

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 417**

21 Número de solicitud: 201731500

51 Int. Cl.:

C07C 401/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

29.12.2017

43 Fecha de publicación de la solicitud:

01.07.2019

Fecha de concesión:

24.10.2019

45 Fecha de publicación de la concesión:

31.10.2019

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 convertir epímeros 24R de precursores de la vitamina D en los correspondientes isómero 24S y procedimiento para la obtención de calcipotriol**

57 Resumen:

Procedimiento para convertir epímeros 24R de precursores de la vitamina D en los correspondientes isómero 24S y procedimiento para la obtención de calcipotriol. Procedimiento para convertir un epímero 24R de un precursor de la vitamina D en el correspondiente isómero 24S en el que se esterifica el hidroxilo en C-24 del precursor para obtener un precursor esterificado en C-24, y se hidroliza el éster en C-24 mediante silicagel, para obtener una mezcla de alcoholes 24R y 24S. Esta hidrólisis mediante silicagel permite obtener una mezcla 1:1 de alcoholes 24R y 24S.

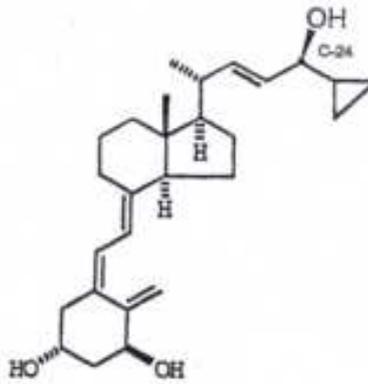
ES 2 718 417 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015. Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

DESCRIPCIÓN

Campo de la Invención

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



Calcipotriol (I)

10

El Calcipotriol así como muchos de sus precursores tienen un hidroxilo en la posición 24, siendo de configuración S. En las diversas síntesis de formación de este alcohol 24S se producen grandes cantidades del correspondiente Epímero 24R. Este Epímero se tiene que separar (usualmente mediante métodos cromatográficos) y una vez aislado es importante
 15 disponer de métodos industriales para reciclarlo al isómero de interés 24S.

El proceso industrial que se describe en esta patente se realiza en reactores de flujo continuo.

20

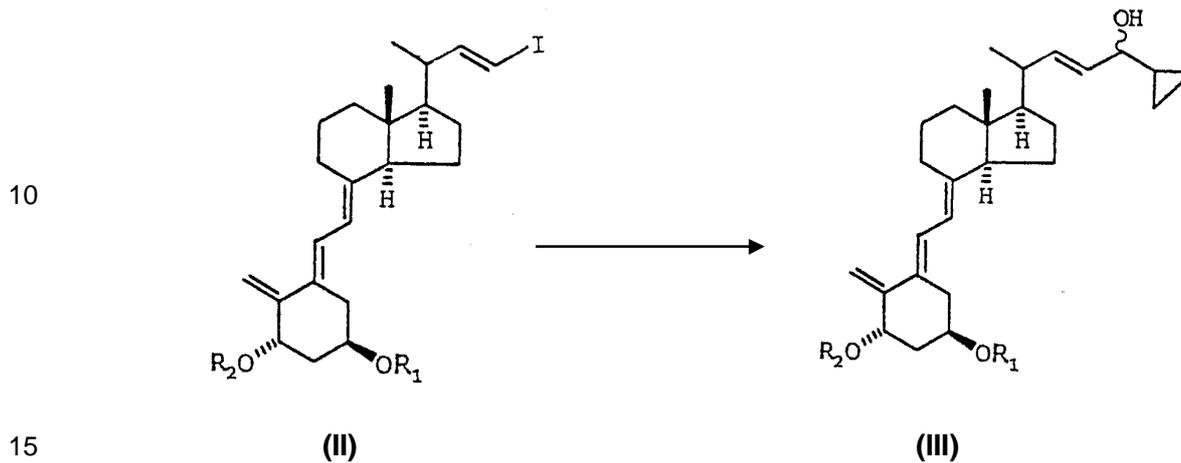
Estado de la Técnica

Según la mayoría de las metodologías de síntesis de Calcipotriol, el último centro quiral que se forma está en el carbono C-24, siendo el isómero 24S activo y el 24R inactivo.

25

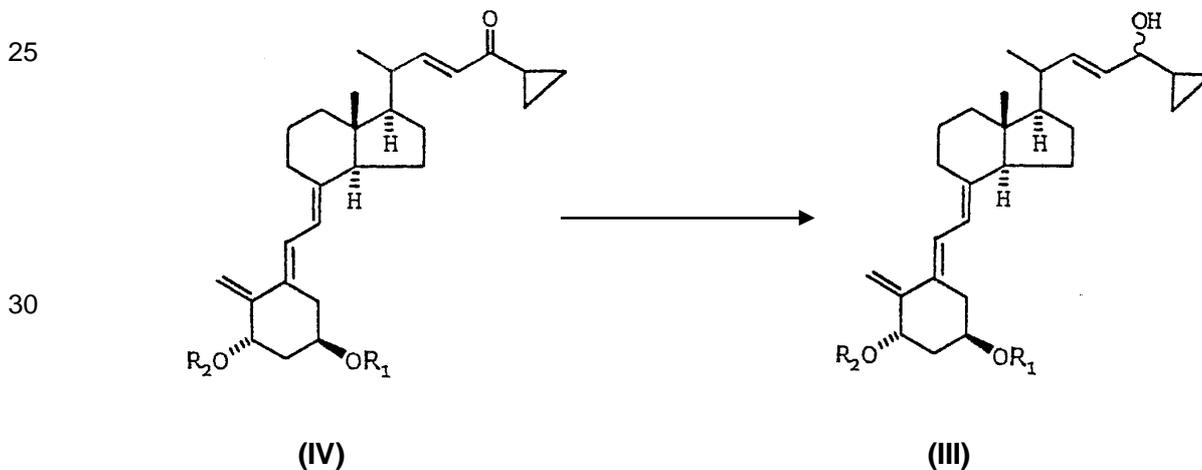
Para la obtención de los alcoholes alílicos intermedios se han utilizado principalmente dos metodologías:

- 1) Reacción de un alquenil-iododerivado de fórmula (II) (5E) con *tert*-Butil-litio y Ciclopropanoaldehído (ES 2234423), para dar un alcohol racémico (III) (5E) en C-24.



La reacción también se ha realizado con los alquenil-iododerivados de configuración 5Z. En ambos casos se obtiene un alcohol racémico, 24R/24S: 1/1.

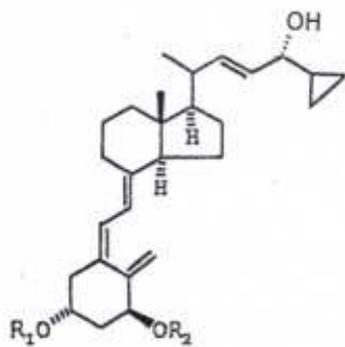
- 20 2) Reducción de un carbonilo situado en el carbono C-24. La reducción se ha realizado mediante reductores aquirales: Calverley M.J.; Tetrahedron, 43, 20, 4609 (1987) o mediante reductores quirales: WO 2005/095336 y WO 2005/087719. La reducción procede igualmente en cetonas de configuración 5Z.



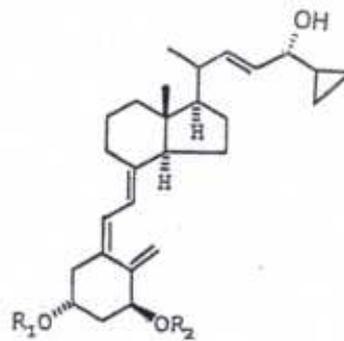
En la reducción aquiral el Epímero 24R llega a formarse hasta en un 60 %. Usando diversos reductores quirales, el Epímero se reduce hasta el 25-30 %, pero siempre se obtienen mezclas de los dos isómeros 24R y 24S, necesitándose un paso posterior de separación, que puede ser mediante cromatografía preparativa o mediante resolución enzimática (WO 5 03/060094).

Una vez separados los isómeros, se obtienen los correspondientes Epímeros 24R: 5Z (VI) o 5E (VIII), según el producto de partida. Si la separación no es muy precisa (hasta un 10% de Epímero remanente) y se sigue con los procesos de desililación y cristalización, entonces 10 tendremos los Epímeros 24R: 5Z (V) o 5E (VII) desililados en las aguas madres de cristalización, de donde se podrán recuperar.

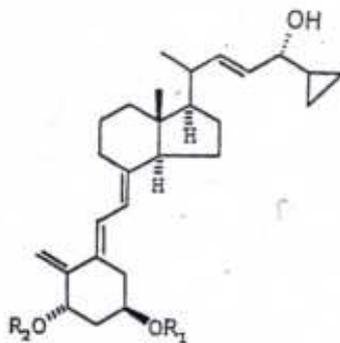
Entonces, los isómeros 24R más comunes son los siguientes:



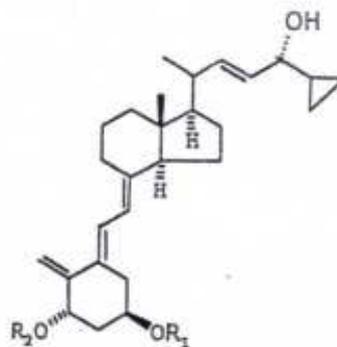
(V, $R_1=R_2=H$)



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



(VII, $R_1=R_2=H$)



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

La conversión de los Epímeros (V), (VI), (VII) y (VIII) en sus correspondientes isómeros 24S usualmente se realiza mediante la reacción de inversión de Mitsunobu, utilizando como reactivos: Dietilazadicarboxilato y un ácido, obteniéndose una mezcla de ésteres 24S y 24R con el 24S mayoritario, pero en diversas proporciones, dependiendo de las condiciones y reactivos usados. La mezcla de ésteres se hidroliza posteriormente para obtener la mezcla de alcoholes 24S y 24R. La reacción transcurre bien, pero el Dietilazadicarboxilato presenta diversos problemas a la hora de industrializar el proceso: Este reactivo es potencialmente explosivo y cancerígeno y también lo es el producto de reacción (Dietilcarboxihidracina). Por otra parte, esta reacción de inversión no es aplicable a los compuestos (V) y (VII), ya que se invertirían también los centros quirales en C-1 y C-3, que ya tienen la configuración correcta.

Otro método es la oxidación del Epímero 24R a la correspondiente cetona y posterior reducción a los alcoholes. Este método tampoco es aplicable a los compuestos (V) y (VII), ya que se oxidaría el alcohol alílico en C-3 y dependiendo del oxidante también el alcohol en C-1. La reducción proporciona una baja cantidad de isómero 24S, a no ser que se utilicen catalizadores quirales, con la desventaja de que los catalizadores quirales tienen un precio alto.

Por lo tanto, se hace necesario disponer de un procedimiento sencillo para la obtención de Alcoholes alílicos de configuración 24S, derivados de la Vitamina D₂, que sea aplicable, tanto a escala piloto, como en escala industrial, en comparación con los procesos tradicionales. Dicho procedimiento debe permitir obtener Alcoholes alílicos 24S con alto grado de pureza y buen rendimiento químico y óptico, en unas condiciones industrialmente viables a partir de sus correspondientes Epímeros 24R.

La presente invención detalla dicho procedimiento.

Exposición de la invención

30

Los autores de la presente invención, durante las investigaciones para el escalado de la conversión de los compuestos (V), (VI), (VII) y (VIII) en sus isómeros 24S, estudiaron el desplazamiento de ésteres activos (mesilatos, tosilatos, trifluoroacetatos, cloruros, etc) mediante nucleófilos como OH⁻, AcO⁻, BzCOO⁻, etc. Sin embargo, la reacción más

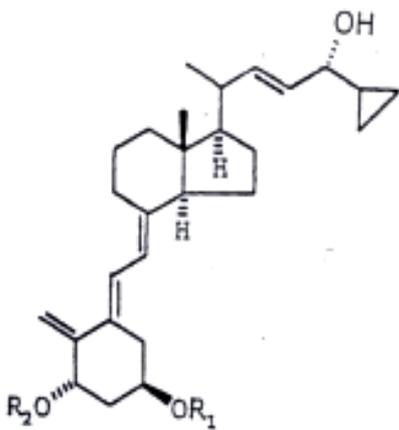
importante que ocurre en este tipo de reacciones es la apertura del anillo de ciclopropano, con entrada del nucleófilo o la apertura del anillo con deshidratación. Esto ya se había observado en casos parecidos: hidrólisis de trifluoroacetatos (WO 91/00855) o apertura de ciclopropil-alil alcoholes mediante iones Br^- (Synth. Commun., 25, 3351 (1995)). Dentro de este contexto se prepararon algunos ésteres (acetatos, benzoatos, etc), que a diferencia de mesilatos, trifluoroacetatos, etc. se mostraron estables, e incluso se pudieron purificar mediante cromatografía flash en silicagel.

Pero sorprendentemente, se descubrió que en cromatografías en que se eluía lentamente para obtener una mejor separación se producía una hidrólisis del éster, obteniéndose una mezcla equimolecular de alcoholes 24R y 24S.

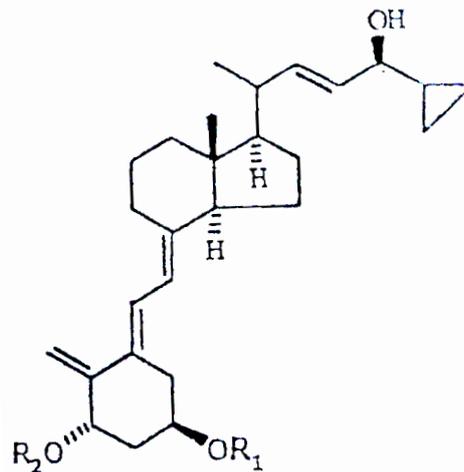
Este resultado ha permitido desarrollar un método sencillo y barato para reciclar los Epímeros 24R partir de sus ésteres, obteniéndose un 50% de isómero 24S. El método también es aplicable a los compuestos desililados, vía triésteres, ya que solo se hidroliza el éster de la posición 24.

Así, la invención tiene por objeto un procedimiento para convertir un epímero 24R de fórmula (XVI) o (XVIII) en el correspondiente isómero 24S de fórmula (XVII) o (XIX)

20



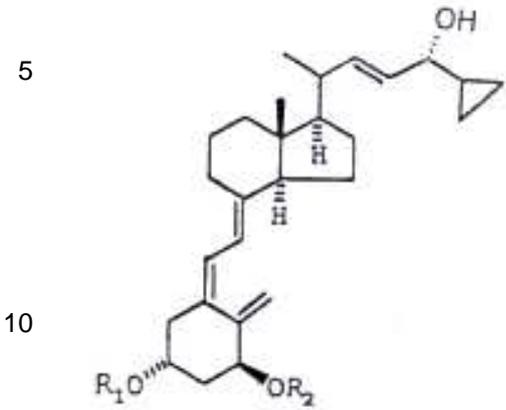
25



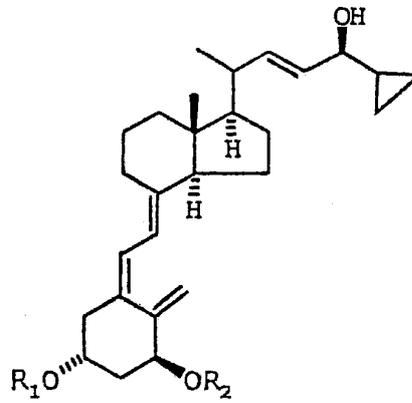
30

(XVI)

(XVII)



(XVIII)



(XIX)

15

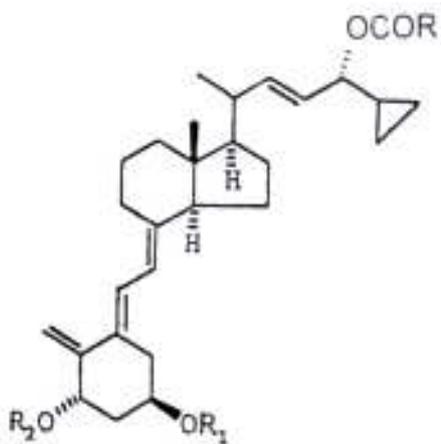
siendo R_1 y R_2 , cada uno de ellos, un grupo protector de hidroxilo o hidrógeno,

caracterizado por que

20

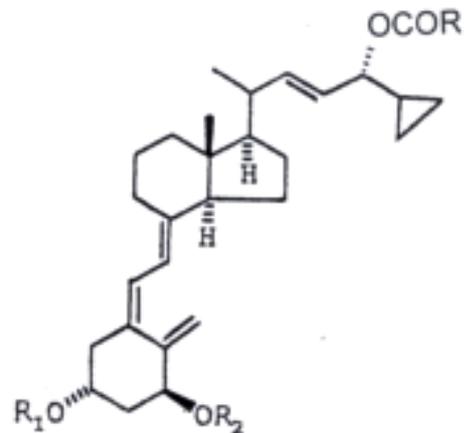
si R_1 y R_2 son, cada uno de ellos, un grupo protector de hidroxilo, se esterifica el hidroxilo en C-24 del compuesto de fórmula (XVI) o (XVIII) para obtener un compuesto de fórmula (X) o (IX), respectivamente,

25



(X)

30

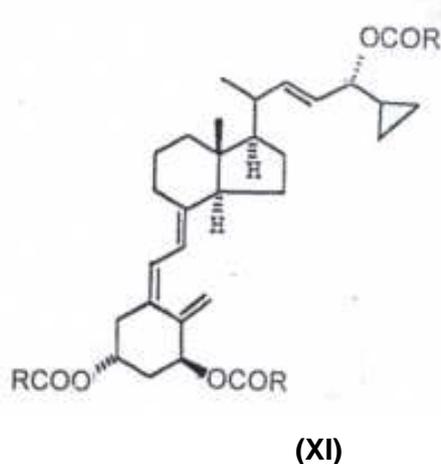
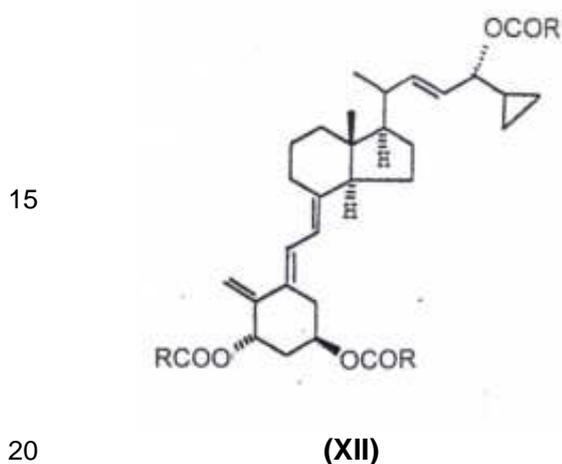


(IX)

donde R es una cadena de 1 a 12 átomos de carbono, saturada o insaturada, no sustituida o sustituida con uno o más sustituyentes del grupo formado por alquilo y halógenos, o es un anillo aromático o heteroaromático,

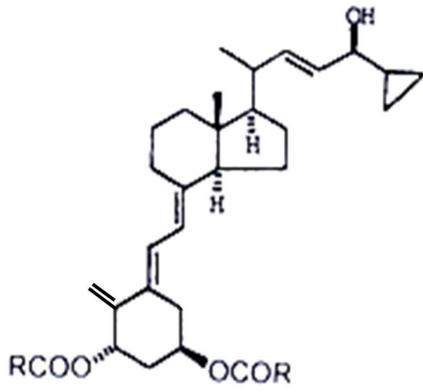
5 y se hidroliza dicho éster en C-24 de los compuestos de fórmula (X) o (IX), donde dicha hidrólisis se realiza mediante silicagel, para obtener una mezcla de alcoholes 24R y 24S de fórmula (XVI) y (XVII) o (XVIII) y (XIX), respectivamente,

10 y, si R_1 y R_2 son hidrógeno, se esterifican los hidroxilos en C-1, C-3 y C-24 del compuesto de fórmula (XVI) o (XVIII) para obtener un compuesto de fórmula (XII) u (XI), respectivamente,

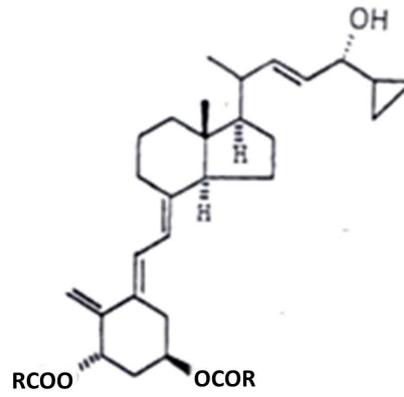


donde R es una cadena de 1 a 12 átomos de carbono, saturada o insaturada, no sustituida o sustituida con uno o más sustituyentes del grupo formado por alquilo y halógenos, o es un anillo aromático o heteroaromático,

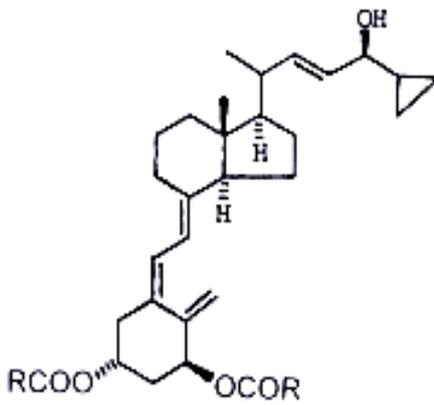
25 y se hidroliza dicho éster en C-24 de los compuestos de fórmula (XII) u (XI), donde dicha hidrólisis se realiza mediante silicagel, para obtener una mezcla de alcoholes 24R y 24S de fórmula (XXI) y (XXII) o (XX) y (XXIII)



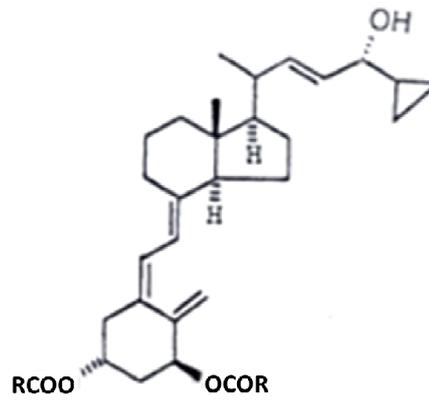
(XXI)



(XXII)



(XX)

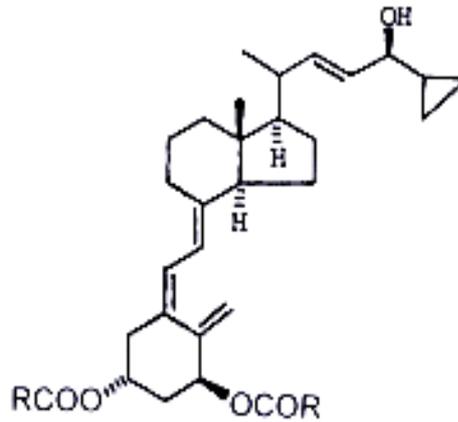


(XXIII)

La invención también tiene por objeto un procedimiento para obtener calcipotriol, caracterizado por que el compuesto de fórmula (XX), obtenido según el procedimiento indicado anteriormente se hidroliza con metanol y NaOH para obtener calcipotriol.

5

10

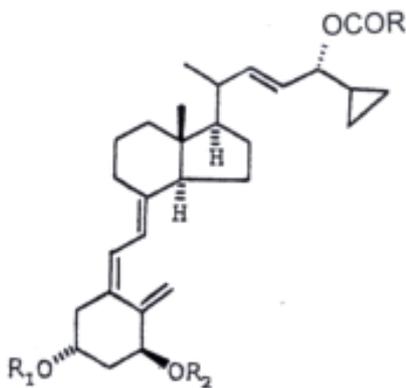


15

(XX)

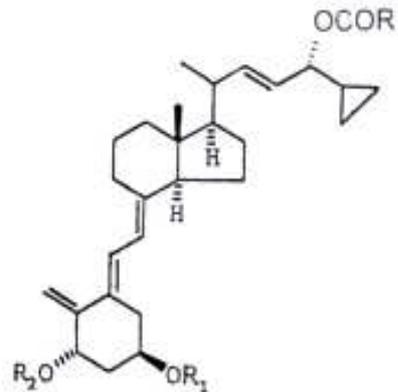
Por lo tanto, el procedimiento de inversión de los Epímeros 24R en Epímeros 24S descrito en esta invención consiste en preparar los correspondientes monoésteres 24R (IX) o (X) o triésteres 24R (XI) o (XII). El crudo de la reacción de acilación se purifica preferentemente eluyendo por una columna de silicagel, rindiendo una mezcla 1:1 de alcoholes 24R y 24S

25



30

(IX, R₁=R₂=t-ButDMSi)
(XI, R₁=R₂=COR)



(X, R₁=R₂=t-ButDMSi)
(XII, R₁=R₂=COR)

Es particularmente ventajoso que la elución en la columna de silicagel sea lenta, preferentemente con un tiempo de residencia mayor o igual que 4 horas. De esta manera se consigue simultáneamente la hidrólisis del éster en C-24 y la separación de la mezcla de los alcoholes 24R y 24S obtenidos, que se realiza preferentemente por cromatografía.

5

Preferentemente los ésteres son sintetizados en un microrreactor, y muy preferentemente son hidrolizados en continuo en una columna conectada al microrreactor.

10 **Breve descripción de los dibujos**

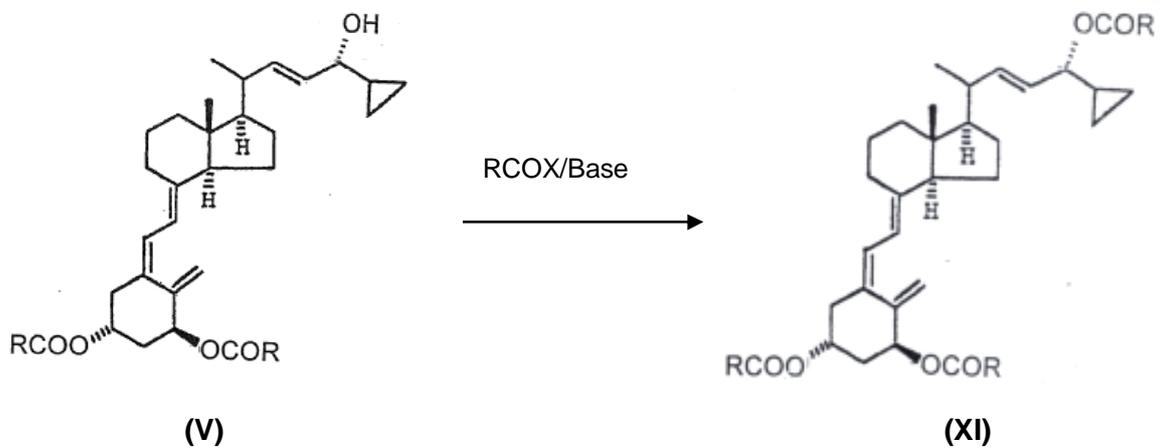
Fig. 1, un esquema de un microrreactor en continuo.

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

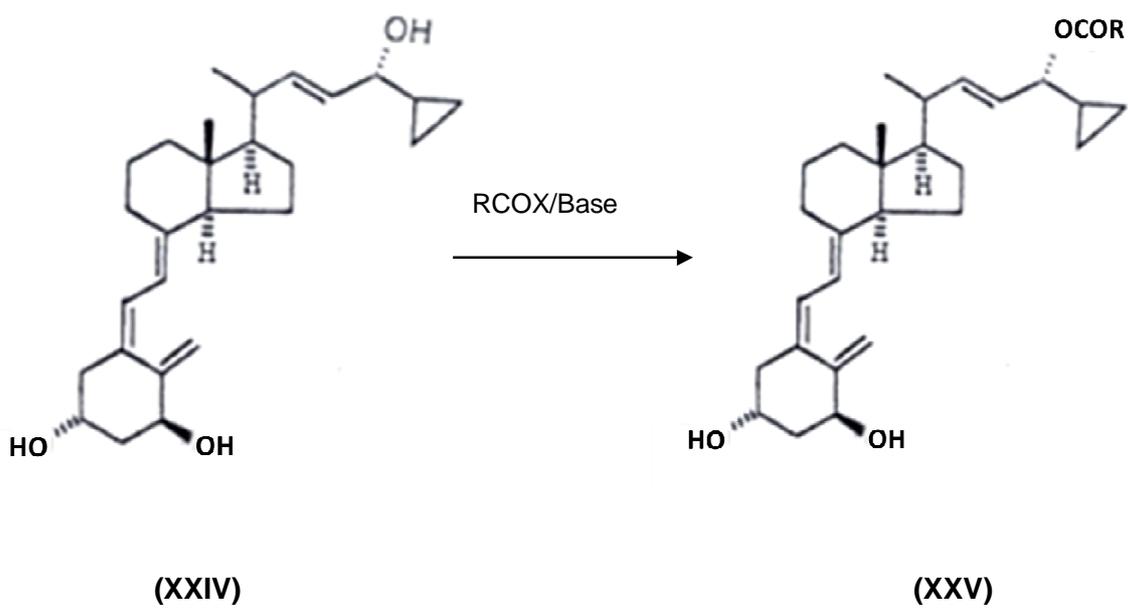
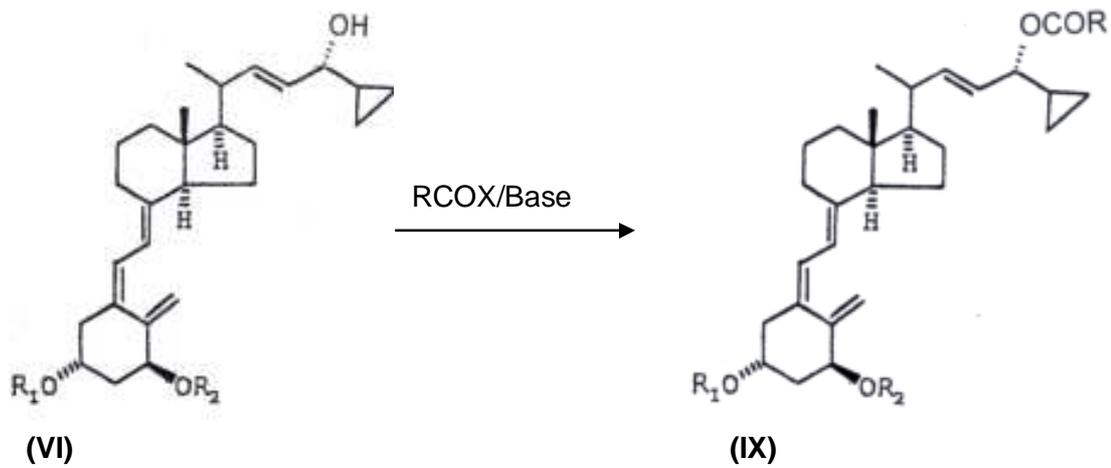
1) Descripción de la reacción de acilación

El proceso de acilación se refiere a la conversión de los alcoholes Epímeros 24R (V), (VI), (VII), (VIII), (XXIV) y (XXVI) en los ésteres Epímeros 24R (IX), (X), (XI), (XII), (XXV) y (XXVII), mediante las reacciones habituales de acilación, según el esquema siguiente:

Epímeros Cis (5Z):

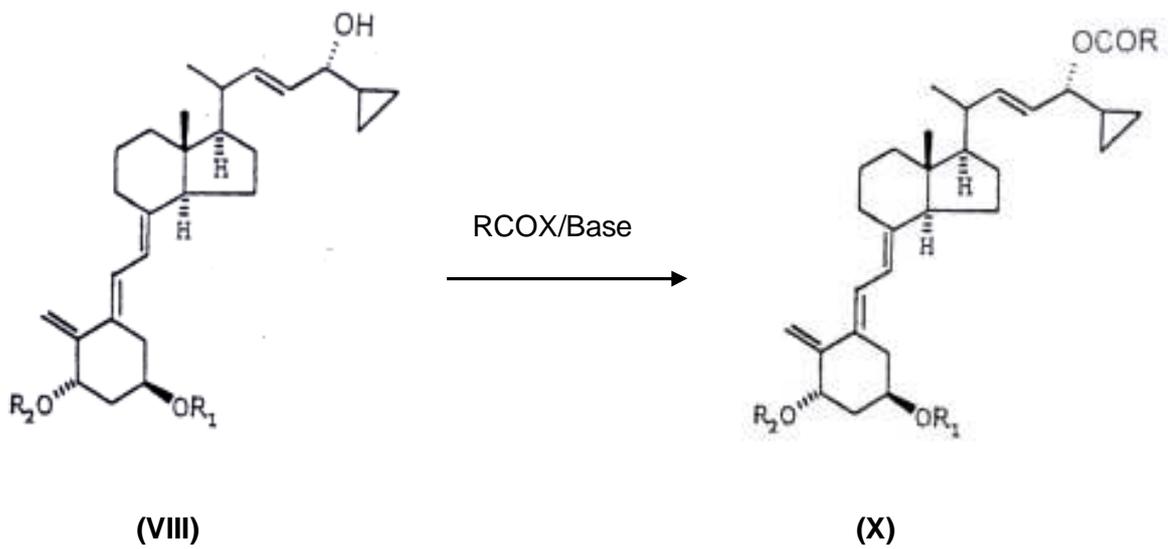
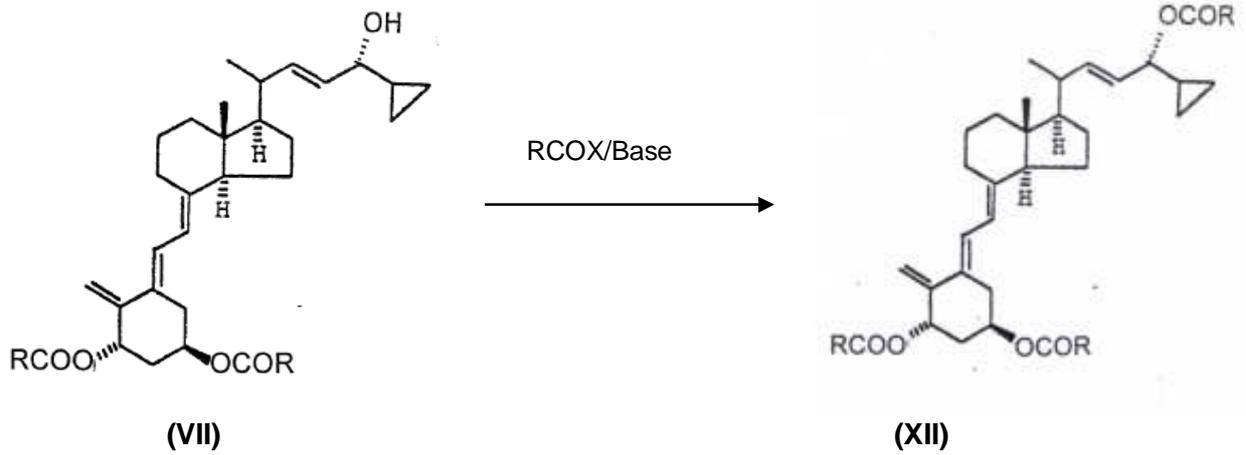


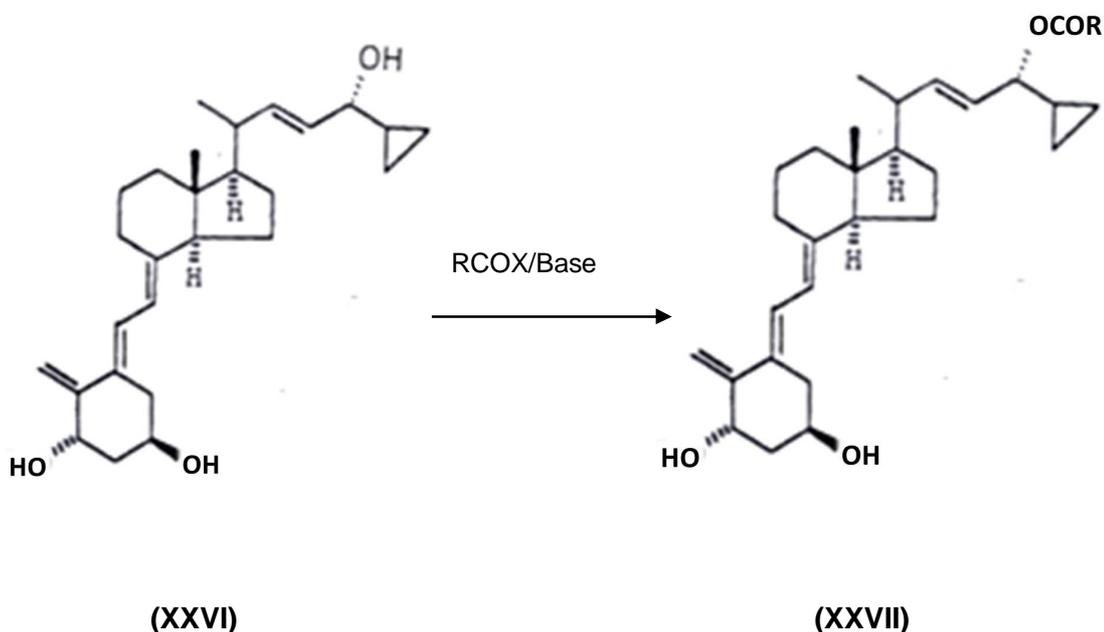
25



donde COR representa el grupo acilo del éster, y representando R_1 y R_2 o bien H o bien un grupo protector de hidroxilo, como por ejemplo éteres de sililo como el *tert*-Butildimetilsililo, el Texilo y el *tert*-Butildifenilsililo.

5 Epímeros Trans (5E):





5 donde COR representa el grupo acilo del éster, y representando R_1 y R_2 o bien H o bien un grupo protector de hidroxilo, como por ejemplo éteres de sililo como el *tert*-Butildimetilsililo, el Texilo y el *tert*-Butildifenilsililo.

10 En general, R es una cadena de 1 a 12 átomos de carbono, saturada o insaturada, no sustituida o sustituida con uno o más sustituyentes del grupo formado por alquilos y halógenos, o es un anillo aromático o heteroaromático, si bien preferentemente R es CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ o C_6H_5 , y muy preferentemente R es CH_3 .

15 Por su parte, ventajosamente R_1 y R_2 son hidrógeno. Alternativamente, R_1 y R_2 son un grupo protector de hidroxilo. En este último caso, una alternativa preferente es que sean, cada uno de ellos, un grupo sililo y, en particular, que sean, cada uno de ellos, un grupo *tert*-Butildimetilsililo. Sin embargo, otra alternativa preferente es que el grupo protector de hidroxilo sea, un grupo acilo, en particular $\text{CO}-\text{CH}_3$, $\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ o $\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$, y muy preferentemente R es $\text{CO}-\text{CH}_3$. Efectivamente, como se verá más adelante, en el caso de hidrolizar los compuestos triesterificados mediante silicagel, únicamente el éster en C-24 se hidroliza. Ello quiere decir que el resultado de la hidrólisis será una mezcla de alcoholes 24R y 24S, pero que tendrán ésteres en C-1 y C-3. Por lo

20

tanto, una vez separados los alcoholes 24R de los alcoholes 24S, los alcoholes 24R (que tienen dos ésteres en C-1 y C-3) pueden someterse nuevamente al procedimiento de acuerdo con la invención.

5 Para la obtención de los ésteres es útil cualquiera de las reacciones de acilación conocidas por un experto en la materia. Ahora bien, como se desea un procedimiento industrial sencillo y económico se prefieren las reacciones de acilación que emplean el anhídrido o el cloruro del ácido y una base. Usualmente se utiliza como base la piridina, pero al ser esta tóxica se prefiere sustituirla por Imidazol, Metil-Imidazol, Triazol, etc.

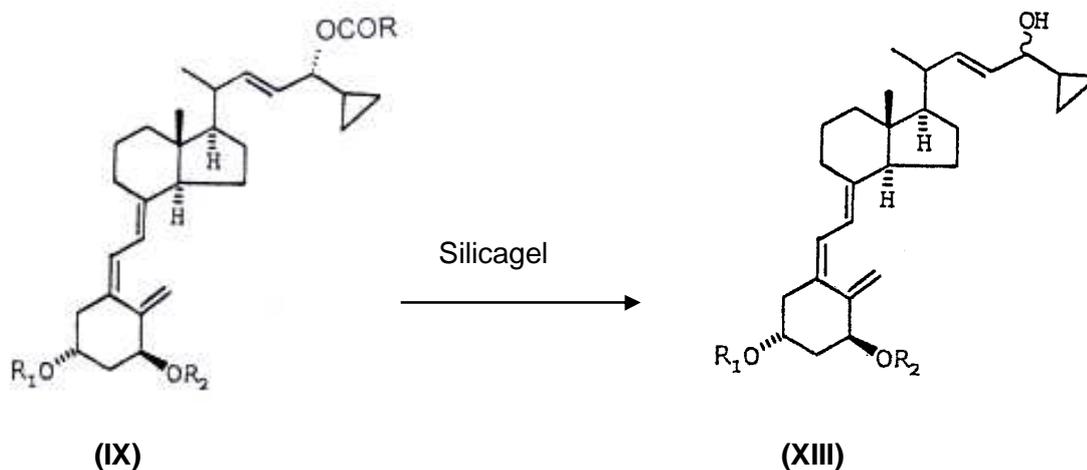
10

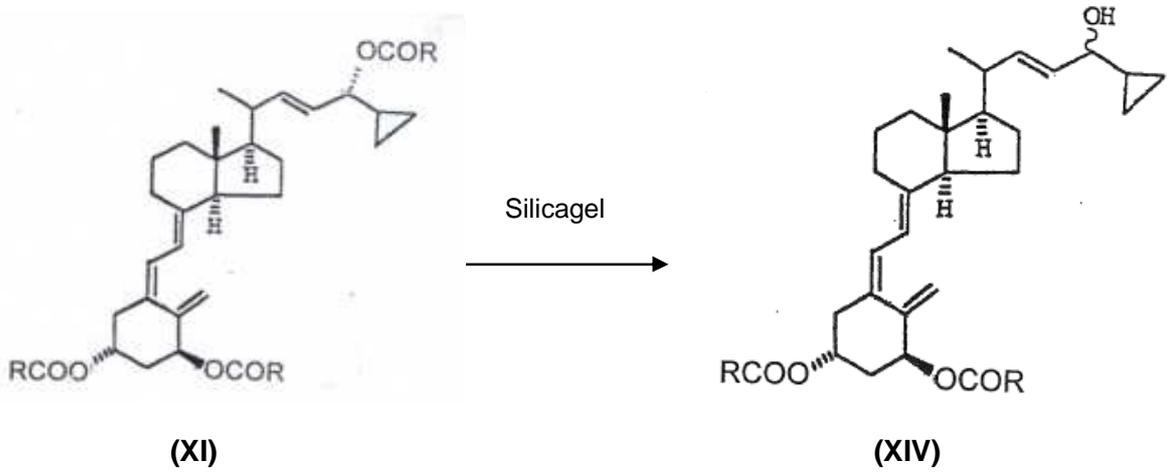
Como anhídridos se prefiere el Anhídrido acético, Anhídrido propiónico, Anhídrido isobutírico o el benzoico y como cloruros de ácido el Cloruro de acetilo, Cloruro de propionilo, Cloruro de pivaloilo, Cloruro de benzoilo y Cloruro de fenilacetilo. De todos ellos, por su disponibilidad y bajo precio se prefiere principalmente el Anhídrido acético.

15

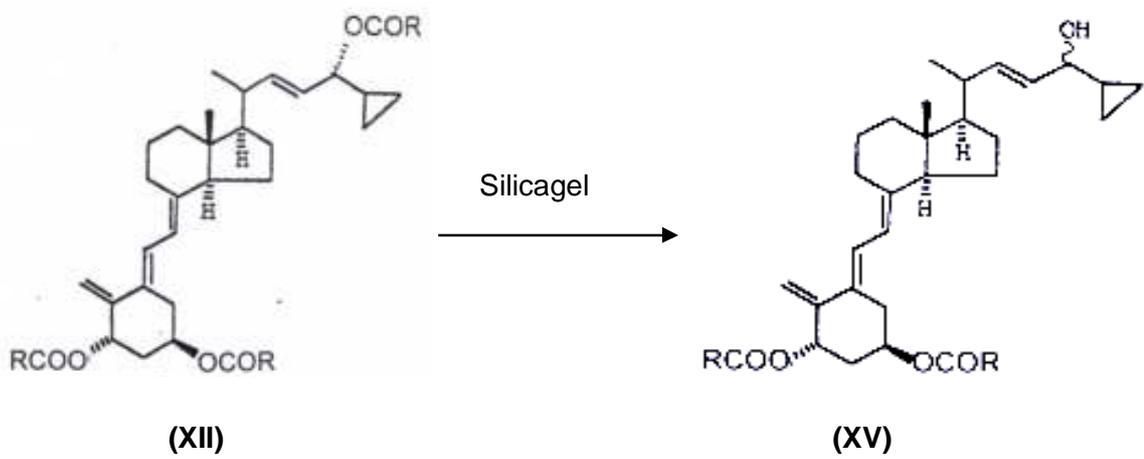
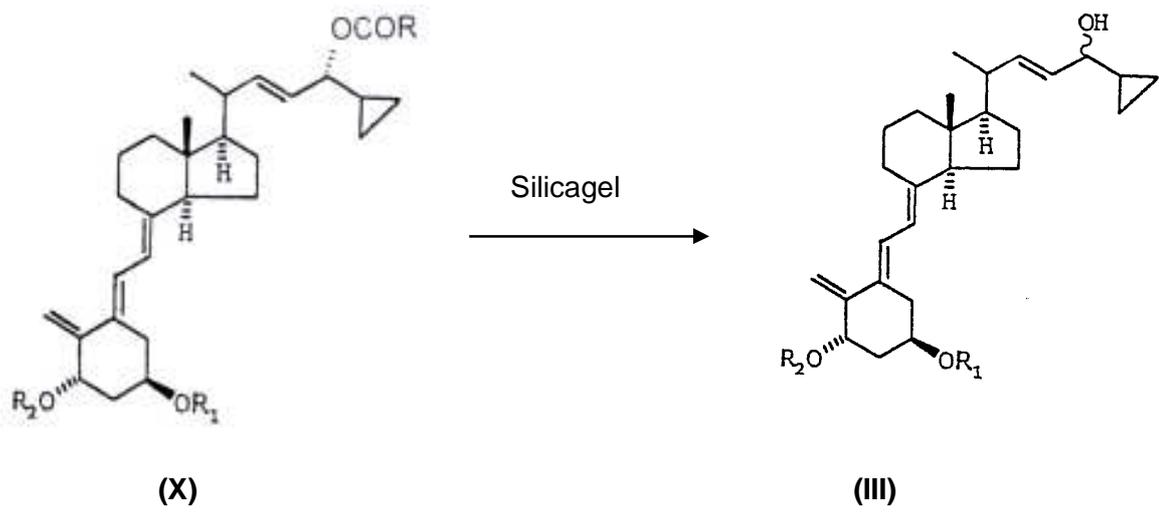
2) Descripción de la obtención de la mezcla de los alcoholes 24R y 24S

A partir de ésteres cis (5Z)





5 A partir de ésteres trans (5E):



donde COR representa el grupo acilo del éster (Siendo R por ejemplo CH₃, C₆H₅, etc), y representando R₁ y R₂ éteres de sililo como el *tert*-Butildimetilsililo, el Texilo y el *tert*-Butildifenilsililo. De éstos, es preferido el *tert*-Butildimetilsililo.

5

El crudo de la obtención de los ésteres se disuelve en Hexano/EBM: 2/1 y se eluye a través de una columna empaquetada con silicagel. Una vez introducida toda la solución de los ésteres crudos, se continúa eluyendo con Hexano/EBM: 2/1. La velocidad de elución será tal que los alcoholes obtenidos tarden en eluir, al menos, 4 horas. Primero eluye el isómero 24R y después el isómero 24S. La columna se regenera eluyendo con EBM y después se acondiciona con Hexano/EBM: 2/1, pudiéndose iniciar otro proceso de elución-isomerización.

Para una solución de ésteres obtenida a partir de 500 gramos de Epímero 24R es conveniente usar una columna de acero de, al menos, 25 cm x 130 cm, eluyendo a una velocidad del orden de 10 litros/hora, de esta manera se pueden obtener 230 g de isómero 24R y 235 g de isómero 24S en unas 10 horas.

Para un experto en la materia, es evidente que la columna puede tener varias formas y tamaños, siendo preferibles columnas suficientemente largas para permitir una elución lenta.

Se puede utilizar silicagel de diversos micrajes: de 5 a 200 micras, siendo preferible la silicagel de 35-70 micras.

Como eluyentes se pueden utilizar diversas proporciones de Hexano/EBM (de 1/1 a 10/1), siendo preferibles de 2/1 a 4/1. El Hexano puede ser sustituido por otros hidrocarburos como Heptano, Ciclohexano, Iso-Octano. El EBM también puede ser sustituido por otros éteres como Tetrahidrofurano, Dioxano, etc. o ésteres como Acetato de etilo, Acetato de t-butilo, etc.

30

3) Reacción en continuo

La síntesis de los ésteres (X), (XII), (XIII) y (XIV) se puede realizar en un reactor convencional en "batch", pero es ventajoso realizarla en un microrreactor en continuo, la

salida del cual se conecta a una columna empaquetada con silicagel, donde se produce la inversión e hidrólisis de los ésteres formados previamente en el microrreactor.

Descripción del microrreactor:

5

El microrreactor utilizado para las desprotecciones está formado por los siguientes elementos (Fig. 1):

- Una espiral 1 de teflón de 1 mm a 2 mm de diámetro interno y 100 metros de longitud.
- 10 - Una bomba de HPLC 2 preparativa (por ejemplo: equipo preparativo Prep Star Varian), en donde se ha sustituido la columna de HPLC por la espiral 1 de teflón.
- Una bomba peristáltica 3 tipo Masterflex, unida también a la espiral 1 de teflón.
- La unión de los tubos que salen de las respectivas bombas 2, 3 se realiza en un tubo en T, que sirve además de mezclador, del que de la tercera salida sale otro tubo que
- 15 - conecta con la espiral 1.
- La espiral 1 de teflón, que forma el microrreactor, se halla en un baño termostático (para calentar la reacción) y su extremo final conectado a 4 metros adicionales de tubo de teflón, sumergidos en otro baño termostático (para enfriar la solución de reacción) y la salida se conecta a un reactor de recogida. Pero es mucho más conveniente conectar la
- 20 - salida con una columna 4 llena de silicagel, donde se producirá la inversión e hidrólisis de los ésteres formados en el microrreactor.
- La bomba peristáltica 3 se conecta con tubo de teflón a un recipiente 5 que contiene los reactivos (anhídridos o cloruros de ácido) disueltos en Diclorometano, EBM o Acetonitrilo.
- 25 - En la configuración que se describe en este documento, usa el sistema de HPLC preparativo, el producto (Epímero 24R) y las bases se introducen en el sistema, mediante el inyector 6, previamente disueltos en Diclorometano, EBM o Acetonitrilo y filtrados por 0,45 micras.

- 30 Como columna se pueden utilizar diversos tipos de columnas, como las expuestas anteriormente que se puedan conectar con la espiral de teflón. Son preferibles columnas largas, para una mejor hidrólisis. Se han obtenido buenos resultados con columnas de vidrio de tamaños 40x10 y 40x7 cm, rellenas de silicagel de 30 a 70 μ .

4 Obtención de los Epímeros 24R.

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

5

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

10

La obtención de los Epímeros 24R de configuración cis (5Z) se realiza a partir de los crudos de reducción de la cetona cis o de los crudos de la reacción entre el iododerivado cis y ciclopropanoaldehído, separando los isómeros 24R y 24S mediante cromatografía preparativa. También se puede obtener fotoisomerizando la mezcla de alcoholes trans y separando después o fotoisomerizando el Epímero 24R trans (WO 2007/082533).

15

Los Epímeros 24R, cis o trans, donde $R_1=R_2=H$, se obtienen mediante cromatografía preparativa de las aguas madres de la cristalización del Calcipotriol (I).

20 Los isómeros 24S finales son también compuestos conocidos (Calverley M.J.; Tetrahedron, 43, 20, 4609 (1987)).

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

25

Experimental

Datos Generales:

30

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (NMR, δ) se han realizado a 300 MHz en solución de $CDCl_3$, usando TMS o $CHCl_3$ de estándar interno. Las constantes de acoplamiento J se dan en Hertz: s= singulete; d=doblete; t=triplete; dd=doble doblete;

AB=sistema AB; m=multiplote, sc= señal compleja y ba=banda ancha o suma de varias señales.

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^o 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 vidrio de 12x110 cm y a una presión de 0,75 - 1 atmósferas.

10 Para la hidrólisis de triésteres o monoésteres se ha utilizado una de estas columnas, conectadas a un equipo preparativo PreStar de Varian de 800 ml de caudal y presión máxima de 2500 psies.

15 Para la inversión de los epímeros en continuo, el microrreactor usado tiene la configuración expuesta anteriormente. Se ha usado una espiral de teflón de 100 metros de longitud y 2 mm de diámetro interno.

La columna que se ha conectado a la salida de la espiral, ha sido una columna Buchi de 10x40 cm, rellena de silicagel de 20-45 micras.

20

Para impulsar las soluciones con el Epímero se ha utilizado una bomba Wellchrom de Knauer, de 250 ml/minuto de caudal máximo y 1500 psi de presión.

25 Para impulsar la solución de reactivos, se ha utilizado una bomba peristáltica Masterflex, con tubo de teflón de caudal máximo de 60 ml/minuto y 100 psi de presión.

EBM significa: éter *t*-Butilmetílico.

TBDMS significa: *t*-Butildimetilsilil.

30

DCM significa Diclorometano

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

En un reactor se colocan 320 g (0,5 moles) de 20(R), 1(S), (3(R)-Bis(*tert*-butildimetilsililoxi)-
 5 20-(3'-(R)-Ciclopropil-3'-hidroxiprop-1'(E)-enil)-1(S)-9,10-secopregna-5(Z), 7(E), 10(19)-
 trieno, 68 g (1 mol) de Imidazol y 5 litros de Cloruro de metileno. Se calienta a 45 °C y
 entonces se añaden lentamente 61,2 g (0,6 moles) de Anhídrido acético disuelto en 2 litros
 de Cloruro de metileno. Se calienta durante una hora.

10 Después de este tiempo, se enfría y se reparte entre 10 litros de Hexano y 5 litros de Agua.
 La fase orgánica se lava con 2x5 litros de salmuera, se seca con Sulfato sódico y se
 concentra al vacío. El residuo aceitoso se disuelve en Hexano/EBM: 2/1 y se purifica por
 cromatografía flash, eluyendo con la mezcla anterior. Así se obtienen 327 g de un sólido
 blanco.

15

¹H RMN /CDCl₃):

0,060 (s, 12H (CH₃-Si)), 0,54 (s, 3H (C-18)), 0,85 y 0,88 (2s, 18H, ((CH₃)₃C)), 1,01 (d, J:6,6
 Hz, 3H (C-21)), 2,04 (COCH₃), 4,20 (m, 1H (C-3)), 4,50 y 4,53 (dd, 1H (C-1)), 4,69 (dd, 1H
 (C-20)), 4,94 (d, 1H, J=13,5 Hz (C-19)), 5,28-5,60 (AMX, J=15 Hz, 2H, (C-23/C-24)), 6,00 (d,
 20 J=11,4 Hz, 1H (C-7)), 6,23 (d, J=11,4 Hz, 1H (C-6)) ppm.

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

25 Sustituyendo el Anhídrido acético por Anhídrido benzoico se obtiene el correspondiente
 benzoato.

¹H RMN /CDCl₃):

0,060 y 0,070 (s, 12H (CH₃-Si)), 0,53 (s, 3H (C-18)), 0,87 y 0,89 (2s, 18H, ((CH₃)₃C)), 1,04
 30 (d, J=9,9 Hz, 3H (C-21)), 4,18 (m, 1H (C-3)), 4,37 (sc, 1H (C-1)), 4,975 (dd, J=10 Hz, 1H (C-
 20)), 4,845 (d, J= 3 Hz, 1H (C-19)), 5,17 (d, J=3 Hz, 1H (C-19)), 5,40-5,75 (AMX, J=23 Hz,
 2H, (C-23/C-24)), 6,00 (d, J=16 Hz, 1H (C-7)), 6,23 (d, J:17 Hz, 1H, (C-6)), 7,045-7,60 (m,
 1H, p-Ar-H), 7,46 (d, J=11,4 Hz, 2H, (m-AR-H)), 8,06 (d, J=11,4 Hz, 2H, (o-AR-H)) ppm.

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

En un reactor se colocan 64 g (0,1 moles) de 20(R), 1(S), (3(R)-Bis(*tert*-butildimetilsililoxi)-
 5 20-(3'-(R)-Ciclopropil-3'-hidroxiprop-1'(E)-enil)-1(S)-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieno,
 17 g (0,25 mol) de Imidazol y 1 litro de Cloruro de metileno. Se calienta a 45 °C y entonces
 se añaden lentamente 20,4 g (0,2 moles) de Cloruro de acetilo disuelto en 0,5 litros de
 Cloruro de metileno. Se calienta durante 30 minutos.

10 Después de este tiempo, se enfría y se reparte entre 3 litros de Hexano y 3 litros de Agua.
 La fase orgánica se lava con 2x3 litros de salmuera y con 3 litros de solución de Bicarbonato
 sódico al 5%, se seca con Sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo aceitoso se
 disuelve en Hexano/EBM: 2/1 y se purifica por cromatografía flash, eluyendo con la mezcla
 anterior. Concentrando las fracciones se obtiene un residuo que se tritura con Acetonitrilo,
 15 se filtra el sólido blanco y se seca, rindiendo 62,4 g.

¹H RMN /CDCl₃):

0,044 (s, 12H (CH₃-Si)), 0,53 (s, 3H (C-18)), 0,875 y 0,895 (2s, 18H, ((CH₃)₃C)), 1,03 (d,
 J:6,6 Hz, 3H (C-21)), 2,06 (COCH₃), 4,18 (m, 1H (C-3)), 4,355 y 4,375 (dd, J=3 Hz, 1H (C-
 20 1)), 4,69 (dd, J=7,5 Hz, 1H (C-20)), 4,85 (d, 1H, J=3 Hz (C-19)), (4,94 (d, 1H, J=3 Hz (C-19)),
 5,28-5,60 (AMX, J=15 Hz, 2H, (C-23/C-24)), 5,80 (d, J: 11,4 Hz, 1H (C-7)), 6,43 (d, J:11,4 Hz,
 1H (C-6)) ppm.

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

Sustituyendo el Cloruro de acetilo por Cloruro de isobutilo se obtiene el isobutilato
 correspondiente en forma de un aceite amarillento.

30 ¹H RMN /CDCl₃):

0,044 (s, 12H (CH₃-Si)), 0,53 (s, 3H (C-18)), 0,85 y 0,88 (s, 18H, ((CH₃)₃C)), 1,01 (d, J:6,6
 Hz, 3H (C-21)), 1,135 y 1,155 (dd, 6H, J= 3 Hz (CH₃)₂C)), 4,20 (m, 1H (C-3)), 4,51 (sc, 1H
 (C-1)), 4,67 y 4,69 (dd, J=7 Hz, 1H (C-20)), 4,94 (d, J=13,5 Hz, 2H (C-19)), 5,31-5,59 (AMX,
 J= 15 Hz, 2H, (C-23/C-24)), 5,80 (d, J: 11,7 Hz, 1H (C-7)), 6,44 (d, J:11,7 Hz, 1H (C-6)) ppm.

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

- 5 Sustituyendo el Cloruro de acetilo por Cloruro de pivaloilo se obtiene el pivalato correspondiente en forma de un aceite amarillento.

¹H RMN /CDCl₃):

0,044 (s, 12H (CH₃-Si)), 0,52 (s, 3H (C-18)), 0,84 y 0,87 (s, 18H, ((CH₃)₃C)), 1,01 (d, J:6,6
10 Hz, 3H (C-21)), 1,17 (s, 9H, J= 3 (CH₃)₃C)), 4,20 (m, 1H (C-3)), 4,50 y 4,54 (sc, 1H (C-1)),
4,68 y 4,73 (dd, J=7 Hz, 1H (C-20)), 4,94 (d, J=13,5 Hz, 2H (C-19)), 5,31-5,58 (AMX, J= 15
Hz, 2H, (C-23/C-24)), 5,80 (d, J: 11,7 Hz, 1H (C-7)), 6,44 (d, J:11,7 Hz, 1H (C-6)) ppm.

**Preparación de Tri-Acetato de 20(R)-(3'-(R)-Ciclopropil-3'-hidroxiprop-1' (E)-enil)-1(S),
15 3(R)-dihidroxi-9,10-secopregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trieno**

En un reactor se colocan 64,0 g (0,1 moles) de 20(R)-(3'-(R)-Ciclopropil-3'-hidroxiprop-1' (E)-
enil)-1(S), 3(R)-dihidroxi-9,10-secopregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trieno, 68 g (1 mol) de Imidazol
y 3 litros de Cloruro de metileno. Se calienta a 45 °C y entonces se añaden lentamente 35,7
20 g (0,35 moles) de Anhídrido acético disuelto en 1 litros de Cloruro de metileno. Se calienta
durante una hora.

Después de este tiempo, se enfría y se reparte entre 6 litros de Hexano y 6 litros de Agua.
La fase orgánica se lava con 2x5 litros de salmuera, se seca con Sulfato sódico y se
25 concentra al vacío. El residuo aceitoso se disuelve en Hexano/EBM: 2/1 y se purifica por
cromatografía flash, eluyendo con la mezcla anterior. Así se obtienen 66 g de un sólido
blanco.

¹H RMN /CDCl₃):

30 0,53 (s, 3H (C-18)), 1,03 (d, J=6,6 Hz, 3H (C-21)), 2,03, 2,05, y 2,06 (COCH₃), 4,19 (m, 1H
(C-3)), 4,69 (dd, J=7 Hz, 1H (C-20)), 5,18 (m, 1H (C-3)), 5,035 (d, J=1,8 Hz, 2H (C-19)), 5,30
(d, J=1,8 Hz, 1H (C-19)), 5,31-5,58 (AMX, J=15 Hz, 2H, (C-23/C-24)), 5,47 (m, 1H (C-1)),
5,91 (d, J=11,4 Hz, 1H (C-7)), 6,35 (d, J=11,4 Hz, 1H (C-6)) ppm.

Tris-Acetato de 20(R)-(3'-(R)-Ciclopropil-3'-hidroxiprop-1' (E)-enil)-1(S), 3(R)-dihidroxi-9,10-secopregna-5(E), 7(E), 10(19)-trieno

- 5 Partiendo de 20(R)-(3'-(R)-Ciclopropil-3'-hidroxiprop-1' (E)-enil)-1(S), 3(R)-dihidroxi-9,10-secopregna-5(E), 7(E), 10(19)-trieno se obtiene el correspondiente triéster.

¹H RMN /CDCl₃):

- 0,53 (s, 3H (C-18)), 1,03 (d, J=6,6 Hz, 3H (C-21)), 2,03, 2,05, y 2,06 (COCH₃), 4,19 (m, 1H
10 (C-3)), 4,69 (dd, J=7 Hz, 1H (C-20)), 5,18 (m, 1H (C-3)), 5,035 (d, J=1,8 Hz, 2H (C-19)), 5,30
(d, J=1,8 Hz, 1H (C-19)), 5,31-5,58 (AMX, J=15 Hz, 2H, (C-23/C-24)), 5,47 (m, 1H (C-1)),
5,77 (d, J=11,4 Hz, 1H (C-7)), 6,35 (d, J=11,4 Hz, 1H (C-6)) ppm.

- 20(R), 1(S), (3(R)-Bis(*tert*-butildimetilsililoxi)-20-(3'-(S)-Ciclopropil-3'-hidroxiprop-1'(E)-enil)-1(S)-9,10-secopregna-5(E), 7(E), 10(19)-trieno**
15

- 250 gramos de Acetato de 20(R), 1(S), (3(R)-Bis(*tert*-butildimetilsililoxi)-20-(3'-(R)-Ciclopropil-3'-hidroxiprop-1'(E)-enil)-1(S)-9,10-secopregna-5(E), 7(E), 10(19)-trieno se disuelven en 5 litros de Hexano/EBM: 2/1 y se eluyen a través de una columna de acero de
20 26,9x136 cm a 250 ml/min. Al cabo de 4-5 horas eluye una pequeña fracción de ésteres sin hidrolizar y productos de descomposición y después eluyen los alcoholes hidrolizados, mezcla de isómeros 24R y 24S.

- Las fracciones que contienen mayoritariamente el isómero 24S se reúnen por separado de
25 las que contienen mayoritariamente el isómero 24R. Ambas fracciones se purifican mediante cromatografía preparativa, eluyendo con Hexano/EBM: 100/15. Se obtienen 110 gramos de 20(R), 1(S), (3(R)-Bis(*tert*-butildimetilsililoxi)-20-(3'-(S)-Ciclopropil-3'-hidroxiprop-1'(E)-enil)-1(S)-9,10-secopregna-5(E), 7(E), 10(19)-trieno y 106,5 gramos de 20(R), 1(S), (3(R)-Bis(*tert*-butildimetilsililoxi)-20-(3'-(R)-Ciclopropil-3'-hidroxiprop-1'(E)-enil)-1(S)-9,10-secopregna-5(E),
30 7(E), 10(19)-trieno.

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

25 gramos de Benzoato de 20(R), 1(S), (3(R)-Bis(*tert*-butildimetilsililoxi)-20-(3'-(R)-Ciclopropil-3'-hidroxiprop-1'(E)-enil)-1(S)-9,10-secopregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trieno se disuelven en 1 litro de Hexano/EBM 2:1 y se eluye a través de una columna de vidrio de 40x100 cm a 25 ml/min. Al cabo de 5-6 horas eluye una pequeña fracción de ésteres sin hidrolizar y productos de descomposición y posteriormente eluyen las fracciones conteniendo los alcoholes hidrolizados, mezcla de isómeros 24R y 24S.

10

Las fracciones que contienen mayoritariamente el isómero 24S se reúnen separadamente de las que contienen mayoritariamente el isómero 24R. Ambas fracciones se purifican mediante cromatografía preparativa, eluyendo con Hexano/EBM: 100/15. Así se obtienen 10,8 gramos de 20(R), 1(S), (3(R)-Bis(*tert*-butildimetilsililoxi)-20-(3'-(S)-Ciclopropil-3'-hidroxiprop-1'(E)-enil)-1(S)-9,10-secopregna-5(E), 7(E), 10(19)-trieno y 10,6 gramos de 20(R), 1(S), (3(R)-Bis(*tert*-butildimetilsililoxi)-20-(3'-(R)-Ciclopropil-3'-hidroxiprop-1'(E)-enil)-1(S)-9,10-secopregna-5(E), 7(E), 10(19)-trieno.

20

Reacción en continuo (Microrreactor)

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 (Calcipotriol)

En el matraz (a) de 1 litro de la bomba HPLC y en atmósfera de N₂ (Figura 1), se colocan 50 gr (0,12 mol) de 20(R)-(3'-(R)-Ciclopropil-3'-hidroxiprop-1' (E)-enil)-1(S), 3(R)-dihidroxi-9,10-secopregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trieno, 41,4 gramos (0,6 moles) de triazol, 1 litro de EBM y 0,5 litros de Acetonitrilo. En el matraz (b) de la bomba peristáltica (Figura 1), se colocan 40,8 gramos (0,4 moles) de Anhídrido acético disuelto en 1 litro de EBM.

30 Utilizando el microrreactor descrito antes, se aspiran las soluciones a razón de 50 ml/min (3000 ml/h). Las soluciones cuando salen del mezclador se hacen circular a través de una espiral de acero de 100 metros de longitud y 2 mm de diámetro interno, que se halla en un baño termostático a 45 °C. La salida del microrreactor se conecta a una columna de 40x100, empaquetada de silicagel de 35-40 micras.

Al cabo de 4-5 horas aproximadamente, habrá circulado toda la solución, eluyendo los productos al final de la columna. Finalmente se lava el conjunto del matraz, microrreactor y columna con EBM. La solución que sale de la columna se recoge en sucesivos matraces de 5 1 litro.

Las fracciones que contienen mayoritariamente el isómero 24S diacetilado se reúnen y se concentran a sequedad. El crudo resultante se disuelve en 1 litro de Metanol, se añaden 20 gramos de NaOH y se calienta a 50 °C. Después de 1 hora de hidrólisis, se concentra hasta 10 formación de una pasta. Se reparte entre EBM y solución saturada de Bicarbonato sódico. La solución etérea se seca con Sulfato sódico, se filtra y se concentra a sequedad.

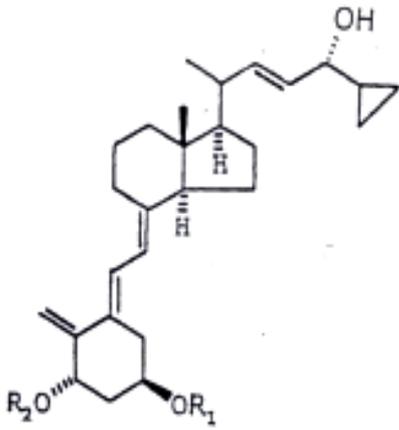
El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía preparativa, eluyendo con Hexano/EBM/MeOH: 50/50/1, obteniéndose 21 gramos de isómero 24S puro y 2 gramos de 15 isómero 24R puro.

Las fracciones que contienen mayoritariamente el isómero 24R diacetilado se reúnen y se concentran a sequedad, se obtienen 22,5 g que pueden utilizarse en un nuevo proceso en un nuevo proceso de inversión o purificarse en las mismas condiciones que el isómero 24S. 20

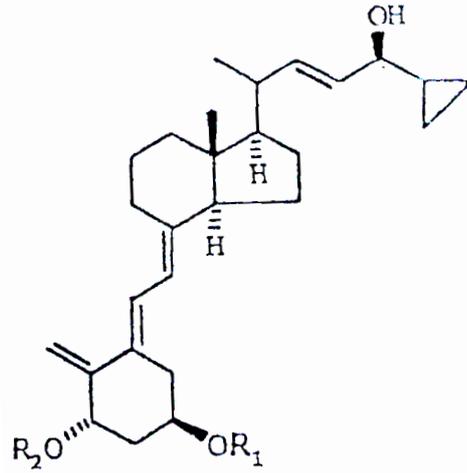
REIVINDICACIONES

1 - Procedimiento para convertir un epímero 24R de fórmula (XVI) o (XVIII) en el correspondiente isómero 24S de fórmula (XVII) o (XIX)

5



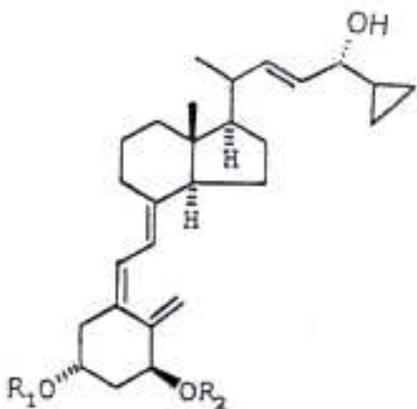
(XVI)



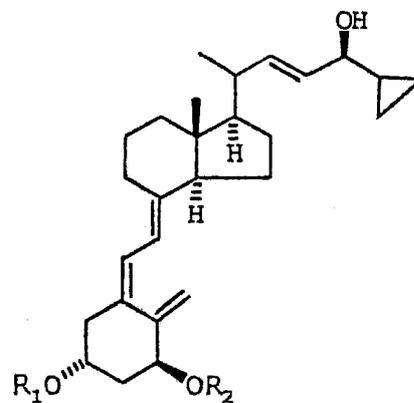
(XVII)

10

20



(XVIII)

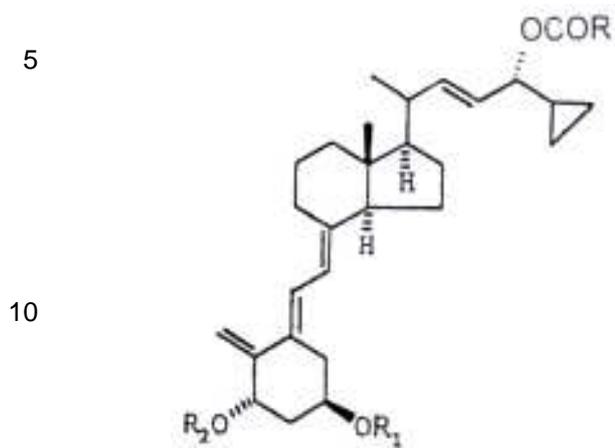


(XIX)

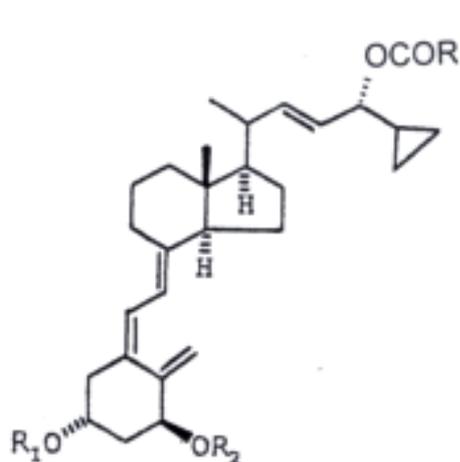
30

siendo R_1 y R_2 , cada uno de ellos, un grupo protector de hidroxilo o hidrógeno, caracterizado por que

si R_1 y R_2 son, cada uno de ellos, un grupo protector de hidroxilo, se esterifica el hidroxilo en C-24 del compuesto de fórmula (XVI) o (XVIII) para obtener un compuesto de fórmula (X) o (IX), respectivamente,



(X)

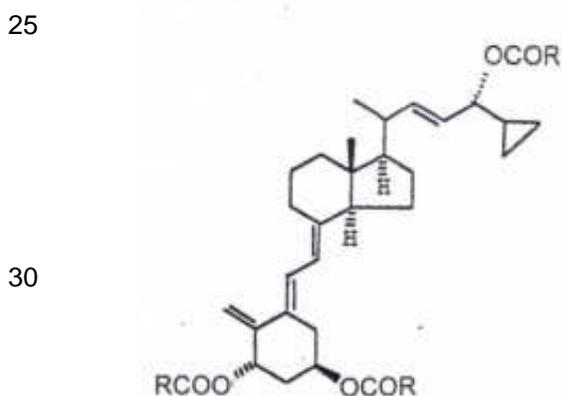


(IX)

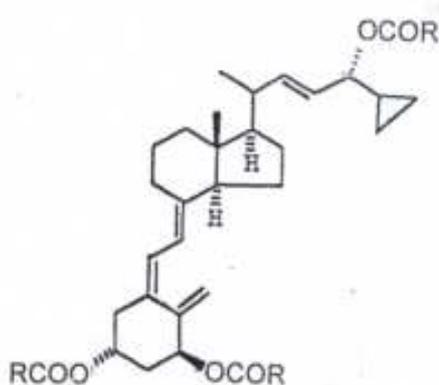
15 donde R es una cadena de 1 a 12 átomos de carbono, saturada o insaturada, no sustituida o sustituida con uno o más sustituyentes del grupo formado por alquilo y halógenos, o es un anillo aromático o heteroaromático,

20 y se hidroliza dicho éster en C-24 de los compuestos de fórmula (X) o (IX), donde dicha hidrólisis se realiza mediante silicagel, para obtener una mezcla de alcoholes 24R y 24S de fórmula (XVI) y (XVII) o (XVIII) y (XIX), respectivamente,

25 y, si R_1 y R_2 son hidrógeno, se esterifican los hidroxilos en C-1, C-3 y C-24 del compuesto de fórmula (XVI) o (XVIII) para obtener un compuesto de fórmula (XII) u (XI), respectivamente,



(XII)

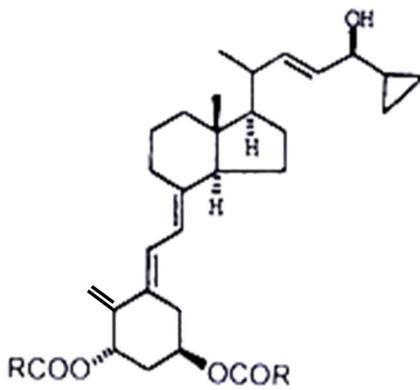


(XI)

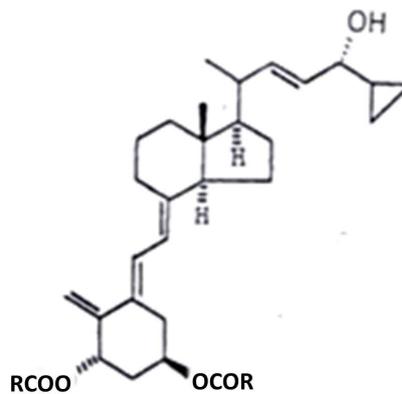
donde R es una cadena de 1 a 12 átomos de carbono, saturada o insaturada, no sustituida o sustituida con uno o más sustituyentes del grupo formado por alquilos y halógenos, o es un anillo aromático o heteroaromático,

5

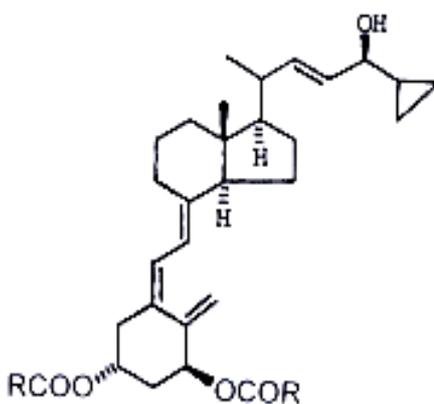
y se hidroliza dicho éster en C-24 de los compuestos de fórmula (XII) u (XI), donde dicha hidrólisis se realiza mediante silicagel, para obtener una mezcla de alcoholes 24R y 24S de fórmula (XXI) y (XXII) o (XX) y (XXIII).



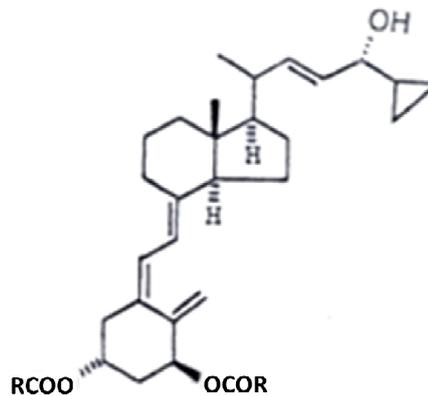
(XXI)



(XXII)



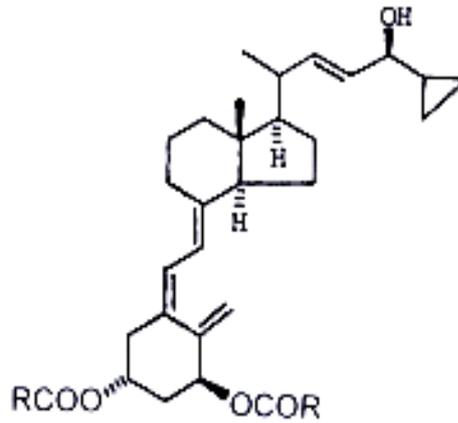
(XX)



(XXIII)

- 2 - Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que R_1 y R_2 son, cada uno de ellos, un grupo sililo.
- 3 - Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por que R_1 y R_2 son, cada uno de ellos, un grupo tert-Butildimetilsililo.
- 4 - Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que R_1 y R_2 son, cada uno de ellos, un grupo acilo.
- 5 - Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que R_1 y R_2 son hidrógeno.
- 6 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que R es CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ o C_6H_5 .
- 7 - Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado por que R es CH_3 .
- 8 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que dicho éster en C-24 se hidroliza por elución en una columna de silicagel.
- 9 - Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por que dicha elución tiene un tiempo de residencia mayor o igual que 4 horas.
- 10 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que dicho compuesto de fórmula (X), (IX), (XII) u (XI) es sintetizado en un microrreactor.
- 11 - Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado por que dicho compuesto de fórmula (X), (IX), (XII) u (XI) es sintetizado en un microrreactor e hidrolizado en continuo en una columna conectada al microrreactor.
- 12 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por que los alcoholes 24R y 24S obtenidos son separados mediante cromatografía.

13 - Procedimiento para obtener calcipotriol, caracterizado por que el compuesto de fórmula (XX), obtenido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 se hidroliza con metanol y NaOH para obtener calcipotriol.



(XX)

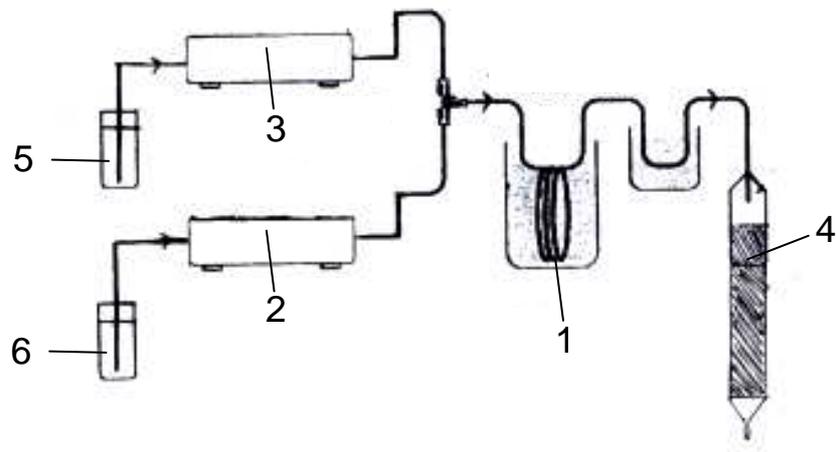


Fig. 1