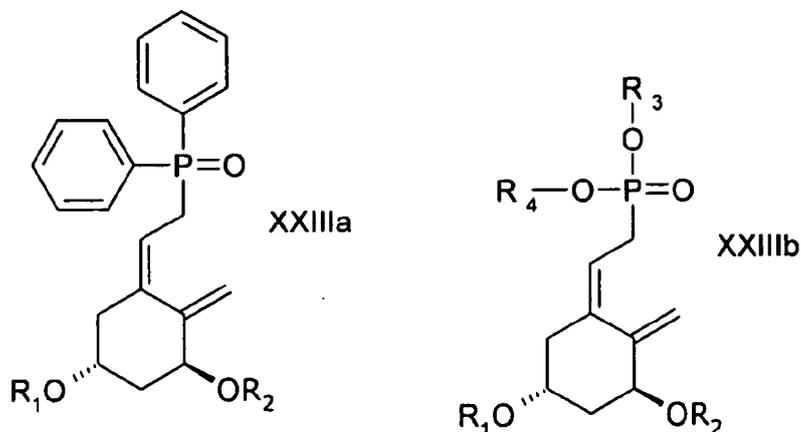
(vi) oxidar el grupo hidroxil del compuesto de estructura general XXIa con un agente oxidante adecuado para dar un compuesto de estructura general XXII,



- 20 en la que R<sub>6</sub> es como se ha definido anteriormente;

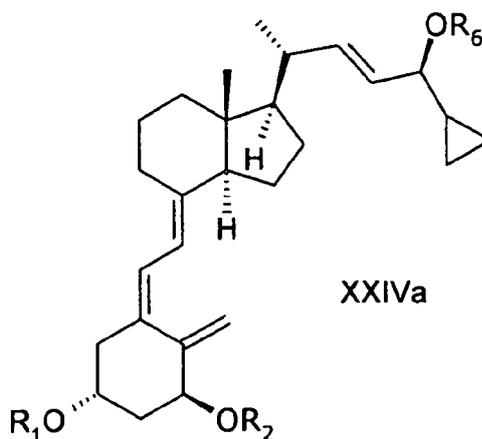
(vii) acoplamiento del compuesto de estructura general XXII con un reactivo de Wittig XXIIIa o un reactivo de

Wittig Horner XXIIIb,



en los que  $R_1$  y  $R_2$  representan un hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, y en los que  $R_3$  y  $R_4$  son como se han definido anteriormente;

- 5 en presencia de una base,  
para dar un compuesto de estructura general XXIVa,



en la que  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, y en la que  $R_6$  es como se ha definido anteriormente;

- 10 (viii) cuando  $R_6$  no es hidrógeno, retirar el grupo protector de hidroxilo  $R_6$  del compuesto de estructura general XXIVa;
- (ix) opcionalmente separar el compuesto de estructura general XXIVa;
- (x) cuando  $R_1$  y  $R_2$  no son hidrógeno, retirar el grupo o grupos protectores de hidroxilo  $R_1$  y  $R_2$  del compuesto de estructura general XXIVa para generar calcipotriol; y
- 15 (xi) opcionalmente cristalizar el calcipotriol a partir de una mezcla de un disolvente orgánico y agua para dar monohidrato de calcipotriol.
18. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que  $R_3$  y  $R_4$  son alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
19. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que  $R_3$  y  $R_4$  son metilo o etilo.
20. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que  $R_1$  y  $R_2$  representan hidrógeno o alquilsililo.

21. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que  $R_1$  y  $R_2$  representan hidrógeno o *tert*-butildimetilsililo.

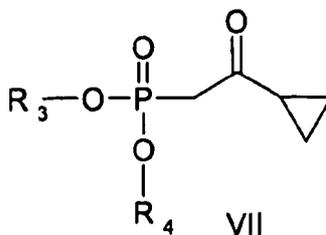
5 22. El método de acuerdo con la reivindicación 8 ó 19, en el que  $R_5$  representa trietilsililo y  $R_3$  y  $R_4$  son metilo o etilo.

23. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en el que la reacción con el fosfonato de estructura general VII se realiza en condiciones de transferencia de fase.

10 24. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en el que la reacción con el fosfonato de estructura general VII se realiza en condiciones de transferencia de fase en una mezcla de tolueno o xileno y agua con un haluro de tetraalquilamonio o un hidrogenosulfato de tetraalquilamonio como catalizador de transferencia de fase y con un hidróxido de metal alcalino y/o un hidróxido de tetraalquilamonio como base.

25. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en el que la reacción con el fosfonato de estructura general VII se realiza a una temperatura de entre 10°C-50°C.

26. Un compuesto de estructura general VII,



15 en la que  $R_3$  y  $R_4$  son iguales o diferentes y representan alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, aralquilo, aralqueno, aralquino o arilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, aralquilo, aralqueno, aralquino, arilo, oxo, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, halógeno, alcoxi, carboxi, sulfo o hidroxilo, con la condición de que el compuesto no sea éster dietílico del ácido (2-ciclopropil-2-oxoetil)fosfónico, en el que los términos "alquilo", "alqueno", "alquino", "haloalquilo", "hidroxialquilo", "alcoxi", "alcocarbonilo", "alquilcarbonilo", "cicloalquilo", "cicloalqueno", "arilo", "aralquilo", "aralqueno" y "aralquino" son como se definen en la reivindicación 1.

20

## REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante únicamente es para comodidad del lector. Dicha lista no forma parte del documento de patente Europea. Aunque se ha tenido gran cuidado en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO rechaza toda responsabilidad a este respecto.

### Documentos de patentes citados en la descripción

- WO 8700834 A [0004] [0061] [0062] [0068] [0070] [0091]
- EP 0078704 A [0064]
- WO 9415912 A [0070] [0092]
- US 69553962 B [0070]
- US 60553962 B [0071]
- EP 0698028 A [0072]
- EP 0640089 A [0072]
- EP 0305180 A [0072]
- WO 9323408 A [0072]
- WO 9426751 A [0072]
- EP 0763005 A [0072]

### 5 Bibliografía no relativa a patentes citada en la descripción

- **F.A.C.M. Castelijns; M.J. Gerrisen; I.M.J.J. van Vlijmen-Willems; P.J. van Erp; P.C.M. van de Kerkhof.** *Acta Derm. Venereol.*, 1999, vol. 79, 11 [0002]
- **D.M. Ashcroft et al.;** *Brit. Med. J.*, 2000, vol. 320, 963-67 [0002]
- **M.J. Calverley.** *Tetrahedron*, 1987, vol. 43 (20), 4609-19 [0004]
- Vitamin D. Academic Press, 1997 [0022]
- **G.-D. Zhu et al.** *Chem. Rev.*, 1995, vol. 95, 1877-1952 [0022] [0024]
- Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley, 1999 [0028]
- **P.J. Kocienski; G. Thieme.** Protecting Groups. 2000 [0028]
- **Jarowicki, K.; Kocienski, P.** *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2000, vol. 1, 2495-2525 [0028]
- **M.J. Calverley.** *Tetrahedron*, 1987, vol. 43 (20), 4609-4619 [0061] [0062] [0068] [0096] [0112] [0114]
- *Tetrahedron*, 1987, vol. 43 (20), 4609-4619 [0064] [0069] [0070] [0091]
- *Eur. J. Org. Chem*, 2003, 3889-3895 [0067]
- *J. Med. Chem*, 2000, vol. 43, 3581-3586 [0067]
- *J. Med. Chem*, 1995, vol. 38, 4529-4537 [0067]
- *Chemical Reviews*, 1995, vol. 95 (6) [0067] [0070] [0089] [0090]
- *J. Org. Chem*, 1992, vol. 57, 3173-3178 [0067]
- **E. Didier et al.** *Tetrahedron*, 1991, vol. 47, 4941-4958 [0072]
- **C.H. Senayake et al.** *Tetrahedron Letters*, 1995, vol. 36 (42), 7615-18 [0072]
- **C.H. Senayake.** *Aldrichimica Acta*, 1998, vol. 31 (1), 1-15 [0072]
- **A.K. Ghosh.** *Synthesis*, 937-961 [0072]
- **Y. Hong.** *Tetrahedron Letters*, 1994, vol. 35 (36), 6631-34 [0072]
- **B. Di Simone.** *Tetrahedron Asymmetry*, 1995, vol. 6 (1), 301-06 [0072]
- **Y. Hong et al.** *Tetrahedron Letters*, 1994, vol. 36 (36), 6631-34 [0072]
- **R. Hett et al.** *Org. Process res. & Dev.*, 1998, vol. 2, 96-99 [0072]
- **B.A. Arbuzov.** *Pure Appl. Chem.*, 1964, vol. 9, 307 [0077]
- **B. Corbel et al.** *Synth. Communications*, 1996, vol. 26 (13), 2561-2568 [0077]
- **G. Sturtz.** *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1964, 2333 [0077]
- **D.Y. Kim,** *Synth. Commun*, 1996, vol. 26 (13), 2487-2496 [0077]
- **B. Corbel et al.** *Synth. Commun.*, 1996, vol. 26 (13), 2561-2568 [0077]
- **F. Orsini.** *Synthesis*, 2002, vol. 12, 1683-1688 [0077]
- *J. Org. Chem*, 2002, vol. 67, 1580-1887 [0089] [0090]
- *J. Org. Chem*, 1986, vol. 51, 1637 [0091]
- **M.J. Calverley.** *Tetrahedron*, 1987, vol. 43

- **Deloux; Srebnik.** *Chem. Rev.*, 1993, vol. 93, (20), 4616 [0096]  
763 [0072]
- **A. Hirao.** *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*,  
1981, vol. 315 [0072]
- **E.J. Corey** *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, vol.  
109, 7925 [0072]
- *Eur. J. Org. Chem*, 2003, 3889-3895 [0115]