

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 336**

21 Número de solicitud: 201631702

51 Int. Cl.:

C07C 401/00 (2006.01)

A61K 31/592 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

28.12.2016

43 Fecha de publicación de la solicitud:

28.06.2018

71 Solicitantes:

LABORATORIOS VIÑAS S.A. (100.0%)

Provença 386

08025 08 BARCELONA ES

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA REDUCIR DERIVADOS CARBONÍLCOS DE VITAMINA D Y USO CORRESPONDIENTE**

57 Resumen:

Procedimiento para reducir derivados carbonílicos de vitamina D y uso correspondiente. 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 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, donde la reacción se realiza en disolventes polares apróticos, los cuales permiten obtener una mayor proporción de isómero 24S, que es el activo farmacológicamente.

PROCEDIMIENTO PARA REDUCIR DERIVADOS CARBONÍLICOS DE VITAMINA D Y USO CORRESPONDIENTE

Descripción

5

Campo de la Técnica

La presente invención trata de una producción industrial de intermediarios clave para la síntesis de calcipotriol: 20(*R*)-(3'-(*S*)-ciclopropil-3'-hidroxiprop-1' (*E*)-enil)-1(*S*), 3(*R*)-
 10 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

15

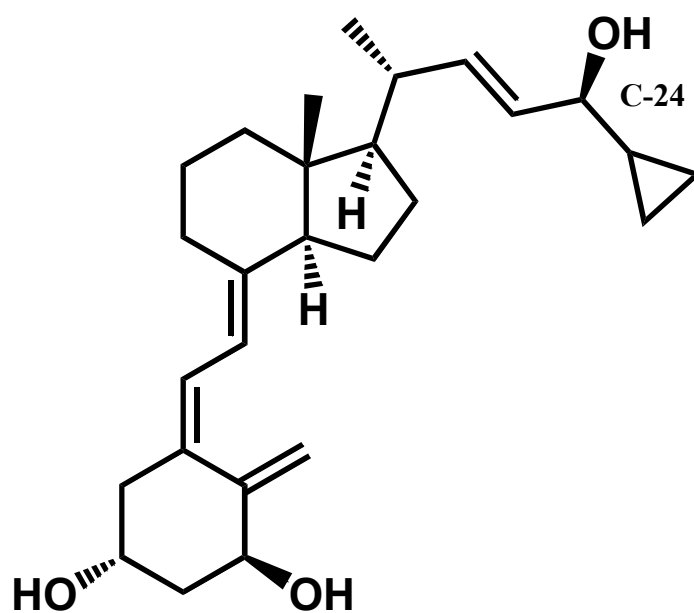
La reacción se realiza en disolventes polares apróticos, los cuales permiten obtener una mayor proporción de isómero 24*S*, que es el activo farmacológicamente.

20

Estado de la Técnica

Calcipotriol (**I**) o su correspondiente monohidrato es un principio activo que actualmente se utiliza en el tratamiento de la psoriasis. Su actividad depende de la correcta configuración de cada centro quiral. Según la mayoría de las metodologías de
 25 síntesis de calcipotriol, el ultimo centro quiral que se forma durante el proceso de síntesis está en el carbono C-24, siendo el isómero 24*S* activo y el 24*R* inactivo.

5



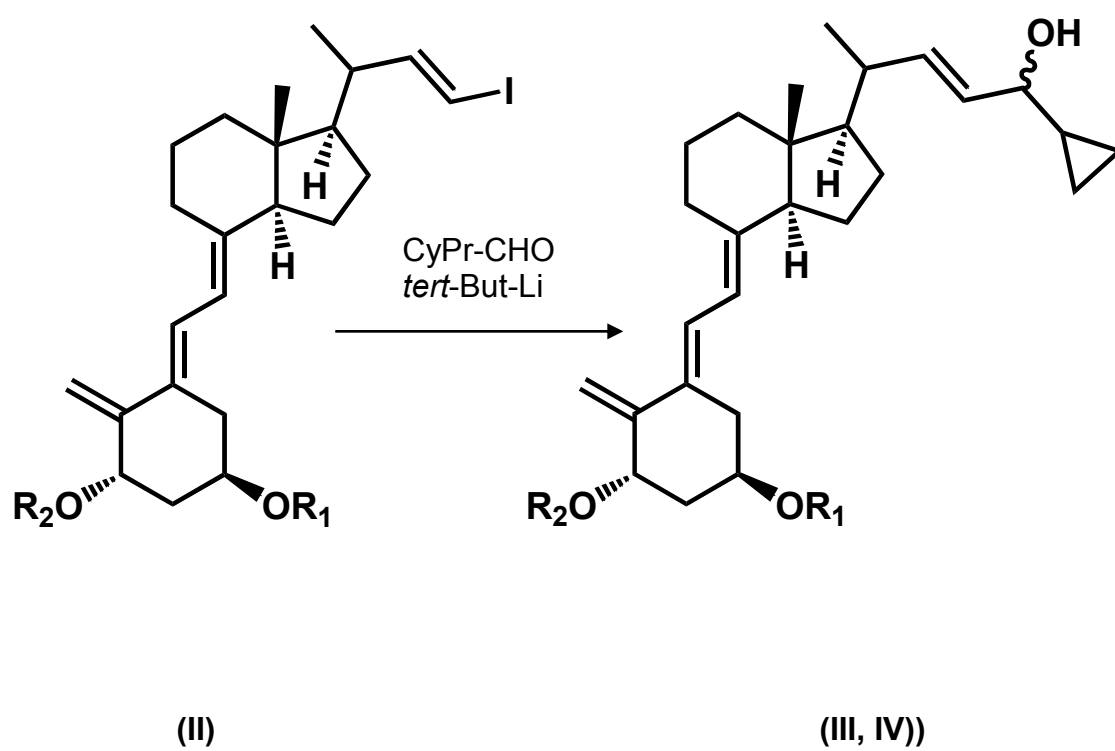
Calcipotriol (I)

10

Para la obtención de los alcoholes alílicos intermedios se han utilizado principalmente dos metodologías:

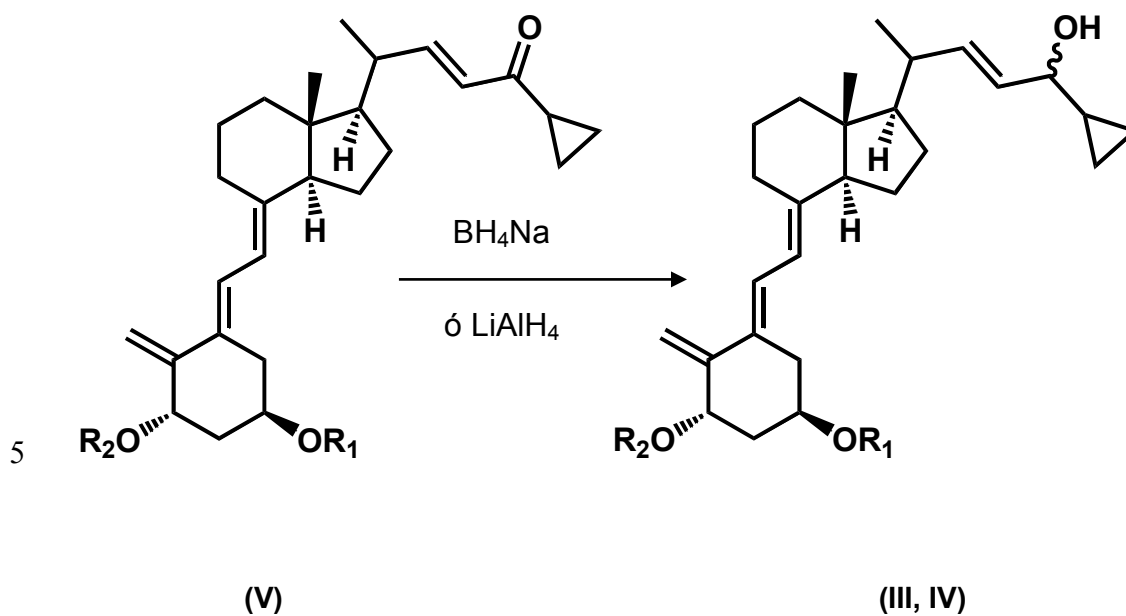
Reacción de un alquenil-iododerivado (II) con *tert*-butil-litio y ciclopropanoaldehído (ES 2.234.423).

5

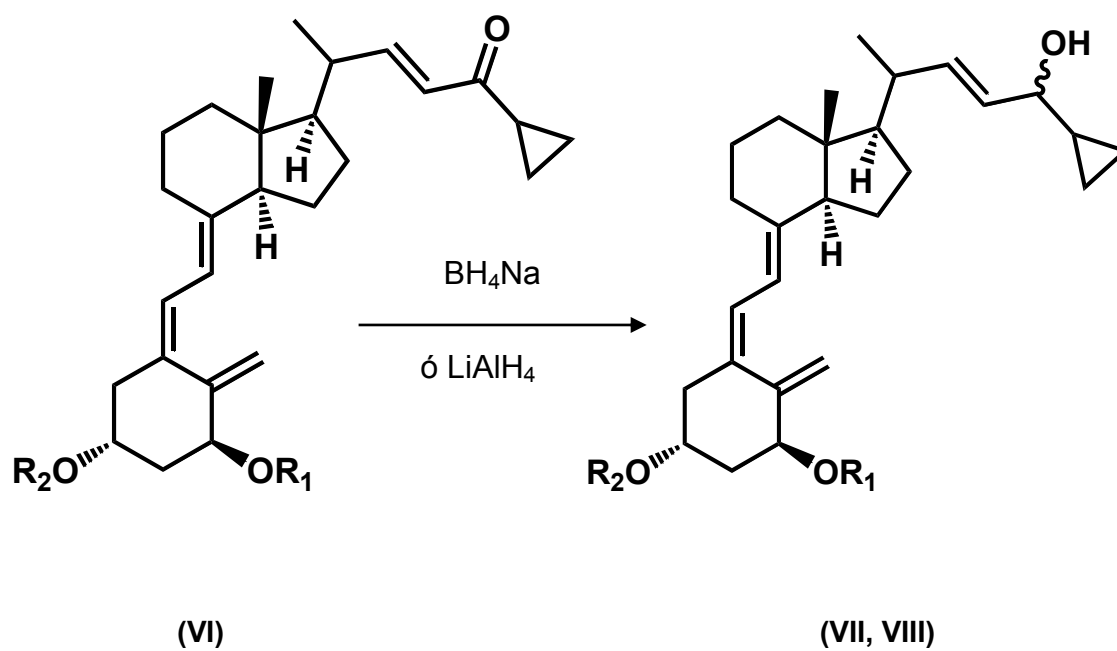


10

Reducción de un carbonilo situado en el carbono C-24 (IV) y (VI). La reducción se ha realizado mediante reductores aquirales: Calverley M.J.; Tetrahedron, 43, 20, 4609 (1987) o mediante reductores quirales: WO 2005/095336 y WO 2005/087719.



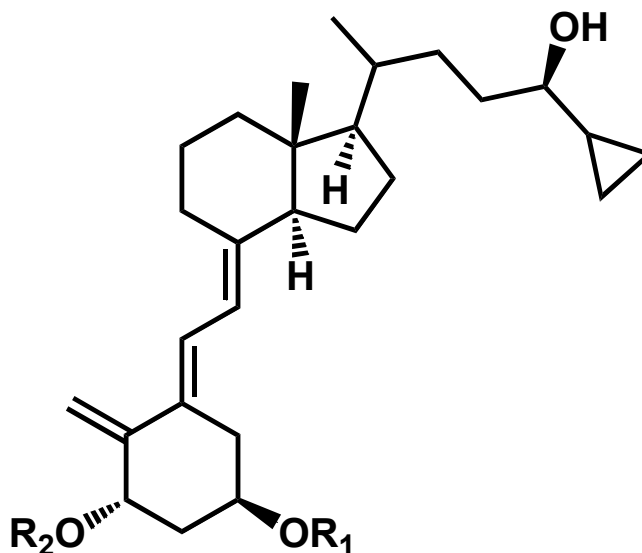
10



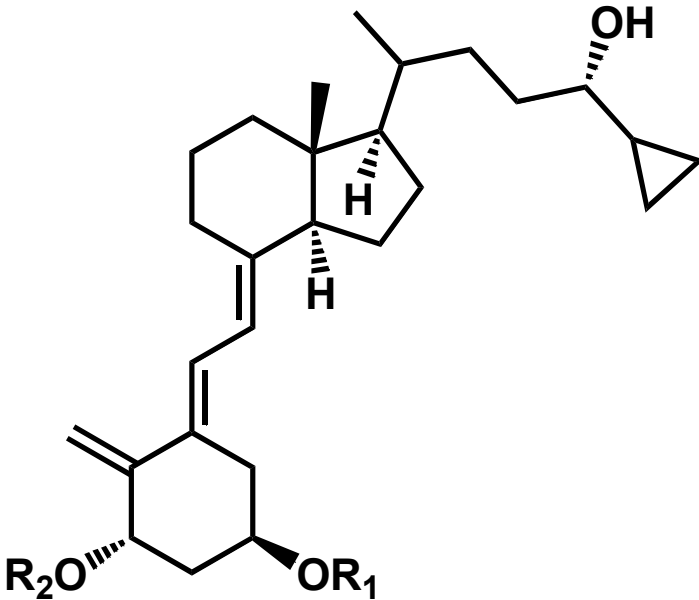
15

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

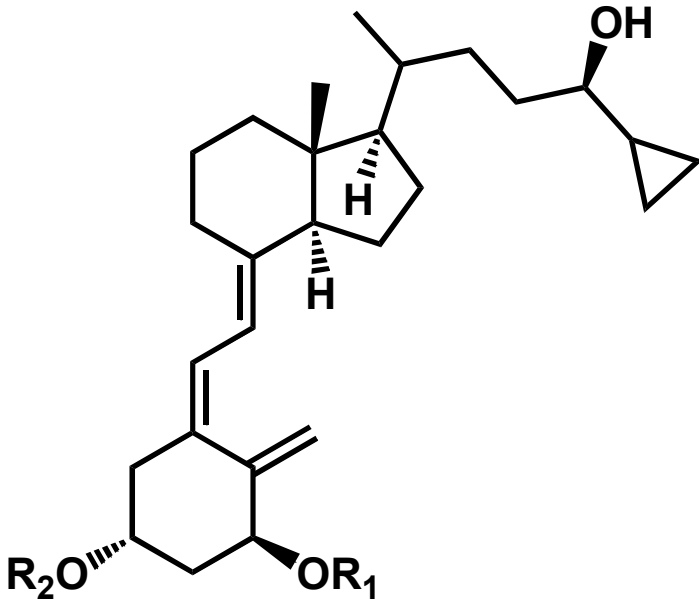
- 5 Para el escalado industrial se observaron diversos problemas según el proceso: la utilización de reactivos peligrosos como el *tert*-butil-litio y reactivos caros y tóxicos como el Cl_2Cr para la obtención del alquenil-iododerivado. La relación de isómeros 24S/24R es 1.
- 10 La reducción mediante 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 saturados (IX) y (X) o (XI) y (XII) hasta el 1 %.



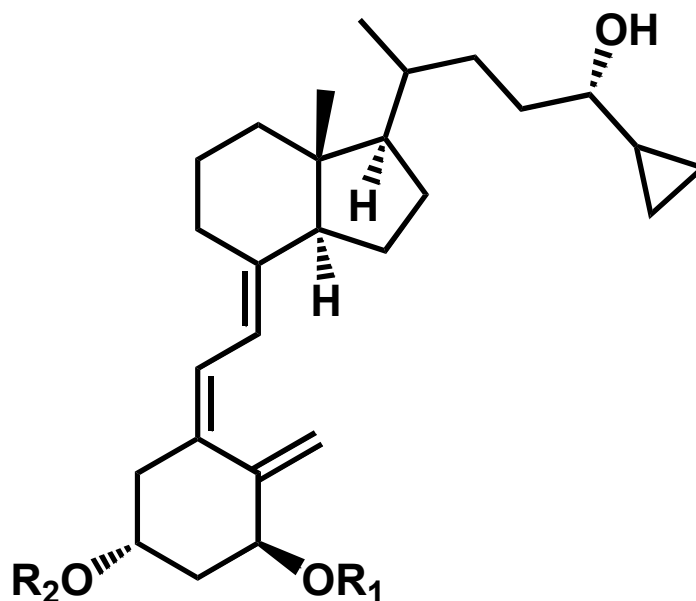
(IX)



(X)



(XI)



(XII)

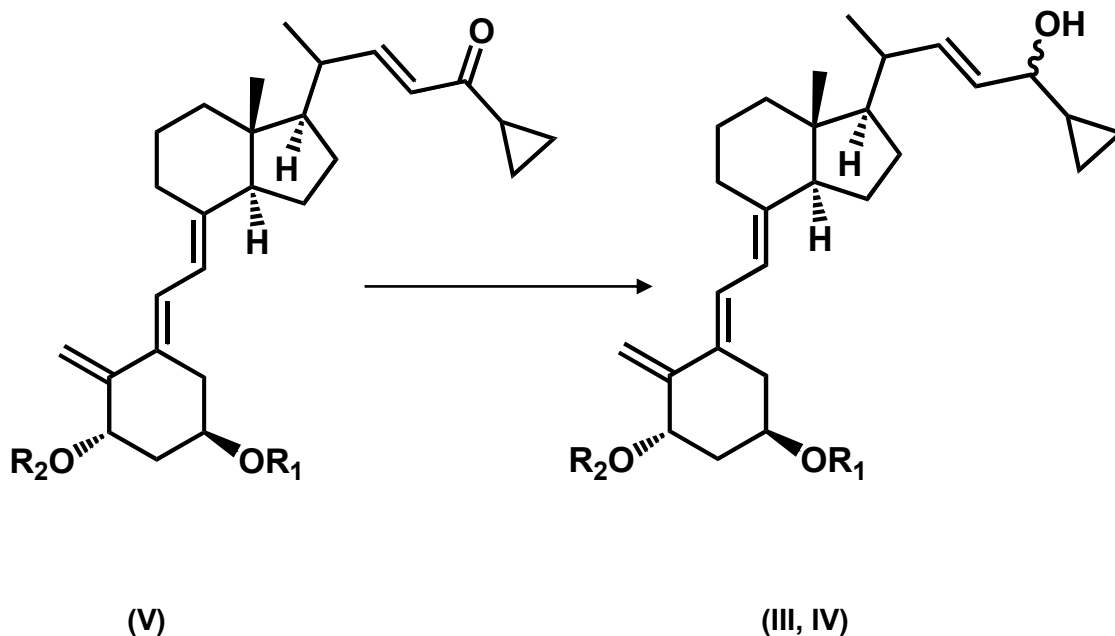
- 10 La reducción mediante reductores quirales proporciona relaciones mejores de isómeros 24S/24R, que llegan al 3,17 en el caso de usar (R)-2-amino-3-metil-1,1-difenil-1-butanol y dietilanilina-borano. Pero el uso de boranos es peligroso a escala industrial ya que son muy inflamables y desprenden hidrógeno 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.
- 15 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 hidroboração. Además, la formación de aductos de SO₂, implica un paso adicional de desprotección y la obtención de
- 20 alcoholes exclusivamente trans, que se tendrían que fotoisomerizar posteriormente a alcoholes cis.

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

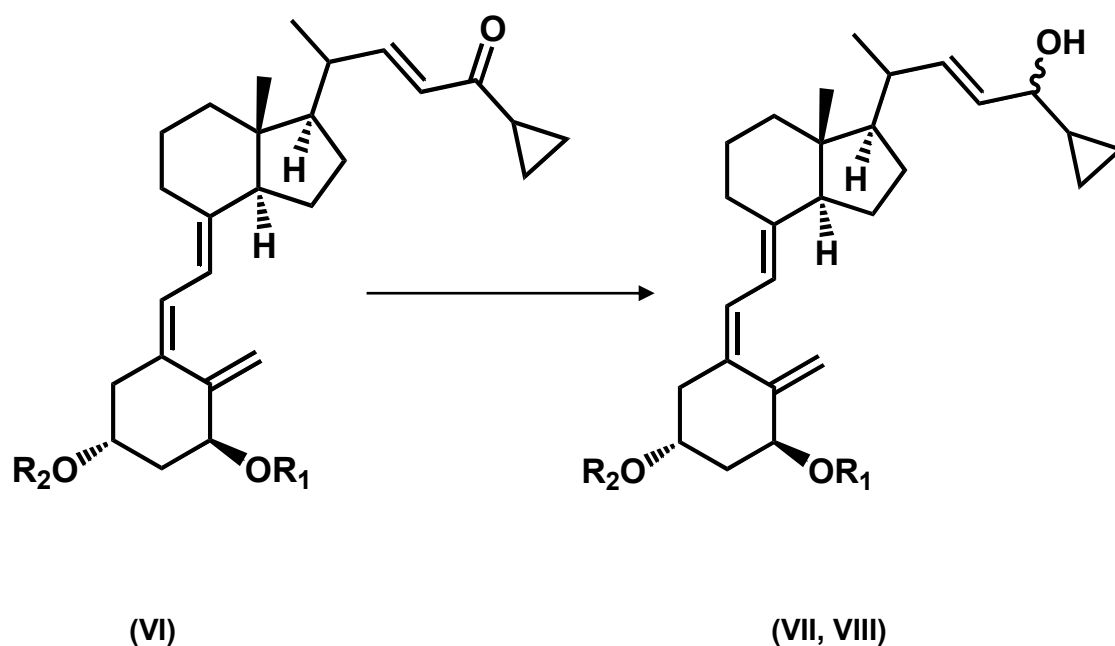
Por lo tanto, se hace necesario disponer de un procedimiento seguro para la obtención de alcoholes alílicos derivados de la vitamina D₂ y que sea aplicable tanto a escala piloto como en escala industrial, en comparación con los procesos tradicionales. Dicho procedimiento debe permitir obtener alcoholes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

Objeto de la presente invención

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



5



10

emplearon disolventes polares apróticos para disolver los diferentes compuestos que participan en la reacción. Sorprendentemente, los autores descubrieron que la relación de isómeros 24S/24R había pasado de 0,66 a 1,13, obteniéndose por lo tanto mayor proporción del isómero deseado 24S, sin utilizar ningún reactivo quiral.

15

Así pues, la invención tiene por objeto un procedimiento para reducir compuestos carbonílicos derivados de vitamina D de estructura general (V) o (VI) (cetonas), preferentemente con borohidruros, donde R_1 y R_2 pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno o grupos protectores de hidroxilo, para dar compuestos de estructura general (III) y (IV) o (VII) y (VIII), útiles como intermediarios para la síntesis de calcipotriol, en el que la reacción de reducción se realiza estando tanto el producto a reducir como los reactivos disueltos en un disolvente polar aprótico.

20

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

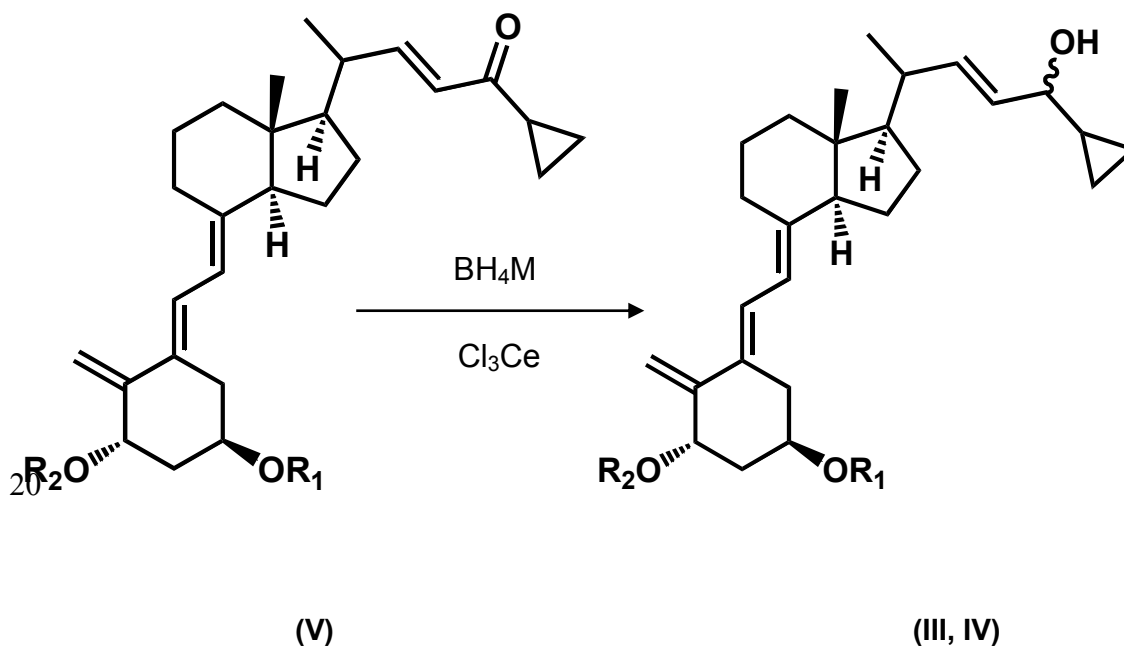
La invención también tiene por objeto un procedimiento de fabricación de calcipotriol, en el que incluye una etapa de reducción de un compuesto de estructura general (V) o (VI) para dar compuestos de estructura general (III) y (IV) o (VII) y (VIII) según el procedimiento de acuerdo con la invención.

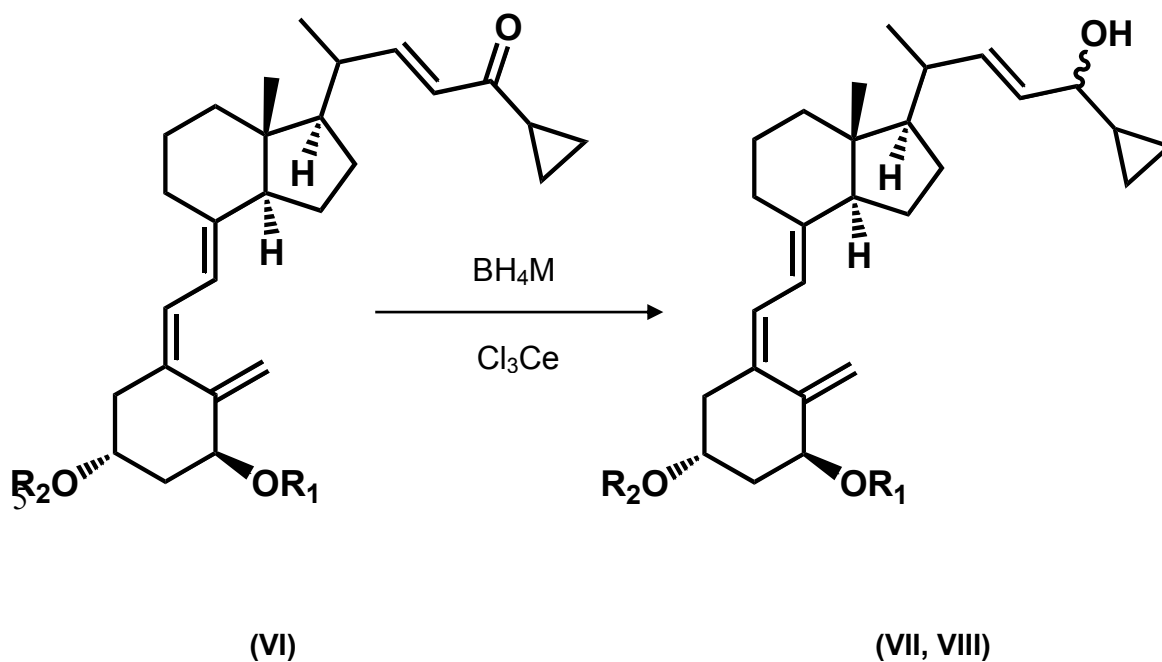
La invención tiene asimismo por objeto el uso de un procedimiento de acuerdo con la invención para la fabricación de calcipotriol.

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 los derivados carbonílicos (V) y (VI) (cetonas) en los alcoholes alílicos (III y IV o VII y VIII), siendo la reacción realizada con disolventes polares apróticos, según el esquema siguiente:





- 10 representando R_1 y R_2 grupos protectores, siendo preferidos los ésteres como los acetatos o benzoatos y los éteres de sililo como el *tert*-butildimetilsililo, el texilo y el *tert*-butildifenilsililo y de éstos es preferido el *tert*-butildimetilsililo.

15 Como sal inhibidora de la reducción del doble enlace se puede usar cualquier sal de los elementos lantánidos 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.

- 20 Como agente reductor se puede utilizar un borohidruro metálico ($M = \text{Metal o radical amonio}$), soluble en un disolvente aprótico. 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.

Como disolvente del reductor se puede utilizar cualquier disolvente orgánico polar y aprótico. Ejemplos de dichos disolventes son: dimetilformamida (DMF), metilformamida, N-metilpirrolidona, tetrametilurea, 1,3-dimetiltetrahydro-2-pirimidona, 5 tetrametiletanodiamina, etc, siendo preferidos la DMF y la N-metilpirrolidona o mezclas de ellos o con otros disolventes polares apróticos, y muy preferentemente es DMF.

Como disolvente de la sal inhibidora se puede usar cualquiera de los disolventes anteriormente expuestos, siendo de preferencia la DMF y la N-metilpirrolidona.

10

Como disolventes de la cetona son de preferencia los éteres como *tert*-butilmetiléter, dioxano, furano, dietiléter, tetrahydrofurano, etc. y de entre ellos, es de preferencia el tetrahydrofurano.

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

Preferentemente la reacción se realiza en un microrreactor de flujo continuo, lo que 20 permite minimizar el desprendimiento de hidrógeno. 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, 25 según las condiciones de la reacción. En las condiciones anteriores, la reducción del doble enlace C22-C23 se produce en una cantidad inferior al 1 %. 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

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.

Una proporción que da buenos resultados es por ejemplo: 50 gramos de cetona/ 1 litro
 5 THF y 100 gramos de $\text{CeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ /1 litro DMF y estos dos componentes se mezclan y se hacen reaccionar en el microrreactor con una solución de 100 gramos de BH_4Na en 1 litro de DMF, en una proporción que puede ir de 1/0,1 a 1/1, siendo la relación preferida la que va de 1/0,5 a 1/0,8 (Volumen mezcla cetona + sal de cerio/volumen solución reductor). Para borohidruros poco solubles se utilizarán las soluciones
 10 saturadas.

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

15 También se consideró ventajoso 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.

Se realizó la reacción de reducción en continuo y en microrreactor, empleando
 20 borohidruro sódico disuelto en dimetilformamida. La reducción se produjo sin problemas, con un buen rendimiento de alcoholes en C-24. Asimismo, el alcohol saturado resultante de la reducción del doble enlace en C-22/C-23 se mantuvo por debajo del 1 %.

25 2 Descripción de un ejemplo del microrreactor de flujo continuo empleado en la reducción de los alcoholes alílicos

Se ha empleado 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
 30 H_2 que pudiese devenir incontrolable, como podría suceder en las reacciones en "batch".

El reactor consta de diversas partes:

- 1) 2 recipientes (de 5 a 200 litros cada uno) para contener las disoluciones del producto (junto con la sal inhibidora) y del reductor
- 2) 2 bombas peristálticas para impulsar las disoluciones al mezclador
- 5 3) 1 mezclador (de 0,5 ml a 10 ml) en el que se mezclan ambas disoluciones
- 4) Reactor propiamente dicho (tubo en espiral de teflón, acero o cristal, de 0,5 m a 10 m de largo y con un diámetro interior entre 0,5 mm y 20 mm)
- 5) Sistema para termostatar total o parcialmente al equipo
- 5) Matraz de recogida de la solución con los alcoholes y el exceso de reactivos.
- 10 6) Tubo de desprendimiento para eliminar el exceso de H₂.

En el matraz de recogida 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 estado de la técnica que incluyen cristalización, filtración, 15 destilación o cromatografía "Flash". La separación entre los isómeros 24R y 24S y de estos con los alcoholes saturados se realiza mediante HPLC preparativa.

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

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).

25

Los procedimientos descritos en esta solicitud de patente presentan las siguientes ventajas sobre los métodos anteriores, que utilizaban reacciones en disolventes próticos o reactivos disueltos en disolventes próticos:

30

- se pueden obtener crudos con mayor proporción de isómero 24S utilizando disolventes polares apróticos respecto a los crudos con mayor proporción de isómero 24R cuando se utilizan disolventes polares próticos.

- se pueden obtener crudos con la impureza 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)

5

- la reducción se realiza mediante soluciones de borohidruros en DMF, las cuales son estables y en un disolvente poco inflamable.

- los disolventes usados en la reacción no necesitan ser anhidros.

10

- no se utilizan catalizadores quirales.

- no se utilizan boranos, compuestos muy reactivos e inflamables.

15

Experimental

Reactor industrial:

20 El reactor utilizado se ha descrito en las páginas anteriores. 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.

25 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 las páginas anteriores. Igualmente se han usado bombas peristálticas Masterflex con tubo de teflón.

30

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:

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

5

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, columnas de cristal de 12x110 cm y a una presión de 0,75 - 1 atmósferas.

10

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

DMF significa dimetilformamida

15

THF significa tetahidrofurano

EBM significa: éter *t*-butilmetílico.

20

NMP significa N-metilpirrolidona

TBA significa tetrabutilamonio

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

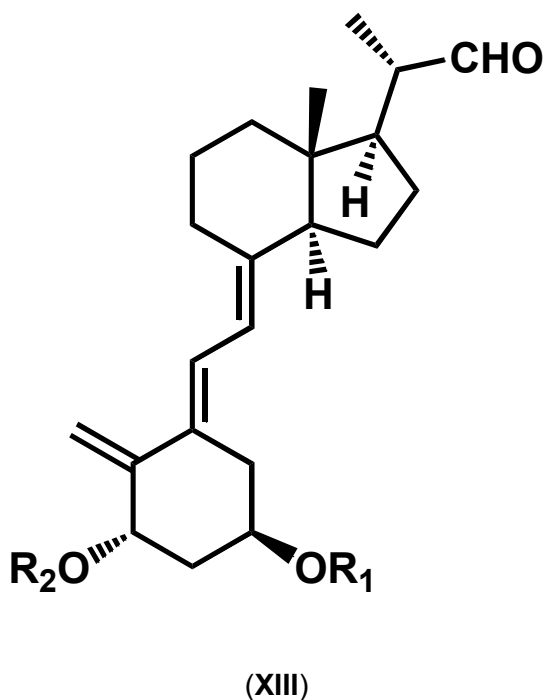
25

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.

30

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

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



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

15 En un reactor se colocan 100 gr de 1(S), 3(R)-bis(*tert*-butildimetilsilioxo)-20(R)-(3'-ciclopropil-3'(R)-hidroxipropil-1'(E)-enil)-9,10-secopregna-5(E), 7(E), 10(19)-tetraeno, 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.

20

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

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, 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.

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.

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)).

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 (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.

Solución C: 20 g de BH_4Na en 2 litros de dimetilformamida.

La solución A y la solución B se colocan juntas en uno de los recipientes del equipo descrito en las páginas anteriores (longitud de la espiral = 5 m, diámetro de la espiral = 5 mm, volumen mezclador M1= 3 ml) y la solución C en el otro recipiente del mismo

equipo. Se ponen en marcha las bombas correspondientes a un flujo de 20 ml/min y C a un flujo de 10 ml/min, mezclándose en el mezclador M1.

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

5

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.

10 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.

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

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

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

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

25

Ejemplo 4: Reducción de la cetona *trans* (V) en disolvente polar aprótico.

En la tabla 1 se detallan otras reducciones de la cetona *trans*, realizadas según la
metódica expuesta en el ejemplo 3 y utilizando las mismas proporciones. Se indica el
5 borohidruro usado y el disolvente polar y aprótico usado para preparar las soluciones
B y C. La solución A se ha preparado siempre en tetrahidrofurano. Otros cambios se
indican a pie de la tabla.

Se puede observar como la adición de solo un 5 % de NaOH 0,05 N ya hace disminuir
10 la proporción de isómero 24S. Igualmente pasa al incrementar la temperatura. En
cambio, la disminución de la temperatura incrementa la proporción de alcoholes
saturados, así como la utilización de borohidruro de litio.

Ejemplo 5: Reducción de la cetona *cis* (VI) en disolvente polar aprótico.

15

En la tabla 2 se detallan otras reducciones de la cetona *cis*, realizadas según la
metódica expuesta en el ejemplo 3 y utilizando las mismas proporciones. Se indica el
borohidruro usado y el disolvente polar y aprótico usado para preparar las soluciones
B y C. La solución A se ha preparado siempre en tetrahidrofurano. Otros cambios se
20 indican a pie de la tabla.

Las cetonas *cis* dan menor proporción de isómero 24S respecto a las *trans*, pero en
todo caso mayor que al utilizar disolventes próticos. Por el contrario, dan menor
proporción de alcohol saturado C22/C23.

25

Tabla 1

Reductor/ Disolvente	Cetona residual	Alcohol saturado 24R,24S	Alcohol alílico 24R	Alcohol alílico 24S	Relación 24S/24R
BH₄Na/DMF	2,85	0,8	44,9	50,6	1,13
BH₄Na/DMF(*)	6,8	0,28/0,32	44,6t	47,5	1,065
BH₄TBA/DMF	6,7	0,48	43,2	49,25	1,14
BH₄K/DMF	6,7	0,38	43,4	49,2	1,13
BH₄Li/DMF	0,8	1,6/1,9	44,85	50,5	1,13
BH₄Li/THF	0,2	1,4/1,6	45,4	51,0	1,12
BH₄Na/NMP	0,47	1,0	45,5	52,7	1,16
BH₄Na/DMF (2 °C)	0,9	1,2	45,6	52,3	1,15
BH₄Na/DMF (45 °C)	7,2	0,75	43,5	47,3	1,09

(*)BH₄Na en DMF + 5 % NaOH

Tabla 2

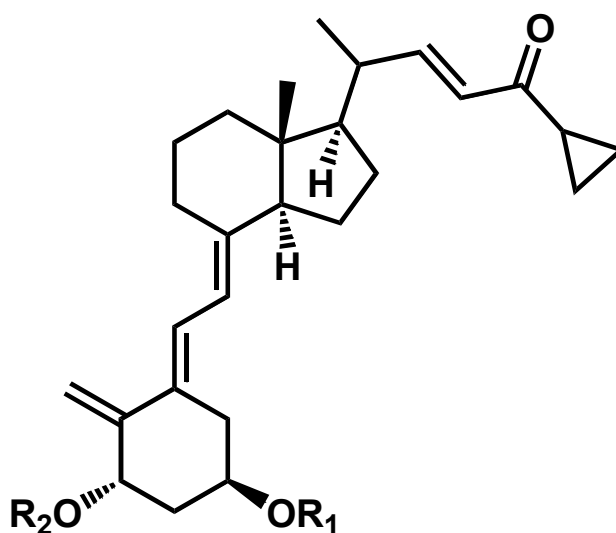
Reductor/ Disolvente	Cetona residual	Alcohol saturado 24R,24S	Alcohol alílico 24R	Alcohol alílico 24S	Relación 24S/24R
BH₄Na/DMF	2,1	0,2	42,1	45,0	1,07
BH₄TBA/DMF	8,3	0,1	38,7	42,05	1,09
BH₄K/DMF	1,6	0,1	42,2	44,5	1,05
BH₄Na/DMF(*)	---	15,2/16,9	30,1	23,0	0,76

(*) Usando Cl₂Ca en vez de Cl₃Ce

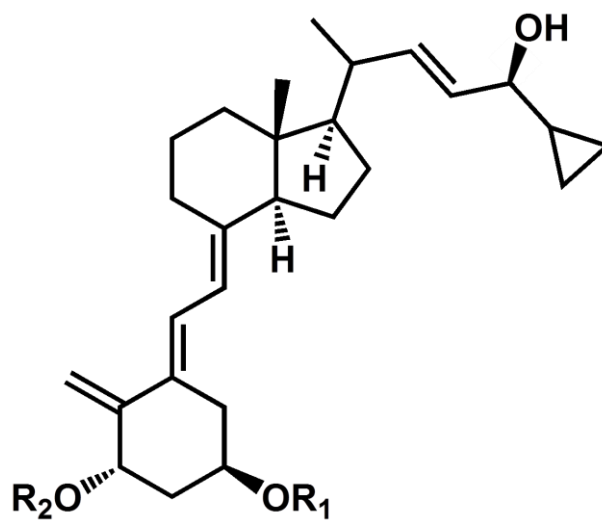
Reivindicaciones

- 1 - Procedimiento para reducir derivados carbonílicos de vitamina D de estructura general (V) o (VI), donde R1 y R2 pueden ser iguales o diferentes y representan
- 5 hidrógeno o grupos protectores de hidroxilo, 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 disolventes polares apróticos.

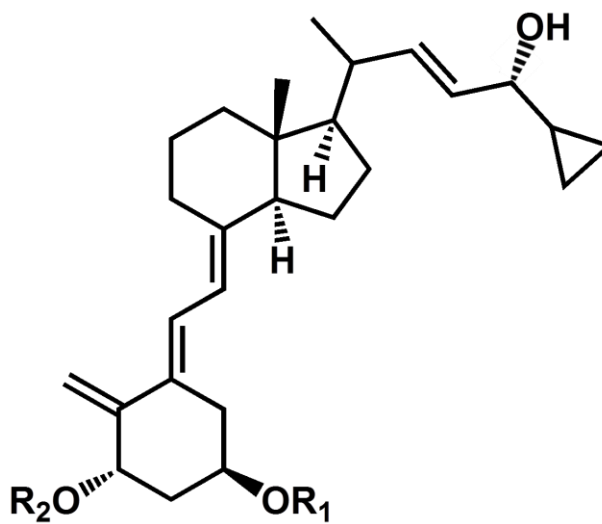
10



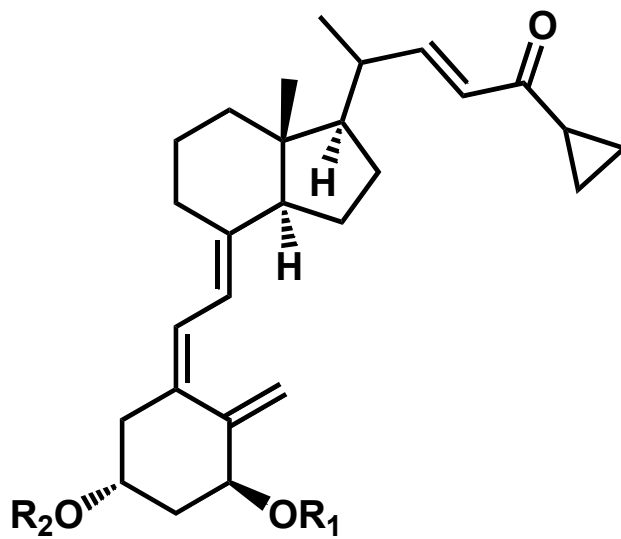
(V)



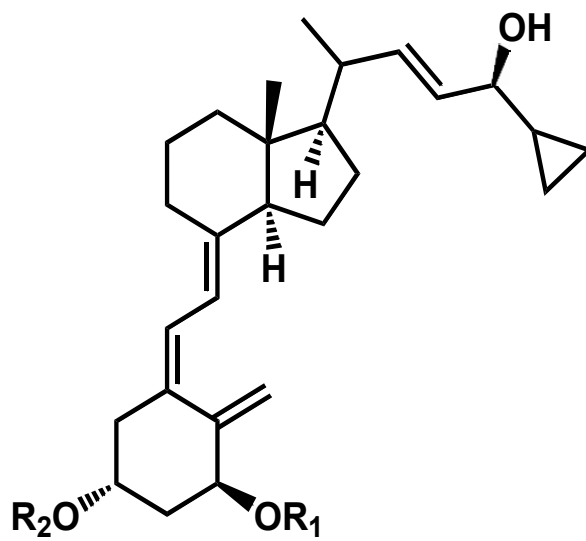
(III)



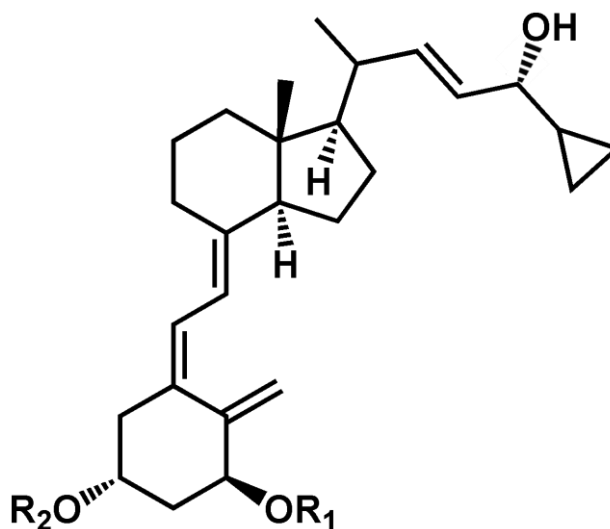
(IV)



(VI)



(VII)



(VIII)

5

2 – Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que dicho disolvente polar aprótico es un disolvente del grupo formado por dimetilformamida, metilformamida, N-metilpirrolidona, tetrametilurea, 1,3-dimetiltetrahydro-2-pirimidona, tetrametiletanodiamina, tert-butilmetiléter, dioxano, furano, dietiléter, tetrahydrofurano y mezclas de los anteriores.

10

3 - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por que el derivado carbonílico a reducir (V) o (VI) se disuelve en un disolvente polar aprótico del grupo formado por *tert*-butilmetiléter, dioxano, furano, dietiléter, tetrahydrofurano y mezclas de los anteriores, y preferentemente es tetrahydrofurano.

15

4 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que la reducción se realiza con un borohidruro como reductor, preferentemente con un borohidruro aquiral, y muy preferentemente con un borohidruro del grupo formado por borohidruro sódico, borohidruro potásico y borohidruro de tetrabutylamonio.

20

5 - Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado por que el reductor se disuelve en un disolvente polar aprótico del grupo formado por dimetilformamida, metilformamida, N-metilpirrolidona, tetrametilurea, 1,3-dimetiltetrahidro-2-pirimidona, tetrametiletanodiamina y mezclas de los anteriores, preferentemente dimetilformamida,
5 N-metilpirrolidona o una mezcla de ambos, y muy preferentemente dimetilformamida.

6 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que la reducción se realiza en presencia de una sal inhibidora, donde dicha sal inhibidora es preferentemente una sal de un elemento lantánido.

10

7 - Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado por que dicha sal de elemento lantánido es $\text{Cl}_3\text{Ce} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

8 - Procedimiento según una de las reivindicaciones 6 ó 7, caracterizado por que dicha
15 sal de elemento lantánido se disuelve en un disolvente polar aprótico del grupo formado por dimetilformamida, metilformamida, N-metilpirrolidona, tetrametilurea, 1,3-dimetiltetrahidro-2-pirimidona, tetrametiletanodiamina y mezclas de los anteriores, preferentemente dimetilformamida, N-metilpirrolidona o una mezcla de ambos, y muy preferentemente dimetilformamida.

20

9 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que se utilizan compuestos en los cuales R_1 y R_2 representan un grupo sililo.

10 - Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado por que R_1 y R_2
25 representan un grupo *tert*-butildimetilsililo.

11 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que se realiza en un reactor de flujo continuo.

30 12 - Procedimiento según la reivindicación 11, 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, preferentemente está comprendida entre 20 °C a 30 °C.

- 13 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por que se hace en ausencia de catalizadores quirales o borohidruros quirales.
- 5 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.
- 10 15 - Uso de un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la fabricación de calcipotriol.



- ②① N.º solicitud: 201631702
②② Fecha de presentación de la solicitud: 28.12.2016
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2005/095336 A2 (LEO PHARMA A/S) 13.10.2005, página 5, líneas 2-3; página 10, línea 20-página 13, línea 8; página 23, líneas 20-25; página 26, líneas 1-8; página 27, líneas 27-31.	1-15
X	CALVERLEY, M.J. "Synthesis of MC 903, a biologically active vitamin D metabolite analogue". Tetrahedron 1987, Volumen 43, Número 20, páginas 4609-4619. Ver página 4609, resumen y compuesto 4; página 4612, párrafo 3 y esquema 2; página 4617, párrafo 2.	1-15
X	WO 2009/057136 A2 (GLENMARK GENERICS LIMITED) 07.05.2009, Página 1, párrafo 1; páginas 3-4; página 4, párrafo 3-página 5, párrafo 1; página 7, párrafo 2.	1-3,9,10,14,15
X	WO 91/00271 A1 (LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S) 10.01.1991, página 1, línea 17-página 2, línea 8; página 7, líneas 1-15; página 8, esquema 2; página 21, tabla 3; página 23, tabla 4; páginas 29-30, preparación 12; página 40, ejemplo 1; Página 41, ejemplo 2.	1-15

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
29.01.2018

Examinador
G. Esteban García

Página
1/5

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C401/00 (2006.01)**A61K31/592** (2006.01)**A61P17/06** (2006.01)

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

C07C, A61K, A61P

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, REGISTRY, CAPLUS, EMBASE, NPL, XPESP, MEDLINE, BIOSIS, PUBMED, PUBCHEM

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 29.01.2018

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 5,8,11	SI
	Reivindicaciones 1-4,6,7,9,10,12-15	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-15	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	WO 2005/095336 A2 (LEO PHARMA A/S)	13.10.2005
D02	CALVERLEY, M.J. Tetrahedron 1987, Vol. 43, Nº 20, pp. 4609-4619.	1987
D03	WO 2009/057136 A2 (GLENMARK GENERICS LIMITED)	07.05.2009
D04	WO 91/00271 A1 (LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S)	10.01.1991

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** para reducir derivados de **vitamina D** de estructura general (V) o (VI) para dar compuestos de estructura general (III) y (IV) o (VII) y (VIII), útiles como intermedios para la síntesis de **calcipotriol**; y al uso de dicho procedimiento para la fabricación de **calcipotriol**.

Novedad (Artículo 6.1 de la Ley de Patentes 11/1986):

El documento D01 divulga un procedimiento para la síntesis de **calcipotriol** (ver página 10, línea 20-página 12, línea 6) que comprende la reducción de un compuesto de fórmula general **Va** (equivalente al compuesto **V** de la solicitud, en el que R_1 y R_2 son H o un grupo protector de hidroxilo, como es *tert*-butildimetilsililo; ver página 5, líneas 2-3 y página 23, líneas 20-25) para dar un compuesto de fórmula general **IXa** (que es el compuesto **III** de la solicitud) o una mezcla de los compuestos **IXa** y **IXb** (compuesto **IV** de la solicitud). De la misma manera, el documento divulga un procedimiento similar (ver página 12, línea 8-página 13, línea 8) que comprende la reducción de un compuesto de fórmula general **Vb** (compuesto **VI** de la solicitud) para dar un compuesto de fórmula **Xa** (compuesto **VII** de la solicitud) o una mezcla de los compuestos **Xa** y **Xb** (compuesto **VIII** de la solicitud). La reacción se realiza en disolvente inerte, como tolueno, *tert*-butilmetiléter o tetrahidrofurano (ver página 27, líneas 27-31), utilizando como agente reductor, entre otros, borohidruro sódico, opcionalmente en presencia de una sal de lantánido, como es $CeCl_3$ (ver página 26, líneas 1-8).

Por tanto, el objeto de las reivindicaciones **1-4, 6, 7, 9, 10, 13-15** no es nuevo a la luz de lo divulgado en el documento D01.

El documento D02 divulga el compuesto MC 903, análogo de 1,24-dihidroxitamina D (posteriormente denominado **calcipotriol**) y un procedimiento para su síntesis (ver página 4609, resumen y compuesto **4**), que incluye la reducción de la enona de fórmula general **17** (equivalente al compuesto **V** de la solicitud, en el que R_1 y R_2 es *tert*-butildimetilsililo) con borohidruro sódico, en presencia de $CeCl_3 \cdot 6H_2O$, a 5°C y utilizando una mezcla THF-Metanol como disolvente (ver página 4612, párrafo 3 y esquema 2), que da lugar a una mezcla de los alcoholes alílicos epímeros **21** y **22**, que coinciden con los compuestos **III** y **IV** de la solicitud (ver página 4617, párrafo 2).

En consecuencia, el objeto de las reivindicaciones **1-4, 6, 7, 9, 10, 12-15** no es según lo divulgado en el documento D02.

El documento D03 divulga un procedimiento de epimerización de cetonas C-24 a los correspondientes alcoholes mediante una reducción estereoselectiva para la preparación de **calcipotriol** (ver página 1, párrafo 1). Así, el compuesto de fórmula general **II** (compuesto **V** de la solicitud, siendo R_1 y R_2 hidrógeno o un grupo protector de alcoholes, como es el *tert*-butildimetilsililo; ver página 4, párrafo 3-página 5, párrafo 1) se hace reaccionar con un borano reductor en un disolvente inerte, como *tert*-butilmetiléter o tetrahidrofurano (ver página 7, párrafo 2), y en presencia de un auxiliar quiral, para llegar a los compuestos **IIIa** y **IIIb** (compuestos **III** y **IV** de la solicitud; ver páginas 3-4).

Por tanto, el objeto de las reivindicaciones **1-3, 9, 10, 14, 15** no presenta novedad a la luz de lo divulgado en el documento D03.

Actividad inventiva (Artículo 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986):

El documento D04 divulga un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula I, análogos de vitamina D (ver página 1, línea 17-página 2, línea 8), entre los que se encuentran los compuestos **120** y **121**, epímeros de calcipotriol, con configuración R en C20 (ver página 23, tabla 4; página 40, ejemplo 1; página 41, ejemplo 2). El procedimiento incluye una etapa de reducción de una enona **101j** análoga del compuesto **V** de la solicitud (ver página 7, líneas 1-15; página 8, esquema 2), a los enoles correspondientes **102j** y **103j**, análogos a los compuestos **III** y **IV** de la solicitud (ver página 21, tabla 3), utilizando como agente reductor borohidruro sódico junto a CeCl_3 en THF/MeOH (ver páginas 29-30, preparación 12).

El procedimiento objeto de la reivindicación **1** se diferencia del divulgado en el documento D04 en que los compuestos implicados en este último tienen configuración opuesta en el carbono en posición 20. Sin embargo, aunque el procedimiento es nuevo, no puede considerarse inventivo, ya que el experto en la materia, a la vista del documento D04, se plantearía, con razonables expectativas de éxito, la aplicación del procedimiento divulgado para la síntesis de calcipotriol, teniendo en cuenta que éste es un epímero del producto sintetizado en D04.

Por tanto, el objeto de las reivindicaciones **1-4, 6, 7, 9, 10, 12-15** no presenta actividad inventiva a la luz de lo divulgado en el documento D04.

Las reivindicaciones dependientes **5, 8, 11** y **12** se refieren a aspectos del procedimiento de reducción objeto de la solicitud relacionados con las condiciones experimentales, como son disolvente y temperatura.

Aunque no todas estas características técnicas se hallan divulgadas en el documento D01, se considera que constituyen alternativas experimentales evidentes que el experto en la materia ensayaría en el desarrollo de su actividad rutinaria. Ninguna de estas reivindicaciones contiene características técnicas que, unidas a las características técnicas de las reivindicaciones de las que dependen, pudieran conferirles actividad inventiva.

Por consiguiente, se considera que el objeto de las reivindicaciones **5, 8, 11, 12** no implica actividad inventiva respecto a lo divulgado en el documento D01.

Del mismo modo, y siguiendo el mismo razonamiento, se considera que el objeto de las reivindicaciones **5, 8, 11** no presenta actividad inventiva a la luz de lo divulgado en cada uno de los documentos D02 y D04, tomados por separado.

En conclusión, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-15** no reúne, respecto al estado de la técnica, los requisitos de patentabilidad (novedad y actividad inventiva) recogidos en el Artículo 4.1 de la Ley de Patentes 11/1986.