

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 905**

21 Número de solicitud: 201531925

51 Int. Cl.:

C07C 401/00 (2006.01)

C07C 29/143 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCÓN

B1

22 Fecha de presentación:

29.12.2015

43 Fecha de publicación de la solicitud:

30.06.2017

Fecha de la concesión:

02.04.2018

45 Fecha de publicación de la concesión:

09.04.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

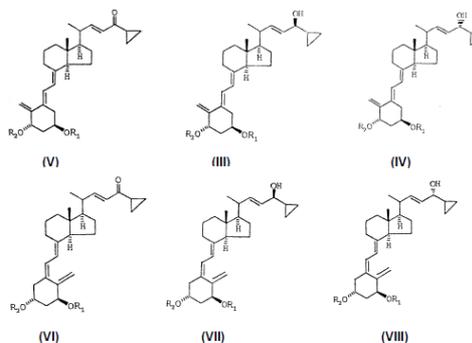
74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

54 Título: **Procedimiento para reducir cetonas derivadas de vitamina D en continuo y procedimiento de fabricación de calcipotriol y uso correspondiente**

57 Resumen:

Procedimiento para reducir cetonas derivadas de vitamina D en continuo y procedimiento de fabricación de calcipotriol y uso correspondiente. Procedimiento para reducir cetonas derivadas de vitamina D de estructura general (V) o (VI) con borohidruros, donde R_{FA} R_G pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno o grupos protectores de hidroxilos, para dar compuestos de estructura general (III) y (IV) o (VII) y (VIII), útiles como intermedios para la síntesis de calcipotriol, donde la reacción de reducción se realiza en un reactor de flujo continuo. Este procedimiento puede ser empleado como parte de un procedimiento de fabricación de calcipotriol.



ES 2 620 905 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP 11/1986.

PROCEDIMIENTO PARA REDUCIR CETONAS DERIVADAS DE VITAMINA D EN CONTINUO Y PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN DE CALCIPOTRIOL Y USO CORRESPONDIENTE

5

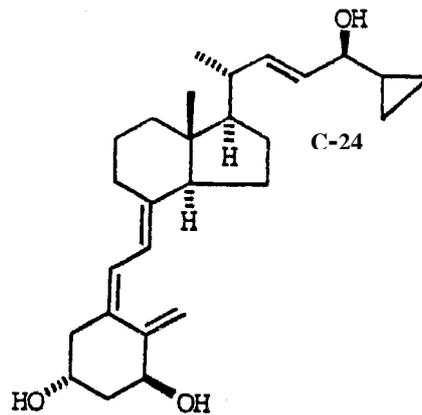
Descripción

Campo de la Técnica

La presente invención trata de una producción industrial de intermedios clave para la síntesis de calcipotriol: 20(R)-(3'-(S)-ciclopropil-3'-hidroxiprop-1' (E)-enil)-1(S), 3(R)-dihidroxi-9,10-secopregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trieno, mediante un nuevo procedimiento de reducción de 20(R), 1(S), (3(R)-Bis(*tert*-butildimetilsililoxi)-20-(3'-ciclopropil-3'-oxiprop-1'(E)-enil)-1(S)-9,10-secopregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trieno o de 20(R), 1(S), (3(R)-Bis(*tert*-butildimetilsililoxi)-20-(3'-ciclopropil-3'-oxiprop-1'(E)-enil)-1(S)-9,10-secopregna-5(E), 7(E), 10(19)-trieno.

El proceso industrial de reducción que se describe en esta patente, se realiza en microrreactores de flujo continuo, los cuales permiten minimizar los riesgos asociados a trabajar con reactivos altamente inflamables a escala industrial.

20



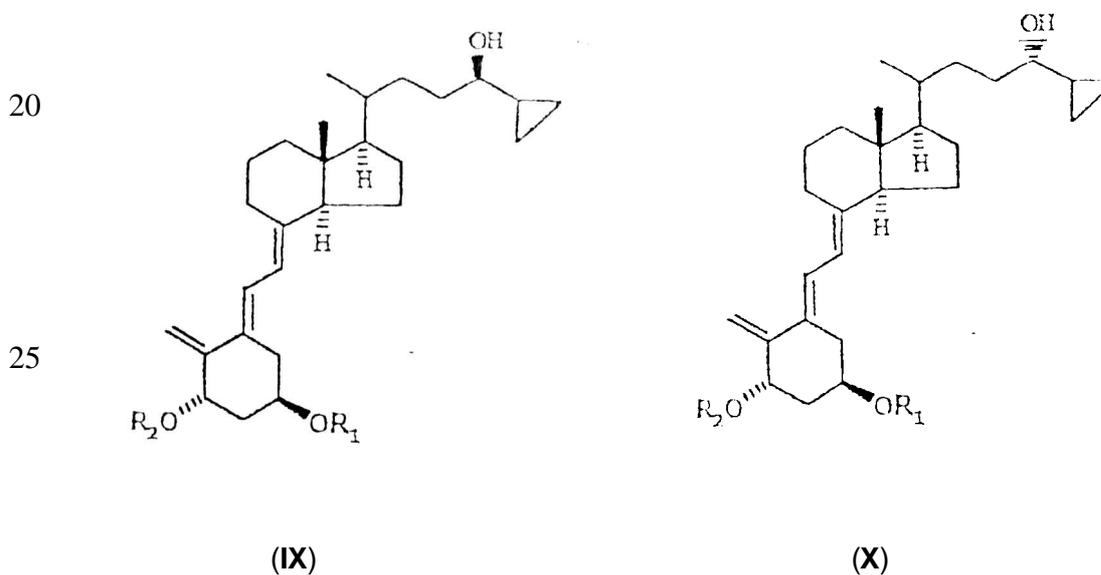
25

30

Calcipotriol (I)

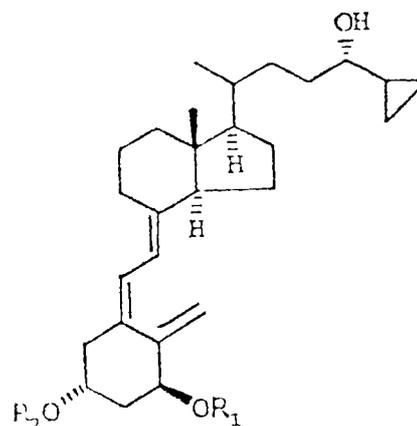
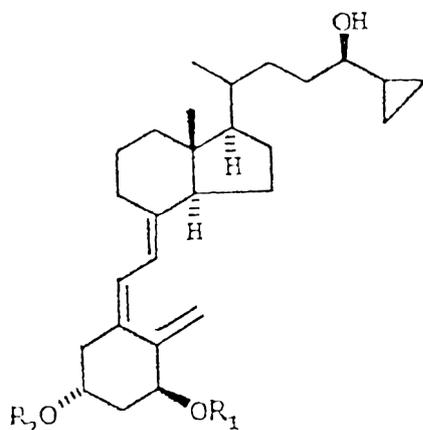
En todos los casos se obtienen mezclas de los dos isómeros 24R y 24S, necesiándose un paso posterior de separación, que puede ser cromatografía preparativa o resolución enzimática (WO 03/060094).

- 5 Para el escalado industrial se observaron diversos problemas según el proceso: la utilización de reactivos peligrosos como el *tert*-butil-litio y reactivos caros y tóxicos como el Cl_2Cr para la obtención del alquénil-iododerivado. La relación de isómeros 24S/24R es 1.
- 10 La reducción mediante reductores aquirales se realiza mediante hidruros de boro o aluminio sólidos que se añaden a la solución de la cetona, generándose un gran desprendimiento de hidrógeno. La relación de isómeros 24S/24R es baja (0,66), ocurriendo además una importante reducción del doble enlace contiguo C22-C23. Mediante la adición de CeCl_3 se ha conseguido rebajar la suma de los alcoholes saturados (IX) y (X) o (XI) y (XII) hasta el 1 %.
- 15



5

10



15 La reducción mediante reductores quirales proporciona relaciones mejores de isómeros 24S/24R, que llegan al 3,17 en el caso de usar (R)-2-amino-3-metil-1,1-difenil-1-butanol y dietilanilina-borano. Pero el uso de boranos es peligroso a escala industrial ya que son muy inflamables y desprenden hidrógeno en contacto con el agua. Otro problema de los boranos es su tendencia a adicionarse a los dobles enlaces, disminuyendo el rendimiento de la reacción y complicando su purificación.

20 Para eliminar este problema se han protegido los dobles enlaces de los carbonos 5 y 7 mediante la formación de aductos de SO₂, pero el reactivo doble enlace en C22-C23 sigue libre y expuesto a la hidrogenación e hidroboración. Además, la formación de aductos de SO₂, implica un paso adicional de desprotección y la

25 obtención de alcoholes exclusivamente trans, que se tendrían que fotoisomerizar posteriormente a alcoholes cis.

Otra gran desventaja de los catalizadores quirales es su alto precio.

30 Por lo tanto, se hace necesario disponer de un procedimiento seguro para la obtención de alcoholes alílicos derivados de la vitamina D₂ y que sea aplicable tanto a escala piloto como en escala industrial, en comparación con los procesos tradicionales. Dicho procedimiento debe permitir obtener alcoholes alílicos con alto

grado de pureza y con buen rendimiento químico y óptico y en unas condiciones industrialmente viables.

La presente invención detalla dicho procedimiento.

5

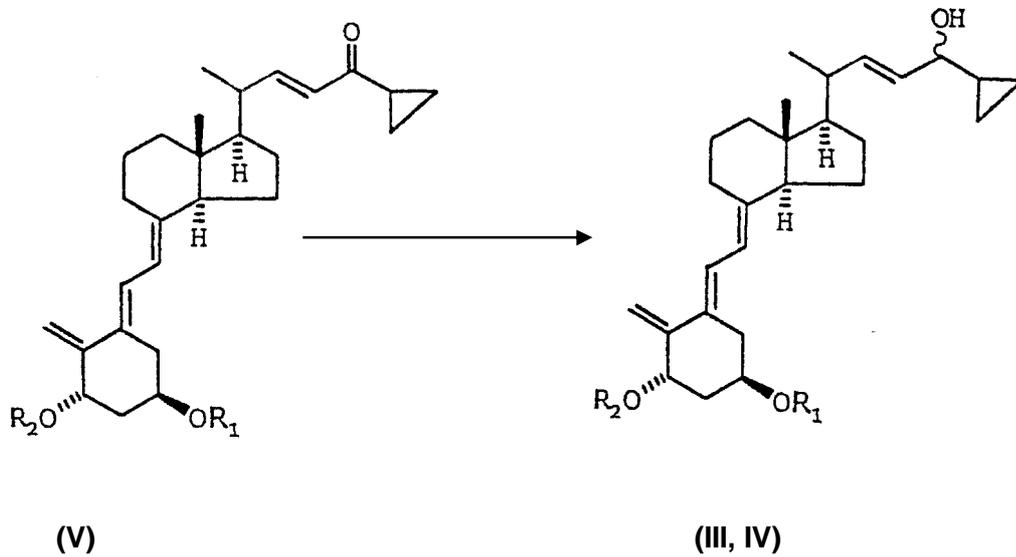
Exposición de la invención

Los autores de la presente invención, durante las investigaciones para el escalado de la reducción de las cetonas (V y VI) a alcoholes alílicos (III, IV, VII y VIII), según el esquema siguiente:

10

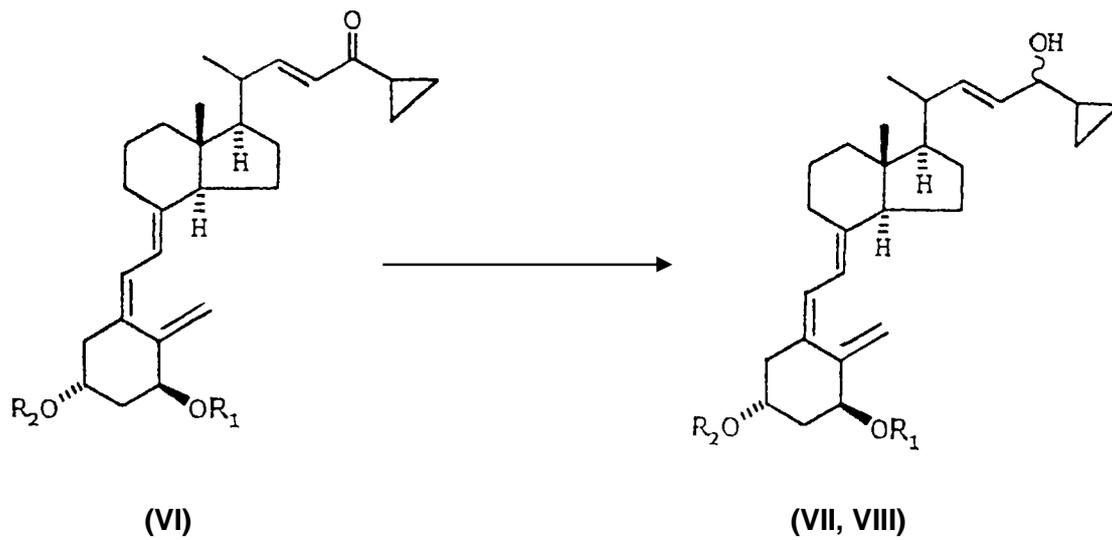
15

20



25

30



consideraron conveniente realizar la reacción en continuo en un microrreactor para minimizar el desprendimiento de hidrógeno. También se consideró oportuno realizar la reducción con borohidruros aquirales, ya que el precio de los catalizadores quirales y la peligrosidad de los diboranos, no compensaban la obtención de una mayor cantidad de isómero 24S.

Sorprendentemente, los autores han descubierto distintas y variadas ventajas con el procesado en microrreactor de las reducciones descritas:

10 - El uso de reductor disuelto en lugar de utilizar el reductor en forma sólida (caso de producción en "batch" (por lotes)) permite obtener en un elevado número de reacciones una mayor proporción del isómero deseado 24S, sin utilizar ningún reactivo quiral. Y en ningún caso la proporción de isómero 24S es menor a la ya conocida.

15 - También es sorprendente que en las condiciones que se describirán a continuación, la reducción del doble enlace C22-C23 se produce en una cantidad inferior al 1 % en la mayoría de los casos.

20 - La reducción mediante el uso de microrreactores en continuo permite procesar grandes cantidades de producto, pero sin que se formen peligrosas acumulaciones de hidrogeno, tal como sucede en las reacciones en "batch".

25 - La menor proporción de isómeros y subproductos respecto a las reacciones convencionales en "batch" permite realizar un escalado con buenos rendimientos y con crudos mucho más fáciles de purificar.

30 - La reacción, básicamente se realiza en una espiral de acero, cristal o teflón de varios metros de longitud que se mantiene a la temperatura deseada en un baño termostático, siendo los reactivos y el producto impulsados por dos bombas. El equipo puede funcionar en continuo durante 24 horas o más y permite la reducción durante este tiempo de 0,25 a 1 kg, de cetona, según las condiciones de la reacción.

Así pues, la invención tiene por objeto un procedimiento para reducir cetonas derivadas de vitamina D de estructura general (V) o (VI) con borohidruros, donde R1 y R2 pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno o grupos protectores de hidroxilos, para dar compuestos de estructura general (III) y (IV) o (VII) y (VIII), útiles como intermedios para la síntesis de calcipotriol, caracterizado por que la reacción de reducción se realiza en un reactor de flujo continuo.

Las reivindicaciones dependientes correspondientes muestran mejoras adicionales y/o alternativas ventajosas del procedimiento de acuerdo con la invención.

La invención también tiene por objeto un procedimiento de fabricación de calcipotriol, caracterizado por que incluye una etapa de reducción de un compuesto de estructura general (V) o (VI) para dar un compuestos de estructura general (III) y (IV) o (VII) y (VIII) según el procedimiento de acuerdo con la invención.

La invención tiene asimismo por objeto el uso de un procedimiento de acuerdo con la invención para la fabricación de calcipotriol y el uso de un microrreactor en continuo para la realización de un procedimiento de acuerdo con la invención.

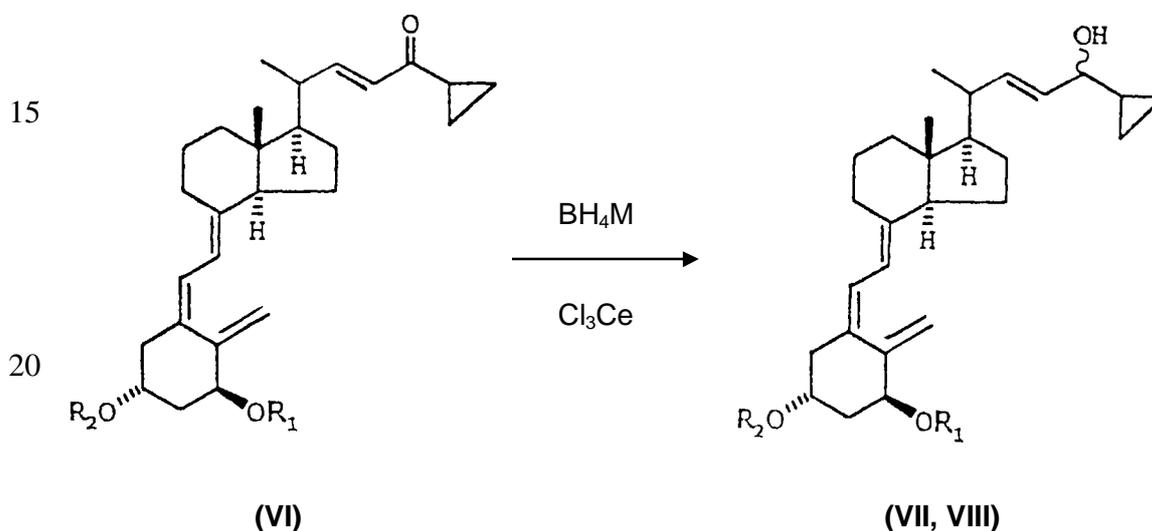
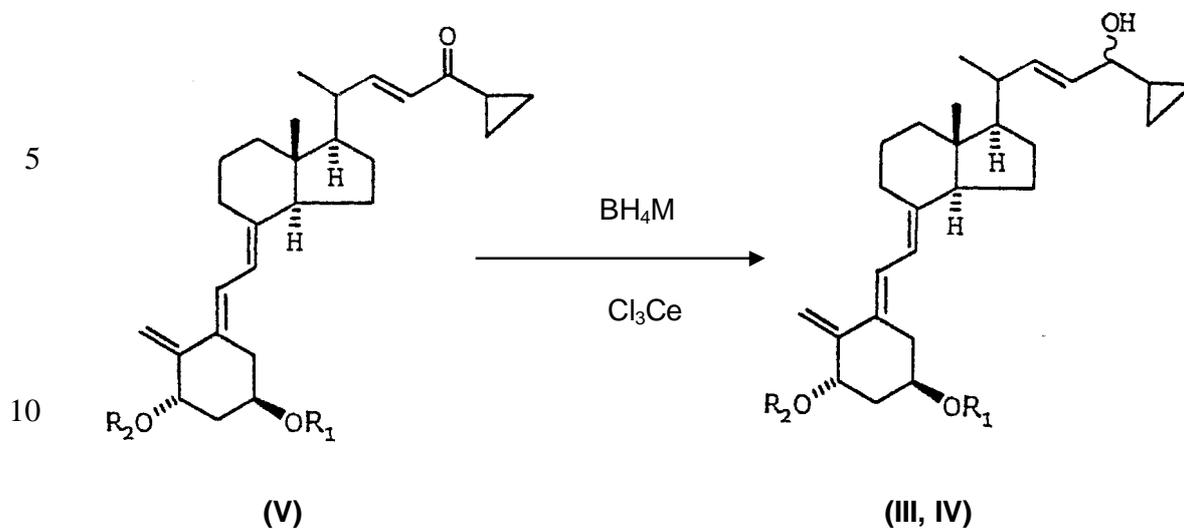
Breve descripción de los dibujos

Fig. 1, una vista esquemática de un reactor de flujo continuo.

Descripción detallada de unas formas de realización de la invención

1) Descripción de la reacción de reducción

El proceso de reducción se refiere a la conversión de las cetonas (V) y (VI) en los alcoholes alílicos (III y IV o VII y VIII), siendo la reacción realizada en un microrreactor con flujo continuo, según el esquema siguiente:



25 representando R_1 y R_2 grupos protectores, siendo de éstos, preferidos los ésteres como los acetatos o benzoatos y los éteres de sililo como el *tert*-Butildimetilsililo, el *tert*-Butildifenilsililo y de éstos es preferido el *tert*-Butildimetilsililo.

30 Como sal inhibidora de la reducción del doble enlace se puede usar cualquier sal de los elementos lantánidos y que sea compatible con las condiciones de la reacción. De entre ellas se prefiere el $\text{Cl}_3\text{Ce} \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ por ser fácilmente asequible. Las sales anhidras dan peores resultados. Otras sales como el $\text{Cl}_3\text{Cr} \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$, el $\text{Cl}_2\text{Ca} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ o el Cl_2Zn son inefectivas o incrementan la proporción de alcoholes saturados.

Como agente reductor se puede utilizar un borohidruro metálico (M= metal o radical amonio), soluble en un disolvente que no lo descomponga. Como ejemplos de tales borohidruros están los borohidruros de sodio, potasio, litio, tetrabutilamonio, benziltriethylamonio, zinc, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro de sodio, etc. Borohidruros preferidos son los de sodio, potasio y tetrabutilamonio.

La reacción se puede realizar a una temperatura comprendida entre 0 °C y 60 °C, siendo preferidas las temperaturas comprendidas entre 20 °C y 30 °C, como por ejemplo 25 °C.

Son posibles muchas proporciones diferentes entre la cetona, la sal lantánida, el reductor y el disolvente y en general tienen poca influencia en la proporción final de isómeros. Pero es conveniente no usar un gran exceso de reductor ya que puede provocar la precipitación de sales lantánicas y obturar el microrreactor.

En estas condiciones, es posible mantener el alcohol saturado por debajo del 1 % y la relación de isómeros 24S/24R por encima de 1.

20 2 Descripción de un ejemplo del microrreactor de flujo continuo empleado en la reducción de los alcoholes alílicos

En la Fig. 1 se muestra un esquema de un reactor de flujo en continuo empleado en la presente invención

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 H₂ que pudiese devenir incontrolable, como podría suceder en las reacciones en "batch".

El reactor consta de diversas partes:

- 1) 2 recipientes a, b para contener las disoluciones del producto y reactivos
- 2) 2 bombas peristálticas BP1, BP2
- 5 3) 1 mezclador M1
- 4) reactor propiamente dicho R (espiral de teflón, acero o cristal)
- 5) sistema para termostatar total o parcialmente al equipo
- 5) sistema de recogida SR de la solución con los alcoholes y el exceso de reactivos.
- 6) tubo de desprendimiento TD para eliminar el exceso de H₂.

10

Se utilizan 2 recipientes **a** y **b** que pueden ser de diversa capacidad, para contener la solución del producto a reducir, mezclado con la solución de Cl₃Ce (**a**) y la solución del reductor (borohidruro) (**b**). La capacidad de dichos recipientes puede variar de 200 a 5 litros, usándose los que más convengan para cada reacción.

15

También se pueden usar recipientes de 5 a 25 litros e ir reponiéndolos a medida que se van vaciando. Para reacciones que se realicen a temperatura inferior a la ambiente, es conveniente que dichos recipientes dispongan de un baño refrigerante. El recipiente **a** tiene preferentemente una entrada de N₂, para poder trabajar con soluciones sensibles al oxígeno atmosférico.

20

Se utilizan 2 bombas peristálticas para impulsar las soluciones hacia el mezclador M1 y del mezclador M1 hacia el reactor. También es posible utilizar una bomba con cabezal doble.

25

El equipo consta de un mezclador M1, donde se produce la mezcla de la solución que contiene el producto a reducir y el Cl₃Ce con la solución de borohidruro. El volumen del mezclador M1 puede variar de 0,5 mililitros a 10 mililitros. Se prefiere trabajar con un volumen de 3 mililitros para reacciones a escala industrial y de 1 mililitro para reacciones de pilotaje. A partir del mezclador M1, la mezcla va

30

fluyendo hacia un recipiente de recogida SR que contiene hexano o heptano y salmuera.

El recipiente de recogida tiene un tubo de escape de gases TD, para eliminar el exceso de H₂. Es conveniente eliminarlo mezclado o diluido con N₂.

5 El reactor empleado en el procedimiento objeto de la patente consiste en un tubo o una espiral de teflón o cristal de 50 a 1000 cm, preferiblemente de 200 a 500 cm que se mantiene en un baño termostatzado que permita trabajar a una temperatura de 0 °C a 60 °C.

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

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

La relación de volúmenes impulsados por las bombas peristálticas es de

20
$$\text{Volumen a/Volumen b} = 2/1.$$

Se pueden utilizar flujos de 1 a 200 ml/min, siendo preferibles flujos de 10 a 50 ml/min.

25 Para reacciones que se realizan a temperaturas diferentes de la ambiente la espiral de teflón se debe mantener en un sistema termostatzado.

30 Finalmente, el reactor está conectado a un matraz de recogida SR, donde se diluye el crudo con hexano o heptano y salmuera. La fase orgánica se decanta, se filtra por Celite, se lava con solución de bicarbonato sódico, se seca y se concentra a sequedad. El residuo que se obtiene se purifica y separa por los métodos conocidos en el arte que incluyen cristalización, filtración, destilación o cromatografía "Flash".

La separación entre los isómeros 24R y 24S y de estos con los alcoholes saturados se realiza mediante HPLC preparativa.

5 Para aumentar la producción de producto reducido es ventajoso utilizar bombas con varios cabezales, así como un tubo de 10 mm de diámetro interno, ya que proporciona mayor capacidad con resultados parecidos.

10 Cuando se acaba la solución del producto a reducir de la botella **a**, se sustituye el matraz vacío por uno nuevo conteniendo más producto y se añade también más solución de reductor en la botella **b** empezando una nueva operación, o bien se da por acabada la operación.

15 Esta configuración del reactor se ha expuesto a modo de ejemplo, y es evidente 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 microrreactor industrial comercial.

20 Los alcoholes alílicos (III) y (VII) preparados en esta invención son intermedios clave para la obtención de calcipotriol.

25 Los alcoholes alílicos epiméricos (IV) y (VIII) preparados en esta invención también son útiles ya que se pueden reoxidar a la cetona original y volver a iniciar el proceso o invertirlos para convertirlos en los alcoholes alílicos (III) y (VII).

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

30 Llevar a cabo reacciones en microrreactores y en continuo permiten que la cantidad de hidrógeno gas que se genera en la reacción sea constante, pero en microescala y se puede eliminar fácilmente. En "batch" se producen

acumulaciones importantes de hidrógeno en cada adición de reductor. Los procedimientos descritos son mucho más seguros a escala industrial.

- 5 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.
- Se pueden obtener crudos con mayor proporción de isómero 24S.
- 10 Se pueden obtener crudos con la impureza consistente en el alcohol saturado (IX) y (X) por debajo del 1 % partiendo de la cetona trans (V) y por debajo del 0,5 % partiendo de la cetona cis (VI).
- Los disolventes usados en la reacción no necesitan ser anhidros.
- No se utilizan catalizadores quirales.
- No se utilizan boranos, compuestos muy reactivos e inflamables.

15

Experimental

Reactor industrial:

- 5 El reactor utilizado se ha descrito en el punto 2 anterior. 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 5 mm, como el que se describe en el punto 2 anterior. 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 hexano y solución de cloruro sódico para destruir el exceso de reductor.

Datos Generales:

20

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

25

La cromatografía preparativa "flash" se ha realizado con Silicagel de 60 A⁰ 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, columnas de cristal de 12x110 cm y a una presión de 0,75 - 1 atmósferas.

30

La cromatografía preparativa de alta presión se ha realizado con un equipo Varian Prep-Star, empleando columnas Sunfire Waters de 100x50 mm.

DMF significa dietilformamida

THF significa tetahidrofurano

EBM significa: éter *t*-Butilmetílico.

5 NMP significa N-Metilpirrolidona

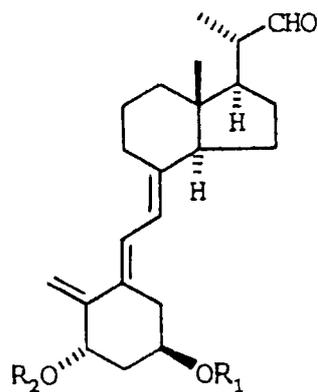
TBA significa tetrabutilamonio

Si(tBDM) significa: silil-*t*-Butildimetil.

10

La cetona trans (**V**) se ha obtenido según: Calverley M.J.; *Tetrahedron*, 43, 20, 4609 (1987) a partir del aldehído (**XIII**), la cetona cis (**VI**) se ha obtenido mediante fotoisomerización de la cetona trans.

15



20

(XIII)

25

Las dos cetonas también se han obtenido por oxidación de los epimeros 24R respectivos (**IV**) y (**VIII**) con MnO₂ activo.

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

Ejemplo 1: 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsiloxi)-20(R)-(3'-ciclopropil-3'-oxoprop-1'-enil)-9,10-secopregna-5,7(E),10(19)-tetraeno (compuesto V)

En un reactor se colocan 100 gr de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsiloxi)-20(R)-(3'-ciclopropil-3'(R)-hidroxipropil-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5(E), 7(E), 10(19)-tetraeno (compuesto IV), 100 litros de pentano y se añaden 300 g de MnO₂ activo. Se agita vigorosamente durante 3 horas.

Se filtra por Celite y se concentra a vacío. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía flash, eluyendo con mezclas crecientes de hexano/EBM (de 1 al 10 %), obteniéndose 96,2 g (95,9 %) en forma de sólido blanco.

Ejemplo 2: 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsiloxi)-20(R)-(3'-ciclopropil-3'-oxoprop-1'-enil)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-tetraeno (compuesto VI)

15

Preparación 1:

Igualmente, a partir de 100 gr de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsiloxi)-20(R)-(3'-ciclopropil-3'(R)-hidroxipropil-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5(Z), 7(E), 10(19)-tetraeno (compuesto VIII), se obtienen 94,9 gr (94,6 %) de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsiloxi)-20(R)-(3'-ciclopropil-3'-oxoprop-1'-enil)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-tetraeno.(Compuesto VI) en forma de aceite amarillento.

20

Preparación 2:

En el depósito de un microrreactor en continuo y acoplado a una lámpara de UV, se colocan 100 g de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-Butildimetilsiloxi)-20(R)-(3'-ciclopropil-3'-oxoprop-1'-enil)-9,10-secopregna-5,7(E),10(19)-tetraeno (compuesto V) disueltos en 10 litros de EBM y 8 g de 9-Metilantraceno. Se enciende la lámpara y se hace circular la solución a un flujo de 60 ml/min. La solución fotoisomerizada se concentra y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía flash, eluyendo con mezclas crecientes de hexano/EBM (de 1 al 10 %), obteniéndose 91,7 g (91,4 %) en forma de aceite amarillento.

30

Ejemplo 3: 1(S), 3(R)-bis(tert-Butildimetilsiloxi)-20(R)-(3'-ciclopropil-3'-hidroxiprop-1'-enil)-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-tetraeno (compuestos 24S (III) y 24R (IV)).

5 Solución A: 100 g de 1(S), 3(R)-bis(tert-Butildimetilsiloxi)-20(R)-(3'-ciclopropil-3'-oxoprop-1'-enil)-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-tetraeno (compuesto V) en 2,5 litros de tetrahidrofurano.

Solución B: 200 g de $\text{Cl}_3\text{Ce} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en 2,5 litros de dimetilformamida.

10

Solución C: 20 g de BH_4Na en 2 litros de dimetilformamida + 10% NaOH 0,05N.

La solución A y la solución B se colocan juntas en el recipiente **a** del equipo descrito en el punto 2 anterior (longitud de la espiral = 5 m, diámetro de la espiral = 5 mm, volumen mezclador M1= 3 ml y la solución C en el recipiente **b** del mismo equipo. Se ponen en marcha las bombas BP1 a un flujo de 20 ml/min y BP2 a un flujo de 10 ml/min, mezclándose en el mezclador M1.

La reacción se realiza a temperatura ambiente (alrededor de 25 °C).

20

El líquido que sale del microrreactor se recoge en una mezcla de hexano y salmuera. Se filtra por Celite, se separan las dos fases y la superior se lava con salmuera, se seca y se concentra a vacío.

25 El crudo resultante se purifica mediante cromatografía flash, eluyendo con mezclas crecientes de hexano/EBM (de 10 al 25 %), obteniéndose 96,9 g (96,6 %) en forma de un aceite blanco-transparente.

La separación de los dos isómeros se realiza mediante cromatografía preparativa con hexano/EBM 100:25 de eluyente.

30

Los alcoholes alílicos obtenidos (III) y (IV) son compuestos conocidos y coinciden con el t_R de patrones, mediante el análisis de HPLC:

Análisis HPLC: heptano/EBM 100:15 a 2 ml/min y a 275 nm para el control de la reacción.

- 5 Análisis HPLC: heptano/AcOEt 100:4 a 1 ml/min y a 275 nm para el control de las impurezas.

Ejemplo 4: Reducción de la cetona *trans* (V) en diversos disolventes

- 10 En la tabla 1 se detallan otras reacciones realizadas según la metodología expuesta en el ejemplo 3 y utilizando las mismas proporciones. El borohidruro usado es BH_4Na . Se indican los disolventes usados para preparar las soluciones B y C. La solución A se ha preparado siempre en tetrahidrofurano.

15 **Tabla 1**

Disolvente -Solución B -Solución C	Cetona residual	Alcohol saturado 24R,24S	Alcohol alílico 24R	Alcohol alílico 24S	Relación 24S/24R
B: MeOH C: DMF	0,06	0,38/0,34	58,5	40,6	0,69
B: MeOH C: NaOH 0,05N	30,4	0,21/0,25	40,8	27,4	0,67
B: MeOH C: DMF/NaOH	30,6	0,17/0,23	40,7	27,35	0,67
B: EtOH C: DMF/NaOH	1,1	1,37	55,8	41,8	0,75
B: nPrOH C DMF/NaOH	0,62	0,9	55,0	43,2	0,785
B: isoPrOH C: DMF/NaOH	24,05	1,34	36,1	35,6	0,99
B: DMF C: DMF/NaOH	6,8	0,28/0,32	44,6	47,5	1,065

Ejemplo 5: Reducción de la cetona *cis* (VI) en diversos disolventes.

5 En la tabla 2 se detallan otras reacciones realizadas según la metodología expuesta en el ejemplo 3 y utilizando las mismas proporciones. El borohidruro usado es BH_4Na . Se indican los disolventes usados para preparar las soluciones B y C. La solución A se ha preparado siempre en tetrahidrofurano.

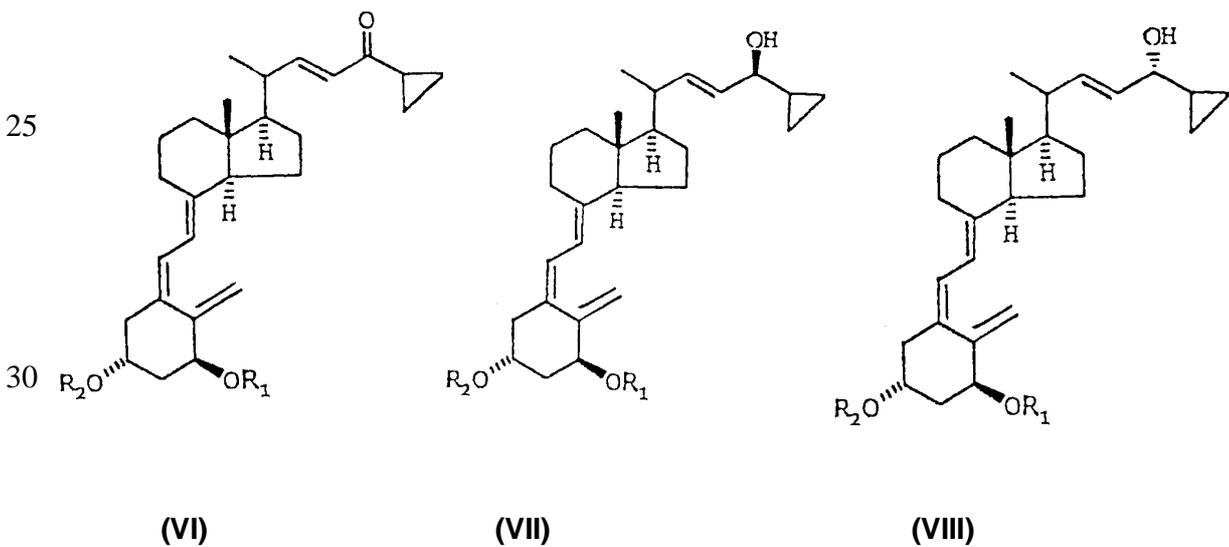
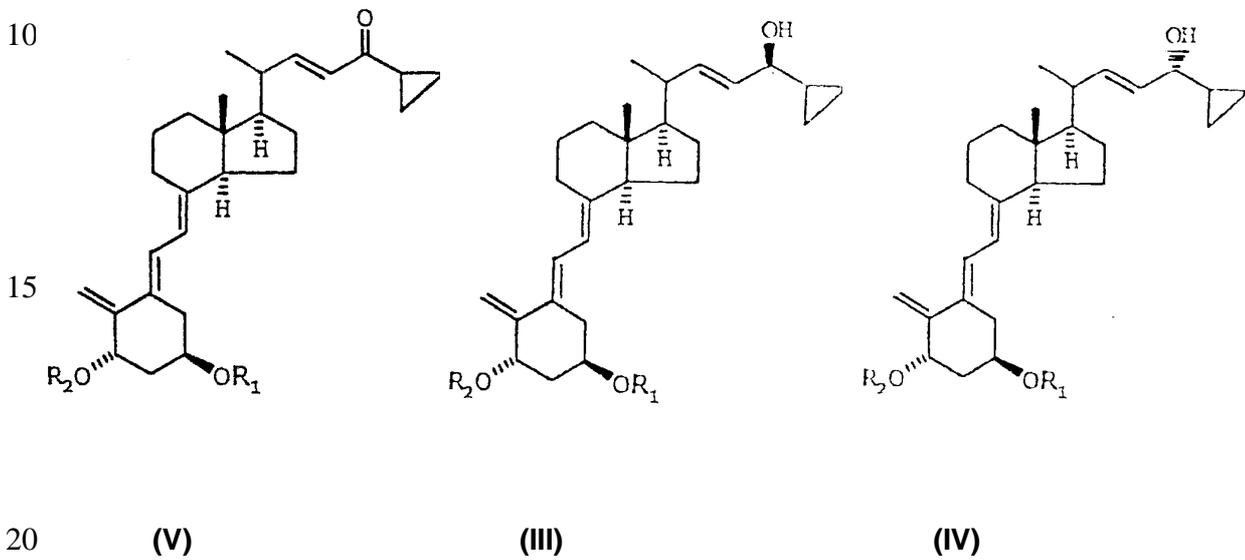
Tabla 2

Reductor/ Disolvente	Cetona residual	Alcohol saturado 24R,24S	Alcohol alílico 24R	Alcohol alílico 24S	Relación 24S/24R
B: nPrOH C DMF/NaOH	1,1	0,8	55,0	47,4	0,86
B: DMF C: DMF/NaOH	4,2	0,5	45,9	47,6	1,04

10

Reivindicaciones

1 - Procedimiento para reducir cetonas derivadas de vitamina D de estructura general (V) o (VI) con borohidruros, donde R1 y R2 pueden ser iguales o diferentes
 5 y representan hidrógeno o grupos protectores de hidroxilos, para dar compuestos de estructura general (III) y (IV) o (VII) y (VIII), útiles como intermedios para la síntesis de calcipotriol, caracterizado por que la reacción de reducción se realiza en un reactor de flujo continuo.



- 2 - Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que se utilizan compuestos en los cuales R_1 y R_2 representan un grupo sililo.
- 5 3 - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por que R_1 y R_2 representan un grupo *tert*-Butildimetilsililo.
- 4 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que el borohidruro es borohidruro sódico.
- 10 5 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que la reducción se realiza en presencia de un derivado lantánico.
- 6 - Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por que el derivado lantánico es $Cl_3Ce.6H_2O$.
- 15 7 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que el reductor se disuelve en dimetilformamida con un 10 % de NaOH 0,05N.
- 20 8 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que la temperatura en que se realiza la reducción para obtener los compuestos de estructura general (III) y (IV) o (VII) y (VIII), está comprendida entre 0 °C y 60 °C.
- 9 - Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por que la temperatura a la que se realiza la reducción para obtener los compuestos de estructura general (III) y (IV) o (VII) y (VIII), es de 20 °C a 30 °C.
- 25 10 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que el diámetro del tubo del reactor de flujo continuo se halla comprendido entre
- 30 0,05 y 2 cm.

- 11 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que el tiempo de residencia dentro del reactor de flujo continuo se halla comprendido entre 0,5 y 20 minutos.
- 5 12 - Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado por que el tiempo de residencia dentro del reactor de flujo continuo es de 1 a 5 minutos.
- 13 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por que se hace en ausencia de catalizadores quirales o borohidruros quirales.
- 10 14 – Procedimiento de fabricación de calcipotriol, caracterizado por que incluye una etapa de reducción de un compuesto de estructura general (V) o (VI) para dar un compuesto de estructura general (III) y (IV) o (VII) y (VIII) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.
- 15 15 - Uso de un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la fabricación de calcipotriol.
- 20 16 - Uso de un microrreactor en continuo para la realización de un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

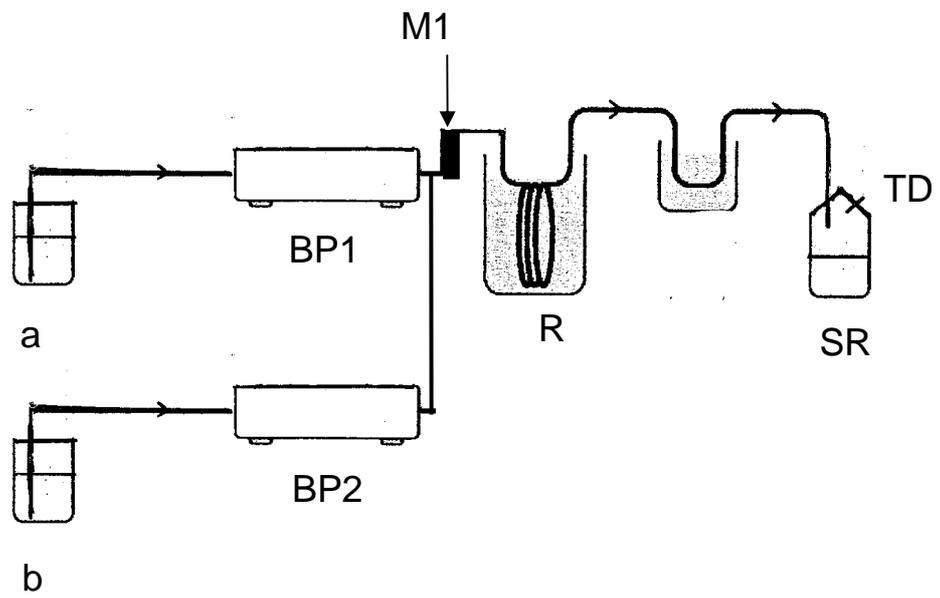


Fig. 1



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201531925

②② Fecha de presentación de la solicitud: 29.12.2015

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07C401/00** (2006.01)
C07C29/143 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES 2411834 A1 (LABORATORIOS VIÑAS) 08.07.2013, todo el documento.	1-16
A	ES 2234423 A1 (LABORATORIOS VIÑAS) 16.06.2005, todo el documento.	1-16

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
08.03.2016

Examinador
M. Fernández Fernández

Página
1/4

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

C07C

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, CAS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 08.03.2016

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-16	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-16	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	ES 2411834 A1 (LABORATORIOS VIÑAS)	08.07.2013
D02	ES 2234423 A1 (LABORATORIOS VIÑAS)	16.06.2005

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 (reivindicaciones 1-13 y 16) a un procedimiento para reducir cetonas derivadas de vitamina D para la obtención de calcipotriol con borohidruro sódico en presencia de tricloruro de cerio y en un reactor de flujo continuo. También se reivindica en las reivindicaciones 14 y 15 un procedimiento de obtención de calcipotriol que incluye la etapa de reducción anterior.

El documento D1 se considera el más próximo del estado de la técnica, divulga un procedimiento para obtener calcipotriol por reducción de los derivados con triple enlace en C22-C23 a los derivados con doble enlace C22-C23, la reacción de reducción se realiza de manera continua en un microrreactor similar al utilizado en la solicitud y utilizando bis(2-metoxietoxi)aluminiohidruro de sodio.

El documento D2 divulga un procedimiento para obtener derivados de vitamina D (calcipotriol) a partir de los compuestos monohalogenovinílicos en C20 con reactivos metálicos u organometálicos.

Si bien el procedimiento de reducción de cetonas a alcoholes utilizando BH4Na en presencia de un derivado lantánico es conocido en síntesis orgánica, no se ha encontrado aplicado a este tipo de cetonas con esqueleto de vitamina D ni utilizando un reactor de flujo continuo por lo que el procedimiento se considera nuevo. También se considera inventivo pues un técnico en la materia no tendría base para escoger el agente reductor más efectivo de entre los muchos disponibles, tampoco podría deducir que la utilización del reactor de flujo continuo, que es característico del procedimiento descrito en la solicitud, proporcione ventajas frente a métodos tradicionales, especialmente a escala industrial.

En conclusión, se considera que las reivindicaciones 1-16 de la solicitud cumplen las condiciones establecidas en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.