

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 744**

21 Número de solicitud: 201431964

51 Int. Cl.:

C07C 401/00 (2006.01)

C07B 45/02 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

30.12.2014

43 Fecha de publicación de la solicitud:

30.06.2016

Fecha de la concesión:

02.02.2017

45 Fecha de publicación de la concesión:

09.02.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

54 Título: **Procedimiento para proteger derivados de vitamina D con SO₂ y uso correspondiente**

57 Resumen:

Procedimiento para proteger derivados de vitamina D con SO₂ y uso correspondiente. Procedimiento para proteger derivados de Vitamina D con SO₂, para dar compuestos útiles como intermedios para la síntesis de análogos de Vitamina D, en el que la reacción de protección se realiza en un reactor de flujo continuo, y en el que se puede generar un flujo de una solución de SO₂ en continuo, en paralelo con la reacción de protección. El procedimiento puede incluir la mezcla de un flujo de una solución de dicho derivado de Vitamina D a proteger con un flujo de una solución de SO₂. El SO₂ se puede generar a partir de un derivado del ácido sulfuroso y un ácido.

ES 2 575 744 B1

PROCEDIMIENTO PARA PROTEGER DERIVADOS DE VITAMINA D
CON SO₂ Y USO CORRESPONDIENTE

Descripción

5

Campo de la Técnica

La presente invención trata de una producción industrial de intermedios clave para la síntesis de diversos derivados de Vitamina D₂, con el sistema diénico protegido. Dichos intermedios tienen en común la presencia de tres dobles enlaces conjugados que se han protegido mediante la formación de sus aductos con SO₂ (Reacción de Diels-Alder). Se forman 2 aductos (6R y 6S), que se pueden separar cromatográficamente, pero habitualmente se usa la mezcla de los 2 isómeros.

15

Dichos aductos con SO₂ se utilizan con fines de protección de los dobles enlaces durante parte o en todo el proceso sintético de construcción de la cadena lateral R₃ a partir de la Vitamina D₂. Así, este proceso de protección/desprotección se ha usado una o más veces durante el proceso de síntesis de compuestos farmacológicamente activos tales como el Calcipotriol y Tacalcitol (antipsoriáticos), Doxercalciferol (antihiperparatiroides), Seocalcitol (antineoplásico), Calcifediol y Calcitriol (reguladores del metabolismo del calcio), etc.

20

El proceso industrial de protección que se describe en esta patente, se realiza en reactores de flujo continuo y permite minimizar la formación de impurezas durante la protección de la Vitamina D₂.

30

Estado de la Técnica

La formación de los aductos de SO₂ se realiza habitualmente en solución de SO₂ líquido puro o diluido con un disolvente orgánico o bien, pasando SO₂ gas por una solución del producto a proteger en un disolvente orgánico y a temperaturas inferiores a 10°C. Ejemplos del primer caso se describen en:
5 Yamada S., Takayama H.; *Chemistry Letters*, 583 (1979), Yamada S., Suzuki T., Takayama H.; *J. Org. Chem.*, 48, 3483 (1983) y Calverley M.J.; *Tetrahedron*, 43, 20, 4609 (1987)) y del segundo caso en: Andrews D.R.,
10 Barton D.H.R., Hesse R.H., Pechet M.M.; *J. Org. Chem.*, 51, 4819 (1986) y WO 2005/087719.

En el primer caso, la reacción es controlable cuando se realiza en el laboratorio, pero se vuelve impracticable cuando se intenta su escalado,
15 debido al gran peligro que supone trabajar con grandes volúmenes de SO₂ líquido, trabajar a temperaturas inferiores a -10° C para mantenerlo líquido y finalmente tener que recoger un gran volumen de SO₂ gas, cuando se destila para obtener los aductos formados.

20 El segundo caso es algo más seguro, pero los tiempos de reacción se alargan, ya que la disolución de SO₂ en el medio de reacción es exotérmica y esto provoca que en algunos casos se formen subproductos que disminuyen el rendimiento y dificultan la purificación. Al final de la reacción, se acaba teniendo un gran volumen de una solución de SO₂ que también
25 hay que destilar para obtener los aductos. Dicha operación también comporta un riesgo indeseable.

Además, en ambos casos existe un riesgo adicional al tener que trabajar con recipientes a presión de gases comprimidos o licuados.

30

Por lo tanto, se hace necesario disponer de un procedimiento seguro para la obtención de aductos de SO₂ de la Vitamina D₂ y análogos y que sea aplicable, tanto a escala piloto, como a escala industrial, en comparación con los procesos tradicionales. Dicho procedimiento debe permitir obtener
5 aductos de SO₂ con alto grado de pureza y con buen rendimiento y en unas condiciones industrialmente viables.

La presente invención detalla dicho procedimiento.

10

Objeto de la presente invención

Los autores de la presente invención, durante las investigaciones para el escalado de la protección de la Vitamina D₂ mediante la formación de
15 aductos de SO₂ (III) según el Esquema 1, observaron la formación de un subproducto de isomerización, que en muchos casos llegó al 8 % en la Vitamina D₂ y la formación de dos productos de isomerización en la Vitamina D₂ sililada (hasta un máximo de un 6 % y un 13 % respectivamente). La reacción se realizaba en "batch" (es decir, por lotes), burbujeando SO₂ gas
20 sobre la solución de Vitamina en Diclorometano.

Pero los autores han descubierto, sorprendentemente, que al realizar la reacción en un reactor de flujo continuo, es posible minimizar la impureza por debajo del 2 % en el caso de la Vitamina D₂ y por debajo del 1,5 y 5 %
25 las dos impurezas que se forman al usar la Vitamina D₂ sililada.

Los autores también han descubierto que este tipo de reacciones en continuo funcionan igualmente cuando el SO₂ se genera asimismo en continuo, preferentemente a partir de soluciones de, por ejemplo, Bisulfito
30 sódico y Ácido Clorhídrico, obviando la necesidad de usar SO₂ comprimido.

Finalmente, los autores también han descubierto que las condiciones que se detallarán a continuación son igualmente aplicables a otros derivados de Vitamina D₂ con diversos grupos funcionales.

5

La mayor velocidad de reacción y la menor proporción de isómeros respecto a las reacciones convencionales en "batch" permite realizar un escalado con buenos rendimientos y con crudos mucho más fáciles de purificar.

- 10 Preferentemente la reacción se realiza, básicamente, en una espiral de acero o politetrafluoroetileno (PTFE, también conocido comercialmente como teflón ®) de varios metros de longitud que se mantiene a la temperatura deseada en un baño termostático, siendo los reactivos impulsados por una bomba. El equipo puede funcionar en continuo durante 24 horas o más y
15 permite la protección en forma de aducto, durante este tiempo de 0,25 kg a 1 kg de derivado de la Vitamina D, según las condiciones de la reacción.

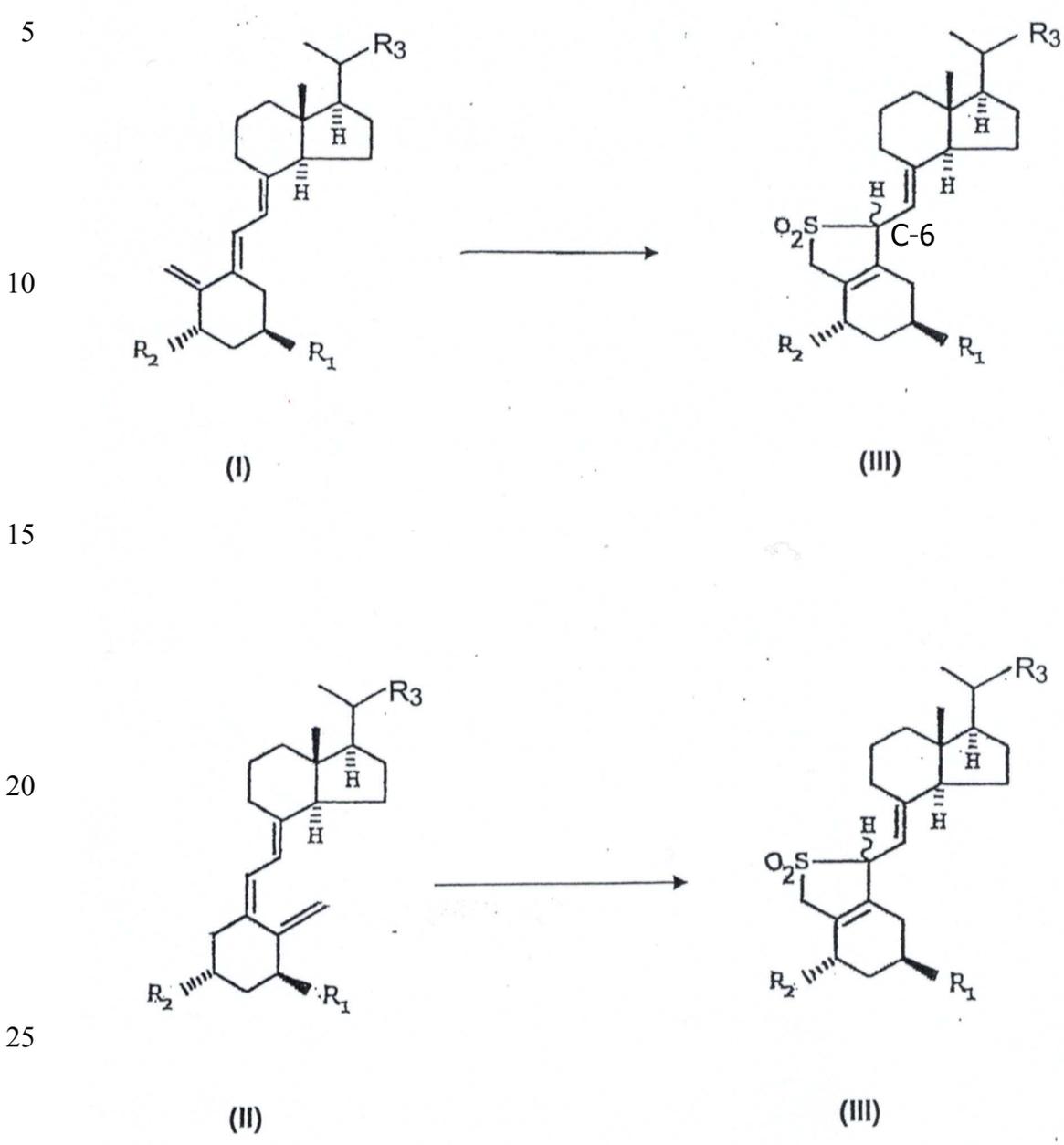
Otro aspecto interesante de esta invención se halla en el hecho de que uniendo el tubo de teflón o acero a la entrada de un rotavapor se puede
20 eliminar rápidamente el exceso de SO₂, evitando las acumulaciones de dicho gas.

Preferentemente el tiempo de residencia dentro del reactor de flujo continuo se halla comprendido entre 20 y 120 minutos.

25

Ventajosamente el tiempo de residencia dentro del reactor de flujo continuo es de 40 a 60 minutos.

Esquema 1:

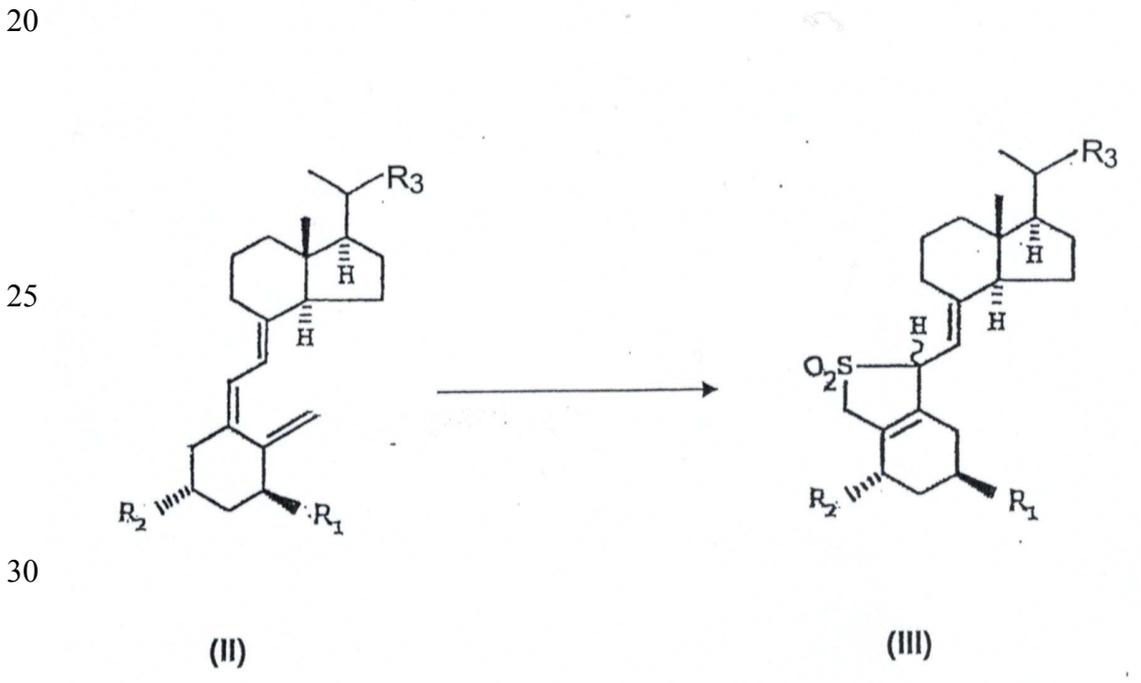
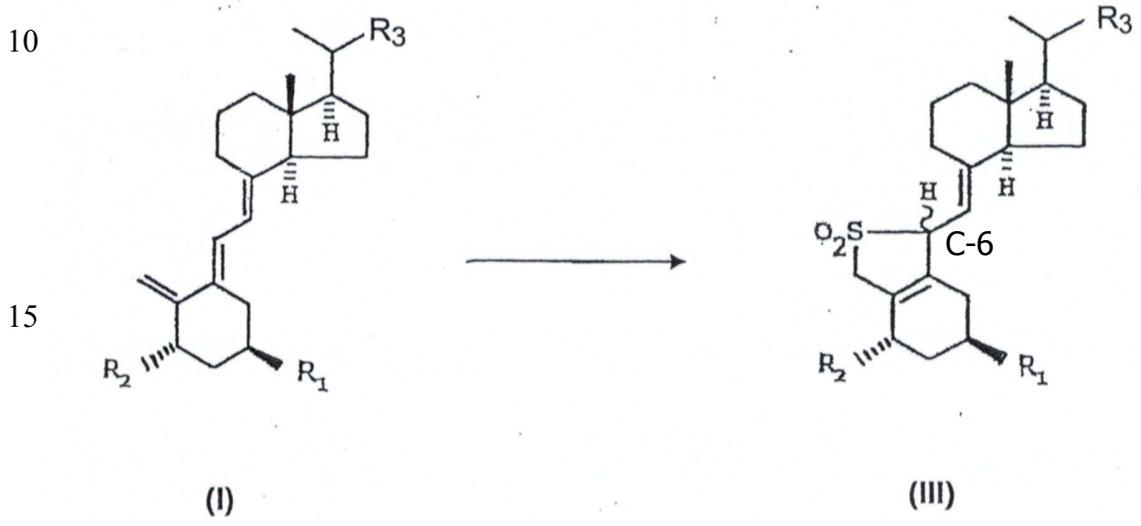


Descripción detallada de unas formas de realización de la invención

1) Descripción de la reacción de protección

5

El proceso de protección se refiere a la conversión de los dienos análogos de Vitamina D (I y II) en aductos de SO₂ (III), siendo la reacción realizada en un reactor de flujo continuo, según el esquema siguiente:



donde R_3 representa el sustituyente particular de cada derivado de Vitamina D y R_1 , R_2 representan H, OH o OX/OY, representando X e Y grupos protectores, siendo entre éstos, preferidos los ésteres y los éteres de sililo y más preferidos el *tert*-Butildimetilsililo, el Texilo y el *tert*-Butildifenilsililo.

5

La reacción de adición de SO_2 al sistema dienico de los derivados de Vitamina D produce 2 aductos isoméricos (6R y 6S), observables fácilmente mediante TLC o HPLC y separables mediante cromatografía "flash". Los dos isómeros sirven igual para los fines de protección del sistema diénico y, por lo tanto, se puede usar la mezcla de los dos sin previa separación. En esta invención, objeto de la patente, el termino "aductos de SO_2 " se refiere a la mezcla de los dos isómeros 6R y 6S, en cualquier proporción, incluyendo los casos extremos de cualquiera de los isómeros puros.

15 Como disolvente de la reacción se puede utilizar cualquier disolvente orgánico compatible con las condiciones de reacción y preferentemente de punto de ebullición bajo e inmiscible en agua. Ejemplos preferentes de dichos disolventes son: Dietiléter, *tert*-Butilmetiléter, Diclorometano, Cloroformo, 1,2-Dicloroetano, Butanol, Tolueno, Pentano, Hexano, etc. y
20 mezclas de ellos o con otros disolventes (se pueden usar mezclas de disolventes clorados con alcoholes para productos de baja solubilidad).

Son preferidos los disolventes clorados y los éteres y de entre todos ellos, el Diclorometano por no ser inflamable.

25

Preferentemente la reacción se realiza a una temperatura comprendida entre $-40\text{ }^\circ\text{C}$ y $40\text{ }^\circ\text{C}$, siendo preferidas las temperaturas comprendidas entre -10° y 30°C , como por ejemplo $0\text{ }^\circ\text{C}$ o temperatura ambiente.

Preferentemente para la formación del aducto no se utiliza SO₂ gas sino que se genera "in situ" a partir de, por ejemplo, derivados del Ácido Sulfuroso y un ácido. De esta manera el proceso puede realizarse de forma mucho más segura, sin acumular grandes cantidades de SO₂. Como derivados del Ácido Sulfuroso son particularmente útiles las sales alcalinas, alcalino-terreas o de amonio de los sulfitos, hidrogenosulfitos, ditionitos o tiosulfatos, siendo preferidas las soluciones comerciales de Hidrogenosulfito sódico en agua. Concentraciones preferidas de Hidrogenosulfito de Sodio son las que van del 35 % al 45 % peso/volumen. La liberación de SO₂ se realiza de manera controlada mediante la adición de ácido. Los rangos de pH preferidos van de 1 a 4 unidades, siendo óptimo un rango de 2 a 2,3 para la mayoría de los casos. Ácidos preferidos para este propósito son ácidos minerales fuertes tales como el Ácido Sulfúrico, Ácido Nítrico, Ácido Fosfórico, Ácido Bromhídrico, Ácido Clorhídrico, etc., siendo particularmente preferido este último.

Preferentemente, de la mezcla del derivado de ácido sulfuroso (por ejemplo el Hidrogenosulfito) y ácido se extrae el SO₂ en continuo, mediante un flujo de disolvente orgánico, que posteriormente se mezcla con la solución del compuesto a proteger.

Son posibles muchas proporciones diferentes entre la solución de SO₂ y la solución del compuesto a proteger, tales como 10:1 a 1:1. Una proporción preferida consiste en graduar los dos caudales para obtener una relación de 3 a 1 de solución de SO₂ respecto a la solución del compuesto a proteger. La concentración de la solución del compuesto a proteger puede variar de 1 g/ml a 0,01 g/ml, siendo las concentraciones que van de 0,05 a 0,1 g/ml las preferidas. Para productos insolubles se debe trabajar a concentraciones más diluidas o modificar el disolvente, añadiendo un cosolvente.

30

Breve descripción de los dibujos

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

Fig. 1, un esquema de un reactor de flujo continuo.

10

Descripción de unos ejemplos del reactor de flujo continuo empleados en la
síntesis de los aductos de SO₂

15 Una de las características principales de esta invención consiste en utilizar
un reactor de flujo continuo, el cual permite trabajar en cada momento con
pequeños volúmenes y de esta forma no se produce nunca una acumulación
de SO₂ que pudiese devenir incontrolable, como podría suceder en las
reacciones en "batch".

20

El reactor consta de diversas partes:

- 25 1) 4 Recipientes para contener las disoluciones del producto a proteger (es
decir, el derivado de vitamina D de estructura general (I) o (II)) y reactivos,
de referencias **a**, **b**, **c** y **d**.
- 2) 2 Mezcladores, de referencias M1 y M2.
- 3) 5 Bombas peristálticas, de referencias BP A, BP B, BP C, BP D y BP E.
- 4) Reactor propiamente dicho, de referencia RE.
- 5) Sistema para termostatar total o parcialmente al equipo.

6) Sistema de recogida de la solución con los aductos formados y el exceso de reactivos, de referencia BOT.

Se utilizan 4 recipientes **a**, **b**, **c** y **d** que pueden ser de diversa capacidad,
5 para contener:

- la solución del producto a proteger (**a**),
- el disolvente: por ejemplo Diclorometano (**b**),
- los reactivos: por ejemplo: solución de Sulfito o Bisulfito Sódico (**c**) y
10 solución de Ácido Clorhídrico (**d**)).

La capacidad de dichos recipientes puede variar ventajosamente de 200 a 5 litros, usándose los que más convengan para cada reacción. También se pueden usar recipientes de 5 a 25 litros e ir reponiéndolos a medida que se
15 van vaciando. Para reacciones que se realicen a temperatura inferior a la ambiente, es conveniente que dichos recipientes dispongan de un baño refrigerante. Preferentemente el recipiente **a** tiene una entrada de N_2 , para poder trabajar con soluciones sensibles al oxígeno atmosférico.

20 El equipo consta de dos mezcladores M1 y M2. En el primero se produce la mezcla de la solución que contiene el producto a proteger con la solución de SO_2 y en el M2 se produce la mezcla de, por ejemplo, Bisulfito, Ácido Clorhídrico y Diclorometano. El volumen del mezclador M1 puede variar ventajosamente de unos pocos mililitros a varios litros. Se prefiere trabajar
25 con un volumen de 1 litro para reacciones a escala industrial y de 0,5 litros para reacciones de pilotaje. El volumen del mezclador M2 puede variar ventajosamente de 0,5 a 10 litros, siendo preferidos volúmenes de 2 a 5 litros. A partir del mezclador M2, se impulsa la fase orgánica hacia el mezclador M1, mientras, al mismo tiempo se va drenando hacia un
30 recipiente de recogida la fase acuosa, donde se neutraliza.

Ventajosamente se utilizan 5 bombas peristálticas para impulsar las soluciones hacia los mezcladores y del M1 hacia el reactor. También es posible utilizar bombas con cabezales dobles o triples.

5

Preferentemente, el reactor empleado en el procedimiento objeto de la patente consiste en una espiral de teflón de 10 a 500 metros, preferiblemente de 100 a 200 metros que se mantiene en un baño termostatzado que permita trabajar a una temperatura de 40 °C a - 40 °C.

10

Ventajosamente el diámetro interno del tubo puede variar entre 0,05 y 2 cm. Para reacciones a escala industrial se prefieren diámetros entre 5 y 10 mm y para reacciones de pilotaje se prefieren diámetros internos de 1 a 2 mm.

15

Preferentemente la impulsión del líquido a través del tubo se realiza con una de las bombas peristálticas antes mencionadas, pero también se puede realizar a través de una bomba convencional de HPLC preparativo (sustituyendo la columna por la espiral de teflón).

20

Para reacciones que se realizan a temperaturas diferentes de la ambiente, la espiral de teflón se mantiene ventajosamente en un sistema termostatzado.

25

Finalmente, el reactor está ventajosamente conectado a un matraz de recogida BOT o preferentemente a un rotavapor para ir concentrando la solución una vez que va saliendo del reactor, sin tener que esperar al final de la reacción. En algunos casos, el producto final rotavaporado cristaliza espontáneamente y se filtra. En caso contrario, el crudo obtenido se diluye preferentemente con Hexano o EBM según solubilidad, se lava con solución de bicarbonato sódico y se concentra a sequedad. El residuo que se obtiene

30

se puede purificar y separar por los métodos conocidos en el arte que

incluyen cristalización, filtración, destilación o cromatografía (Flash o HPLC preparativa).

5 Cuando lo que se desea es la isomerización de un sistema diénico de configuración *cis* a un sistema diénico de configuración *trans*, el aducto de SO₂ obtenido se puede volver a convertir en el sistema diénico, con configuración *trans*. La operación se puede realizar a partir del crudo rotavaporado sin purificar los aductos o en continuo, según patente ES2472241, conectando una entrada de reactivos y un microreactor a la
10 salida del reactor de flujo continuo. En este caso, se debe prever utilizar un disolvente de punto de ebullición alto, tal como Dicloroetano o Tolueno para la reacción de síntesis de los aductos de SO₂.

15 Para aumentar la producción de aductos es útil intercalar un divisor de flujo (distribuidor) o conectar varios en serie, soportando cada nueva línea una espiral de teflón, entre el reactor y la bomba. Por ejemplo, un distribuidor con 4 salidas puede llevar 4 espirales de 100 metros con tubo de 5 mm de diámetro interno. A su vez, la bomba tendrá que trabajar a un flujo 4 veces superior (para no aumentar mucho la presión es conveniente utilizar un tubo
20 de doble diámetro interno desde la entrada de la bomba hasta el distribuidor). También es ventajoso utilizar una bomba con varios cabezales, así como un tubo de 10 mm de diámetro interno, ya que proporciona resultados parecidos.

25 Cuando se acaba la solución del dieno a proteger, se sustituye el matraz vacío por uno nuevo conteniendo más producto y se añade el disolvente, empezando una nueva operación. O se da por acabada la operación.

30 Estas configuraciones del reactor se han expuesto a modo de ejemplo, y es evidente que para una persona experta en el arte son posibles muchas otras

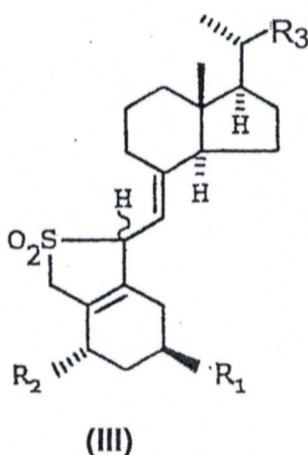
configuraciones: utilizando una o varias bombas, tubos de otros materiales como acero, vidrio, etc., diferentes diámetros internos y externos de tubo, así como diferentes longitudes, pero que no suponen ninguna alteración sustancial con el esquema inicial del reactor. En última instancia, también puede utilizarse un reactor de flujo continuo o un microreactor industrial comercial.

El tiempo de reacción se considera que es el tiempo de residencia dentro del tubo en espiral. Para 100 metros de tubo de 10 mm de diámetro interno se tiene un volumen de 7.500 ml y para un tubo de 2 mm de diámetro interno se tiene un volumen de 125,6 ml. Para una reacción estándar de 60 minutos, se necesitará un flujo de 125 ml/minuto aproximadamente o de 2 ml/minuto aproximadamente, según se utilice un reactor u otro. En función de la velocidad (flujo) a través de las espirales se gradúa el tiempo de residencia o lo que es lo mismo, el tiempo de reacción.

Ejemplos de aductos de derivados de Vitamina D son:

20

25



30

	R1	R2	R3
III-1	OH	H	C ₆ H ₁₃
III-2	OSi(tBDM)	H	C ₆ H ₁₃
III-3	OSi(tBDM)	OSi(tBDM)	C ₆ H ₁₃
III-4	OSi(tBDM)	OSi(tBDM)	CH=CHI
III-5	OSi(tBDM)	OSi(tBDM)	CH=O
III-6	OSi(tBDM)	OSi(tBDM)	CH=CHCO-CyPr
III-7	OSi(tBDM)	OSi(tBDM)	CH=CHCO-CH(CH ₃) ₂
III-8	OSi(tBDM)	OSi(tBDM)	C=C-CH ₂ COCH ₃
III-9	OSi(tBDM)	OSi(tBDM)	C≡CCOCyPr
III-10	OSi(tBDM)	OSi(tBDM)	CH=CHCHOH-CyPr
III-11	OH	OH	CH=CHCHOH-CyPr
III-12	OSi(tBDM)	OSi(tBDM)	CH=CHCHOH-CH(CH ₃) ₂
III-13	OSi(tBDM)	OSi(tBDM)	CH=CHC≡C-C(C ₂ H ₅) ₂ OH
III-14	OSi(tBDM)	OSi(tBDM)	C≡CCHOH-CyPr
III-15	OSi(tBDM)	OSi(tBDM)	C≡C-CH ₂ C(CH ₃) ₂ OH

- Los aductos de SO₂ preparados según esta invención permiten la reducción selectiva de dobles enlaces (Compuestos **III-12** o **III-15**) o de grupos carbonilos (Compuestos **III-6** o **III-9**), la isomerización de isómeros *cis* a isómeros *trans* (Compuestos **III-1** o **III-2**) y también permiten realizar reacciones en medios ácidos.
- 10 Dichos aductos de SO₂ tienen aplicaciones la síntesis de algunos intermedios clave para la obtención de derivados de Vitamina D farmacológicamente activos. Así, los aductos **III-1** a **III-6** y **III-9** se han

utilizado en la síntesis del Calcipotriol, los aductos **III-4** y **III-5**, **III-7** y **III-12** se han utilizado en la síntesis del Tacalcitol y los aductos **III-4** y **III-5**, **III-8** y **III-15** se han utilizado en la síntesis del Calcitriol. El resto de aductos se han utilizado en la síntesis de análogos de los anteriores o en la recuperación de isómeros.

Los procedimientos descritos en esta patente presentan las siguientes ventajas sobre los métodos anteriores, que utilizaban reacciones en "batch":

- 10 - Llevar a acabo reacciones en continuo que permiten acortar los tiempos de reacción. Estos tiempos de reacción menores a su vez, permiten minimizar las impurezas que se forman en compuestos muy reactivos, como la Vitamina D₂ y la Vitamina D₂ sililada.
- 15 - Acortar los tiempos de tratamiento del crudo resultante, ya que no hay que esperar al final de la reacción (como ocurre en los procesos en "batch"), sino que se puede ir procesando o concentrando en paralelo en el transcurso de la reacción.
- 20 - Utilizar SO₂ que se genera constantemente, en solución y en pequeña escala. No se utiliza en ningún caso SO₂ gas procedente de recipientes a presión con el reactivo comprimido o licuado.
 - No se producen acumulaciones de soluciones de SO₂ en reactores de gran volumen, como ocurre en las reacciones en "batch". Es obvio, que los procedimientos descritos son mucho más seguros a escala industrial.
 - Los rendimientos de los productos obtenidos con los procedimientos descritos en esta patente son iguales o superiores a los descritos para reacciones en "batch".

Experimental

Reactor industrial:

- 5 El reactor utilizado se ha descrito anteriormente .El material usado en la espiral es de teflón. La longitud y diámetro interno se especifica en cada ejemplo.

Se han usado bombas peristálticas Masterflex ® con tubo de teflón.

10

Reactor para reacciones escala piloto:

- Se ha utilizado un microrreactor con tubo de teflón de diámetro interno de 2 mm, como el que se ha descrito anteriormente. Igualmente se han usado bombas peristálticas Masterflex con tubo de teflón.

15

La salida de la espiral se conecta a un reactor de recogida con solución de Carbonato Sódico para destruir el exceso de SO₂ o se conecta directamente a un rotavapor, para concentrar inmediatamente la solución obtenida.

20

Datos Generales:

- Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (NMR, δ) se han realizado a 300 MHz en solución de CDCl₃ usando TMS o CHCl₃ de estándar interno. Las constantes de acoplamiento J se dan en Hertz. s= singulete; d=doblete; t=triplete; dd=doble doblate; AB=sistema AB; m=multiplote y ba=banda ancha o suma de varias señales.

25

- La Cromatografía en capa fina (TLC) se ha realizado con placas Merck de Silicagel 60 F₂₅₄

30

La cromatografía preparativa “flash” se ha realizado con Silicagel de 60 A° y 35 - 70 μ y a una presión de 1,5 - 3 atmósferas, empleando columnas de acero de 26,9x136 cm o bien, para cantidades menores de producto,
5 columnas de cristal de 12x110 cm y a una presión de 0,75 - 1 atmósferas.

EBM significa: éter *t*-Butilmetílico.

DCM significa Diclorometano

10

Si(*t*BDM) significa: Silil-*t*-Butildimetil.

La solución de Hidrógeno Sulfito de Sodio al 40 % peso/volumen es
15 comercial (Panreac, referencia 21642076, 25 L) o bien, se ha preparado a partir de Bisulfito Sódico (Aldrich, referencia 243973, 1 Kg). Las otras sales derivadas del Ácido Sulfuroso también son comerciales. El Ácido Clorhídrico usado es del 37 % QP (Panreac, referencias 211020.0719, 200 L y 211020.0718, 60 L). Los derivados de Vitamina D que se han protegido
20 mediante la técnica expuesta en esta invención son conocidos y se han obtenido según: Calverley M.J.; *Tetrahedron*, 43, 20, 4609 (1987)), ES 2.234.423 y ES 2.411.834.

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

Ejemplos de Aductos de SO₂ preparados:

Compuesto III-1: Aductos de SO₂ de 3(*R*)-(Hidroxi)-9,10-secoergosta-5, 7(*E*),10(19),22(*E*)-tetraeno. (Aductos de SO₂ de Vitamina D₂).

Preparado a partir de 3(*R*)-(Hidroxi)-9,10-secoergosta-5(*Z*),7(*E*),10(19),22(*E*)-tetraeno. (Vitamina D₂)

IR (KBr): 3290 (OH), 1300 y 1150 (SO₂) y 1053 cm⁻¹.

10

Compuesto III-2 Aductos de SO₂ de 3(*R*)-(tert-Butildimetilsiloxi)-9,10-secoergosta-5,7(*E*),10(19),22(*E*)-tetraeno. (Aductos de SO₂ de Vitamina D₂ Sililada).

15

Preparado a partir de 3(*R*)-(tert-Butildimetilsiloxi)-9,10-secoergosta-5(*Z*),7(*E*),10(19),22(*E*)-tetraeno. (Vitamina D₂ Sililada)

IR (KBr): 1305 y 1165 (SO₂) y 1053 cm⁻¹.

20

Compuesto III-3: Aductos de SO₂ de 1(*S*), 3(*R*)-bis(tert-Butildimetilsiloxi)-9,10-secoergosta-5,7(*E*),10(19),22(*E*)-tetraeno.

Preparado a partir de 1(*S*), 3(*R*)-bis(tert-Butildimetilsiloxi)-9,10-secoergosta-5,7(*E*),10(19),22(*E*)-tetraeno.

IR (KBr): 1301 y 1166 (SO₂), 1256 y 1090 (C-O) cm⁻¹.

Compuesto III-4: Aductos de SO₂ de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsiloxi)-20(R)-(2-Iodovinil)-9,10-secopregna-5,7(E),10(19)-tetraeno.

5 Preparado a partir de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsiloxi)-20(R)-(2-Iodovinil)-9,10-secopregna-5,7(E),10(19)-tetraeno.

IR (KBr): 1324 y 1095 (SO₂), 1260 (C-O), 968 (CH=CHI) cm⁻¹.

10 **Compuesto III-5: Aductos de SO₂ de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsiloxi)-20(S)-formil-9,10-secopregna-5,7(E),10(19)-tetraeno.**

Preparado a partir de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsiloxi)-20(S)-formil-9,10-secopregna-5,7(E),10(19)-tetraeno.

15 IR (KBr): 1728, 1310 y 1152 (SO₂), 1260 y 1083 (C-O) cm⁻¹.

Compuesto III-6: Aductos de SO₂ de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsiloxi)-20(R)-(3'-ciclopropil-3'-oxoprop-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5,7(E),10(19)-tetraeno.

Preparado a partir de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsiloxi)-20(R)-(3'-ciclopropil-3'-oxoprop-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5,7(E),10(19)-tetraeno.

25 IR (KBr): 3470 (OH), 1665, 1681 y 1624 (C=O/C=C-COH), 1315 y 1161 (SO₂), 1256 y 1089 (C-O) cm⁻¹.

Compuesto III-7: Aductos de SO₂ de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsiloxi)-20(R)-(4'-metil-3'-oxopent-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5,7(E),10(19)-tetraeno.

5

Preparado a partir de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsiloxi)-20(R)-(4'-metil-3'-oxopent-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5,7(E),10(19)-tetraeno.
IR (KBr): 1715 (C=O), 1320 y 1120 (SO₂), 1256 y 1085 (C-O) cm⁻¹.

10

Compuesto III-8: Aductos de SO₂ de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsiloxi)-20(R)-(4'-oxopent-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5,7(E),10(19)-tetraeno.

15 Preparado a partir de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsiloxi)-20(R)-(4'-oxopent-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5,7(E),10(19)-tetraeno.
IR (KBr): 1670, (C=O), 1367 y 1163 (SO₂), 1256 y 1090 (C-O) cm⁻¹.

20 **Compuesto III-9: Aductos de SO₂ de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsiloxi)-20(R)-(3'-ciclopropil-3'-oxoprop-1'-inil)-9,10-secopregna-5,7(E),10(19)-tetraeno.**

Preparado a partir de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsiloxi)-20(R)-(3'-ciclopropil-3'-oxoprop-1'-inil)-9,10-secopregna-5,7(E),10(19)-tetraeno.
25 IR (KBr): 2220 (C≡C), 1664, (C=O), 1316 y 1161 (SO₂), 1256 y 1089 (C-O) cm⁻¹.

Compuesto III-10: Aductos de SO₂ de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsiloxi)-20(R)-(3'-ciclopropil-3'-hidroxiprop-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5,7(E),10(19)-tetraeno.

5 Preparado a partir de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsiloxi)-20(R)-(3'-ciclopropil-3'-hidroxipropil-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-tetraeno.

IR (KBr): 3468 (OH), 1318 y 1163 (SO₂), 1256 y 1094 (C-O) cm⁻¹.

10

Compuesto III-11: Aductos de SO₂ de 20(R)-(3'-Ciclopropil-3'-hidroxiprop-1'(E)-enil)- 1(S), 3(R)-dihidroxi)-9,10-secopregna-5,7(E),10(19)-tetraeno.

15 Preparado a partir de 20(R)-(3'-Ciclopropil-3'-hidroxiprop-1'(E)-enil)- 1(S), 3(R)-dihidroxi)-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-tetraeno.

IR (KBr): 3445 (OH), 1318 y 1162 (SO₂), 1054 (C-O) cm⁻¹.

20 **Compuesto III-12: Aductos de SO₂ de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsiloxi)-20(R)-(3'-hidroxi-4'-metil-pent-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5,7(E),10(19)-tetraeno.**

Preparado a partir de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsiloxi)-20(R)-(3'-hidroxi-4'-metil-pent-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-tetraeno.

25 IR (KBr): 3446 (OH), 1317 y 1160 (SO₂), 1089 (C-O) cm⁻¹.

Compuesto III-13: Aductos de SO₂ de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsilioxo)-20(R)-((5'-hidroxi-5'-etil)-hept-1'(E)-en-3'-inil)-9,10-secopregna-5,7(E),10(19)-tetraeno.

5

Preparado a partir de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsilioxo)-20(R)-((5'-hidroxi-5'-etil)-hept-1'(E)-en-3'-inil)-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-tetraeno.
IR (KBr): 3460 (OH), 1313 y 1153 (SO₂), 1247 y 1087 (C-O) cm⁻¹.

10

Compuesto III-14: Aductos de SO₂ de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsilioxo)-20(R)-(3'-ciclopropil-3'-hidroxiprop-1'(E)-inil)-9,10-secopregna-5,7(E),10(19)-tetraeno.

15 Preparado a partir de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsilioxo)-20(R)-(3'-ciclopropil-3'-hidroxiprop-1'(E)-inil)-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-tetraeno.

IR (KBr): 3500-3475 (OH), 1309 y 1155 (SO₂), 1255 y 1089 (C-O) cm⁻¹.

20

Compuesto III-15: Aductos de SO₂ de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsilioxo)-20(R)-((4'-hidroxi-4'-metil)-pent-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5,7(E),10(19)-tetraeno.

25 Preparado a partir de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsilioxo)-20(R)-((4'-hidroxi-4'-metil)-pent-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-tetraeno.

IR (KBr): 3300-3475 (OH), 1309 y 1156 (SO₂), 1258 y 1087 (C-O) cm⁻¹.

30

A continuación se dan 4 ejemplos más detallados de estas preparaciones:

Ejemplo 1: Aductos de SO₂ de 3(R)-(Hidroxi)-9,10-secoergosta-5, 7(E),10(19),22(E)-tetraeno. (Aductos de SO₂ de Vitamina D₂) (Compuesto III-1)

a) Reacción en "batch":

10

En un reactor de 100 litros se cargan 3 Kg de Vitamina D₂ y 50 litros de Diclorometano y se enfría hasta -5 °C. Entonces se va pasando lentamente SO₂, generado a partir de una bombona y procurando que la temperatura no exceda de 0 °C. Periódicamente se van sacando muestras y se analizan por

15 HPLC *

Después de la segunda muestra se da la reacción por concluida, habiéndose tardado 2 horas de reacción y habiéndose añadido 4 Kg de SO₂.

20 Después de una hora se inicia la destilación de la solución a temperatura inferior a 50 °C y vacío. La destilación dura aproximadamente 2 horas, rindiendo un aceite oscuro, que se utiliza directamente para su conversión en *trans*-Vitamina D₂, mediante eliminación del SO₂.

25 (*): Análisis HPLC: Heptano/EBM 100:15 a 1,5 ml/min y a 265 nm

Se controla la desaparición de la Vitamina D₂.

(**): Una alícuota del aceite final obtenido se desprotege mediante una
30 reacción de retro Diels-Alder (DMF/CO₃HNa a 80 °C). El producto resultante

se analiza en las condiciones anteriores, obteniéndose un 89,4 % de Vitamina D₂ *trans* (t_R= 3,4 min) y 0,80 % de Vitamina D₂ remanente (t_R=6,5 min) y además, 0,035 % y 8,3 % de dos impurezas de t_R=3,8 y 4,5 minutos, respectivamente.

5

b) Reacción en continuo

En 5 recipientes **a** de 10 L (conectados en paralelo entre sí) se prepara una solución de 1 Kg de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsiloxi)-9,10-secoergosta-
10 5,7(E),10(19),22(E)-tetraeno en 50 litros de Diclorometano (200 gr/10 L por recipiente) y se mantienen a 0 °C y en atmósfera de N₂. En un segundo recipiente **b** se colocan 150 litros de Diclorometano y en el tercero **c** 150 litros de una solución de Bisulfito Sódico al 40 % peso/volumen. Un recipiente **d** contiene HCl concentrado. Mediante el equipo descrito
15 anteriormente (longitud de la espiral=150 m, diámetro de la espiral= 10 mm, volumen mezclador M1= 1 l, volumen mezclador M2= 5 L), se ponen en marcha las bombas BP C y BP D a un flujo de 9 L/hora, mezclándose en el mezclador M2. El pH de la fase acuosa se mantiene entre 2,2 y 2,3 mediante HCl concentrado y controlándose con un pH-metro automático. Mediante la
20 bomba BP B se extrae la fase orgánica a una velocidad de 9 L/hora, la cual se mezcla en el mezclador M1 con la solución que viene del recipiente **a**, impulsada por la bomba BP A, a un flujo de 3 l/hora.

La mezcla que sale del mezclador M1 pasa por la espiral del reactor RE y el
25 líquido que sale se introduce directamente a un rotavapor y se va concentrando, obteniéndose un sólido blanco-grisáceo con rendimiento cuantitativo.

El análisis HPLC muestra la formación de un 1,8 % de la impureza de t_R=4,5
30 minutos, siendo indetectable la impureza de t_R=3,8 minutos.

Ejemplo 2: Aductos de SO₂ de 3(R)-(tert-Butildimetilsiloxi)-9,10-secoergosta-5,7(E),10(19),22(E)-tetraeno. (Aductos de SO₂ de la Vitamina D₂ Sililada). (Compuesto III-2).

5

a) Reacción en "batch":

Mediante un proceso semejante al del ejemplo 1 y a partir de 3,8 Kg de 3(R)-
10 (tert-Butildimetilsiloxi)-9,10-secoergosta-5(Z),7(E),10(19),22(E)-tetraeno
(Vitamina D₂ Sililada) se obtienen los correspondientes aductos de SO₂,
usando 10 Kg de SO₂ generados a partir de una bombona de SO₂ y en
solución de 50 litros de Diclorometano. La temperatura se mantuvo entre 0-
10 °C. La adición duró 4 horas y luego se dejó durante toda la noche a
15 -2 °C.

Una alícuota del aceite obtenido por destilación de la solución se analizó por
HPLC: Heptano/AcOEt 100:0,025, a 3 ml/min y a 265 nm, resultando un 78,9
% de Vitamina D₂ sililada *trans* (t_R=3,47 min) y un 1,6 % de Vitamina D₂
20 sililada (t_R=4,0 min) y dos impurezas a 4,35 y 6,3 minutos de 5,9 y 13,1 %
respectivamente.

b) Reacción en continuo:

25

Mediante un proceso semejante al del ejemplo 1 y a partir de 1 Kg de 3(R)-
(tert-Butildimetilsiloxi)-9,10-secoergosta-5(Z),7(E),10(19),22(E)-tetraeno
(Vitamina D₂ Sililada) se obtienen los correspondientes aductos de SO₂,
usando el mismo equipo allí descrito.

30

Se obtiene un aceite parduzco, el cual presenta según análisis de HPLC un 1,4 % de la impureza de $t_R=4,35$ minutos y un 4,6 % de la impureza de $t_R=6,3$ minutos

5

Ejemplo 3: Aductos de SO₂ de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsiloxi)-9,10-secoergosta-5,7(E),10(19),22(E)-tetraeno. (Compuesto III-3)

10a) Reacción en "batch":

En un reactor de 10 litros, provisto de un condensador a -70 °C (hielo seco/acetona) se introduce SO₂ gas hasta condensar un volumen de 4000 ml de SO₂. El reactor se mantiene en un baño a -20 °C. Se introducen 250 g de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsiloxi)-9,10-secoergosta-5,7(E),10(19),22(E)-tetraeno disueltos en 750 ml de Dietiléter. Se aumenta la temperatura del baño a -10 °C y se mantiene el conjunto a reflujo durante 30 minutos. Después de este tiempo, se añaden 250 ml más de Dietiléter y se aumenta la temperatura del refrigerante a -10 °C. Mediante un ligero vacío se va destilando lentamente la solución, recogiendo el destilado sobre una solución refrigerada de 250 litros de NaOH 1N. Se obtiene un sólido blanco con rendimiento cuantitativo.

25b) Reacción en continuo:

En un recipiente **a** se prepara una solución de 500 g de 3(R)-(Hidroxi)-9,10-secoergosta-5(Z),7(E),10(19),22(E)-tetraeno. (Vitamina D₂) en 20 litros de Diclorometano. En un segundo recipiente **b** se colocan 60 litros de Diclorometano y en un tercero **c** 60 litros de una solución de Bisulfito Sódico

al 40 % peso/volumen. Un recipiente **d** contiene HCl concentrado. Mediante el equipo descrito anteriormente (longitud de la espiral=100 m, diámetro del tubo=6 mm, volumen mezclador M1= 1 L, volumen mezclador M2= 2 L), se ponen en marcha las bombas BP C y BP D a un flujo de 3 L/hora, mezclándose en el mezclador M2. El pH de la fase acuosa se mantiene entre 2,1 y 2,3 mediante HCl concentrado y controlándose con un pH-metro automático. Mediante la bomba BP B se extrae la fase orgánica a una velocidad de 3 L/hora, la cual se mezcla en el mezclador M1 con la solución que viene del recipiente **a**, impulsada por la bomba BP A, a un flujo de 1 L/hora.

La mezcla que sale del mezclador M1 pasa por la espiral del reactor RE y el líquido que sale se recoge en una solución saturada de Carbonato Sódico y Hexano, que se va renovando periódicamente. La fase orgánica se decanta, se lava con salmuera diluida, se seca sobre Sulfato Sódico anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose un sólido blanco con rendimiento cuantitativo.

Ejemplo 4: Aductos de SO₂ de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsiloxi)-20(R)-(3'-ciclopropil-3'-oxoprop-1'-inil)-9,10-secopregna-5,7(E),10(19)-tetraeno.(Compuesto III-9)

En un recipiente **a** se prepara una solución de 50 gr de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsiloxi)-20(R)-(3'-ciclopropil-3'-oxoprop-1'-inil)-9,10-secopregna-5,7(E),10(19)-tetraeno en 2 litros de Diclorometano. En un segundo recipiente **b** se colocan 10 litros de Diclorometano y en un tercero **c** 10 litros de una solución de bisulfito sódico al 40 % peso/volumen. Un recipiente **d** contiene HCl concentrado. Mediante el equipo descrito anteriormente

- (longitud de la espiral=200 m, diámetro del tubo=2 mm, volumen mezclador M1= 0,5 L, volumen mezclador M2= 2 L), se ponen en marcha las bombas BP C y BP D a un flujo de 0,3 L/hora, mezclándose en el mezclador M2. El pH de la fase acuosa se mantiene entre 2,1 y 2,3 mediante HCl concentrado y controlándose con un pH-metro automático. Mediante la bomba BP B se extrae la fase orgánica a una velocidad de 0,8 L/hora, la cual se mezcla en el mezclador M1 con la solución que viene del recipiente a, impulsada por la bomba BP A, a un flujo de 0,25 L/hora.
- 5
- 10 La mezcla que sale del mezclador M1 pasa por la espiral del reactor RE y el líquido que sale se recoge en un matraz BOT que contiene 5 L de una solución de Carbonato Sódico al 10 % y 3 L de Hexano. La fase orgánica se decanta, se lava con salmuera diluida, se seca sobre Sulfato Sódico Anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose un sólido espumoso blanco-amarillento. Este sólido se purifica mediante cromatografía flash en silicagel, eluyendo con Hexano/EBM 2:1, obteniéndose 52,5 gr de III-9 en forma de espuma blanca.
- 15
- 20 ^1H RMN (CDCl_3) (mezcla de los dos isómeros 6R+6S) =
- 0,06+0,07 (s, 12H), 0,60 + 0,70 (s, 3H), 0,87,0,88, 0,89 (22H suma dobletes + singuletes), 1,08 (t, 1H, J: 4Hz), 1,13, 1,16, 1,19 (3H,d, J:7Hz), 3,61-3,95 (2H, AB, J: 16Hz), 4,18-4,30 (b,a, 1H), 4,48-4,82 (2H, d, J:10Hz).
- 25

En la tabla siguiente se resumen las condiciones de reacción y flujos en que se han realizado los ejemplos antes expuestos:

Tabla 1

	R	III-1	III-2	III-3	III-4	III-5
Diámetro interno tubo (mm)	10	10	6	2	2	
Longitud tubo (metros)	100	100	100	200	200	
Flujo (L/Hora)*	12	12	4	1,05	1,05	
Tiempo de residencia (Minutos)	56	56	41	35	35	
V Mezclador M1 (Litros)	1	1	1	0,5	0,5	
Concentración (gramos/litro)**	20	20	25	20	20	
Concentración (gramos/litro)***	5	5	6,25	5,95	5,95	
Temperatura (°C)	0	0	25	15	15	
Rendimiento	97,2	92,8	99,0	93,8	90,5	

Tabla 1 (Continuación).

R	III-6	III-7	III-8	III-9	III-10
Diámetro interno tubo (mm)	6	6	6	2	2
Longitud tubo (metros)	100	100	100	200	200
Flujo (L/Hora)*	4	4	4	1,05	1,05
Tiempo de residencia (Minutos)	41	41	41	35	35
V Mezclador M1 (Litros)	1	1	1	0,5	0,5
Concentración (gramos/litro)**	30	30	30	25	25
Concentración (gramos/litro)***	7,5	7,5	7,5	6,25	6,25
Temperatura (°C)	25	25	25	15	15
Rendimiento	96,7	95,0	97,4	95,4	93,8

Tabla 1 (Continuación).

R	III-11	III-12	III-13	III-14	III-15
Diámetro interno tubo (mm)	2	6	2	6	6
Longitud tubo (metros)	200	100	200	100	100
Flujo (L/Hora)*	1,05	4	1,05	4	4
Tiempo de residencia (Minutos)	35	41	35	41	41
V Mezclador M1 (Litros)	1	1	0,5	1	1
Concentración (gramos/litro)**	10	25	20	25	25
Concentración (gramos/litro)***	2,5	6,25	5,95	6,25	6,25
Temperatura (°C)	5	25	20	25	25
Rendimiento	86,4	96,8	90,4	92,6	94,9

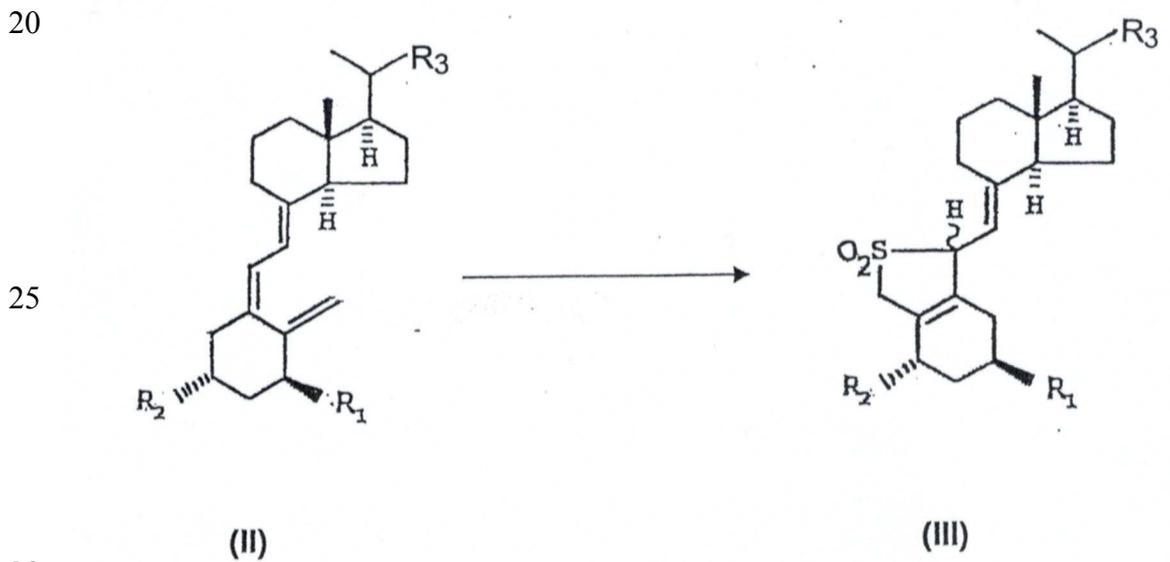
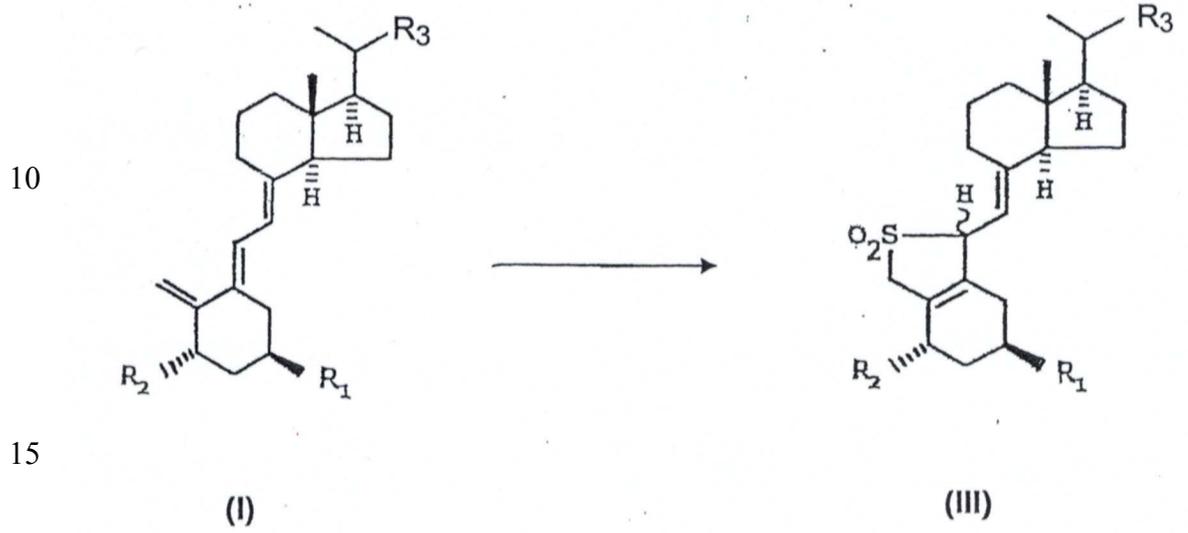
(*): Flujo total: Suma flujo solución producto a proteger y flujo solución SO₂.

(**): Concentración de la solución inicial de producto a proteger.

- 5 (***) Concentración final de la solución de producto (una vez sumada la solución de SO₂).

Reivindicaciones

1 - Procedimiento para proteger derivados de Vitamina D de estructura
 5 general (I) o (II) con SO₂,



donde R1 y R2 pueden ser iguales o diferentes y representan Hidrógeno, OH o un grupo OX/OY, siendo X e Y grupos protectores de hidroxilos y R₃ es una cadena de 1 a 10 átomos de carbono, saturada o insaturada, no sustituida o sustituida, donde los sustituyentes son preferentemente alquilo,
5 halógenos, alcoholes, éteres, ésteres, aldehídos y/o cetonas,

para dar compuestos de estructura general (III), útiles como intermedios para la síntesis de análogos de Vitamina D, caracterizado por que la reacción de protección se realiza en un reactor de flujo continuo.

10

2 – Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que se genera un flujo de una solución de SO₂ en continuo, en paralelo con la reacción de protección.

15

3 – Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por que se mezcla un flujo de una solución de dicho derivado de Vitamina D de estructura general (I) o (II) a proteger con dicho flujo de una solución de SO₂.

20

4 – Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 ó 3, caracterizado por que dicho flujo de una solución de SO₂ es una solución orgánica.

25

5 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que se utilizan compuestos en los cuales X e Y representan un grupo sililo.

6 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que X e Y representan un grupo *tert*-Butildimetilsililo.

- 7 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que el SO_2 se genera a partir de un derivado del Ácido Sulfuroso y un ácido.
- 5 8 - Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por que los derivados del Ácido Sulfuroso son sulfitos, hidrogenosulfitos, ditionitos o tiosulfatos de metales alcalinos, alcalinotérreos o de amonio.
- 9 - Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por que el
10 derivado del Ácido Sulfuroso es el Hidrogenosulfito de Sodio.
- 10 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizado por que el ácido utilizado es un ácido fuerte como Ácido Clorhídrico, Ácido Nítrico, Ácido Sulfúrico o Ácido Fosfórico.
- 15 11 - Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado por que el ácido utilizado es Ácido Clorhídrico concentrado.
- 12 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11,
20 caracterizado por que para obtener los compuestos de estructura general (III) se utiliza un disolvente orgánico inmiscible en agua.
- 13 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12,
25 éteres y el grupo de compuestos clorados.
- 14 - Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado por que el disolvente utilizado es Diclorometano.

- 15 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado por que la temperatura en que se realiza la protección para obtener los compuestos de estructura general (III), está comprendida entre -40 °C y 40 °C.
- 5
- 16 - Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado por que la temperatura a la que se realiza la protección para obtener los compuestos de estructura general (III), es de 0 °C a 25 °C.
- 10
- 17 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado por que el diámetro del tubo del reactor de flujo continuo se halla comprendido entre 0,05 y 2 cm.
- 18 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado por que el tiempo de residencia dentro del reactor de flujo continuo se halla comprendido entre 20 y 120 minutos.
- 15
- 19 - Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado por que el tiempo de residencia dentro del reactor de flujo continuo es de 40 a 60 minutos.
- 20
- 20 - Procedimiento de fabricación de Calcitriol, Tacalcitol o Calcipotriol, caracterizado por que incluye una etapa de protección de un compuesto de estructura general (I) o (II) para dar un compuesto de estructura general (III) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.
- 25
- 21 - Uso de un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la fabricación de Calcitriol, Tacalcitol y Calcipotriol.

22 - Uso de un microrreactor en continuo para la realización de un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

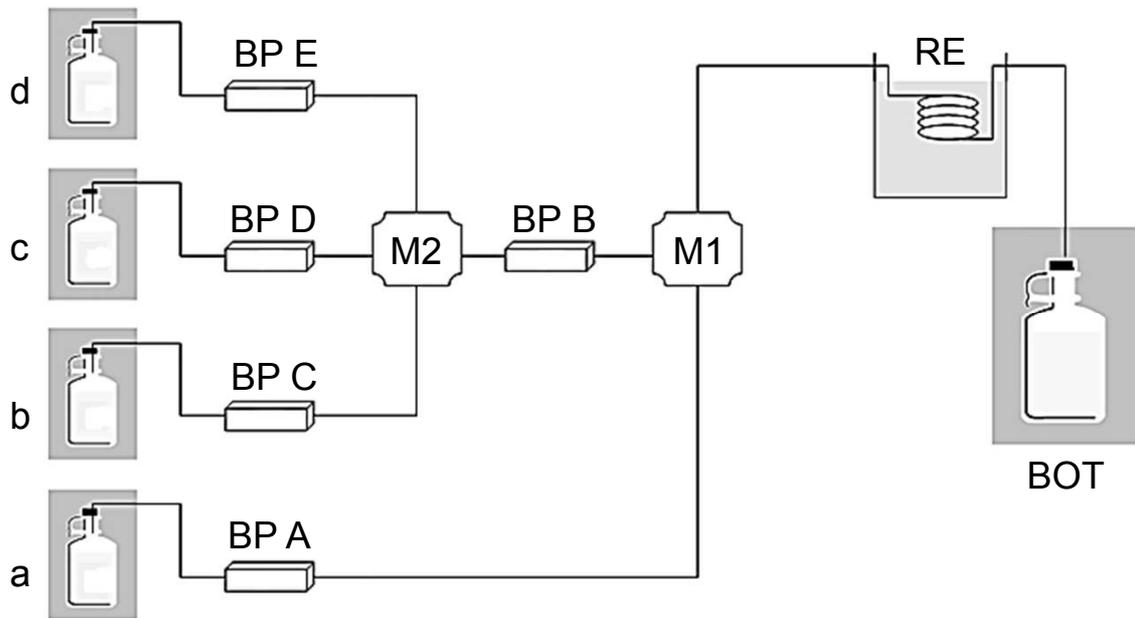


FIG. 1



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201431964

②② Fecha de presentación de la solicitud: 30.12.2014

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **C07C401/00** (2006.01)
C07B45/02 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 2007088007 A1 (NG CHZE S ET AL.) 19/04/2007, Ejemplo 2; páginas 4 y 5, Ruta Sintética 1.	1-22
A	RAY, R. et al. "Synthesis of 25-Hydroxy[6,19,19'- ² H ₃]vitamin D ₃ and 1 α ,25-dihydroxy-[6, 19, 19'- ² H ₃]vitamin D ₃ ". Steroids, 1992, Vol. 57, páginas 142-146. Ver página 143, Figura 1, párrafo 3.	1-22
A	ANDERSON, B. G. et al. "Development of an Improved Process for Doxercalciferol via a Continuous Photochemical Reaction". Organic Process Research & Development, 2012, Vol. 16, páginas 967-975. Ver página 968, columna 2, párrafo 2; Esquema 2.	1-22
A	WO 2005095336 A2 (LEO PHARMA AS et al.) 13/10/2005, página 1, líneas 5-9; página 2, línea 21 – página 7, línea 3; página 29, líneas 31-37.	1-22

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
09.12.2015

Examinador
N. Martín Laso

Página
1/4

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

C07C, C07B

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, BD-TXT, NPL, XPESP, BIOSIS, CAS.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 09.12.2015

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-22	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-22	SI
	Reivindicaciones	NO

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

Base de la Opinión.-

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

1. Documentos considerados.-

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

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 2007088007 A1 (NG CHZE S et al.)	19.04.2007
D02	RAY, R. et al. "Synthesis of 25-Hydroxy[6,19,19'- ² H ₃]vitamin D ₃ and 1 α ,25-dihydroxy-[6, 19, 19'- ² H ₃]vitamin D ₃ ". Steroids, 1992, Vol. 57, páginas 142-146.	1992
D03	ANDERSON, B. G. et al. "Development of an Improved Process for Doxercalciferol via a Continuous Photochemical Reaction". Organic Process Research & Development, 2012, Vol. 16, páginas 967-975.	29.01.2012
D04	WO 2005095336 A2 (LEO PHARMA AS et al.)	13.10.2005

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a un procedimiento de obtención de sulfonas derivadas de la vitamina D de fórmula general III mediante protección de los dienos de fórmula general I o II con SO₂ en un reactor de flujo continuo, a un procedimiento de preparación de Calcitriol, Tacalcitol o Calcipotriol que incluye dicha reacción y al uso de un microreactor en continuo para llevar a cabo la reacción de obtención de las sulfonas.

El documento D01 divulga la obtención de la sulfona 3, de fórmula concordante con la de los compuestos de fórmula general III definidos en la solicitud, mediante reacción del dieno 2 derivado de la vitamina D disuelto en diclorometano con una solución acuosa de SO₂ (Ejemplo 2, párrafo 36; páginas 4 y 5, Ruta Sintética 1).

El documento D02 divulga la reacción de protección del dieno 2, compuesto de fórmula concordante con los de fórmula general II definidos en la solicitud, mediante reacción de dicho dieno con SO₂ líquido, obteniéndose los correspondientes aductos de SO₂ de fórmula 6 (página 143, Figura 1, párrafo 3).

El documento D03 divulga la obtención de la sulfona 11 derivada de la vitamina D, compuesto de fórmula concordante con la de las sulfonas de fórmula general II definidas en la solicitud, mediante reacción del correspondiente dieno 1 con SO₂ a reflujo (página 968, columna 2, párrafo 2; esquema 2).

El documento D04 divulga la reacción de protección de los dienos derivados de vitamina D IIIa ó IIIb con SO₂ para la obtención de las correspondientes sulfonas VIa y VIb, compuestos de fórmula concordante con las de los compuestos I, II y III recogidos en la solicitud. El dióxido de azufre utilizado puede ser líquido, gas o disuelto en un disolvente (página 1, líneas 5-9; página 2, línea 21 □ página 7, línea 3; página 29, líneas 31-37).

La diferencia entre la reacción de protección definida en la solicitud y la recogida en cualquiera de los documentos D01-□ D04 reside en que la reacción con SO₂ se realiza en un reactor de flujo continuo, por lo que se reconoce novedad. Dado que no existen indicios en el estado de la técnica que orienten hacia la realización de dicha reacción en continuo, lo que permite minimizar la formación de impurezas durante la reacción, evitar acumulaciones de SO₂ y posibilitar el paso a escala industrial, se reconoce igualmente actividad inventiva.

Por lo tanto, la invención definida en las reivindicaciones 1-22 es nueva y posee actividad inventiva (Art. 6.1 y 8.1 LP 11/1986).