



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3969459 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.

C07F 7/18 (2006.01)

C07C 41/48 (2006.01)

C07C 43/178 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.12.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.08.23
(86)	European Application Nr.	20723909.6
(86)	European Filing Date	2020.05.12
(87)	The European Application's Publication Date	2022.03.23
(30)	Priority	2019.05.13, EP, 19382376
(84)	Designated Contracting States:	AL; AT; BE; BG; CH; CY; CZ; DE; DK; EE; ES; FI; FR; GB; GR; HR; HU; IE; IS; IT; LI; LT; LU; LV; MC; MK; MT; NL; NO; PL; PT; RO; RS; SE; SI; SK; SM; TR
(73)	Proprietor	FAES FARMA, S.A., Avenida Autonomía, 10, 48940 Leioa, Vizcaya, Spania
(72)	Inventor	HERNÁNDEZ HERRERO, Gonzalo, FAES FARMA, S.A. Avenida Autonomía, 10, 48940 Leioa, Vizcaya, Spania GARCÍA DOMÍNGUEZ, Neftalí, FAES FARMA, S.A. Avenida Autonomía, 10, 48940 Leioa, Vizcaya, Spania SUÁREZ CORTÉS, Tatiana María, FAES FARMA, S.A. Avenida Autonomía, 10, 48940 Leioa, Vizcaya, Spania GONZÁLEZ GARCÍA, Tania, FAES FARMA, S.A. Avenida Autonomía, 10, 48940 Leioa, Vizcaya, Spania GÓMEZ PÁCIOS, Generosa, UNIVERSIDAD DE VIGO Facultad de Química, Edificio Ciencias Experimentales Campus Universitario Lagoas Marcosende, 36310 Vigo, Spania FALL DIOP, Yagamare, UNIVERSIDAD DE VIGO Facultad de Química, Edificio Ciencias Experimentales Campus Universitario Lagoas Marcosende, 36310 Vigo, Spania SANTALLA GARCÍA, Hugo, UNIVERSIDAD DE VIGO Facultad de Química, Edificio Ciencias Experimentales Campus Universitario Lagoas Marcosende, 36310 Vigo, Spania GARRIDO FERNÁNDEZ, Fátima, UNIVERSIDAD DE VIGO Facultad de Química, Edificio Ciencias Experimentales Campus Universitario Lagoas Marcosende, 36310 Vigo, Spania
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **PROCESS AND INTERMEDIATES FOR THE PREPARATION OF ELDECALCITOL**

(56) References
Cited:

EP-A1- 1 061 070

EP-A1- 1 072 582

ONO Y ET AL: "Synthesis of putative metabolites of 1@a,25-dihydroxy-2@b-(3-hydroxypropoxy)vit amin D"3 (ED-71)", STEROIDS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 71, no. 7, 1 July 2006 (2006-07-01), pages 529-540, XP027987159, ISSN: 0039-128X [retrieved on 2006-07-01]

KUBODERA NOBORU ET AL: "Synthesis of all possible A-ring diastereomers at the 1- and 3-positions of 1.alpha.,25-dihydroxy-2.beta.-(3-hydroxypropoxy)vitamin D3 (ED-71) using C2-symmetrical epoxide as a common starting material", ANTICANCER RESEARCH - INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND TREATMENT, INTERNATIONAL INSTITUTE OF ANTICANCER RESEARCH, GR, vol. 29, no. 9, 1 September 2009 (2009-09-01), pages 3571-3578, XP008151859, ISSN: 0250-7005

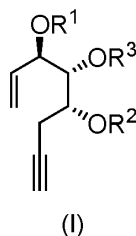
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

EP 3969459

1

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for å fremstille en forbindelse med formel (I)



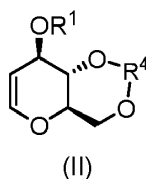
5

eller et solvat derav, hvor

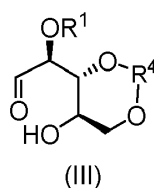
R^1 , R^2 og R^3 uavhengig representerer en hydroksyl-beskyttelsesgruppe, hvor R^3 er ortogonal på R^1 og R^2 ,

som omfatter:

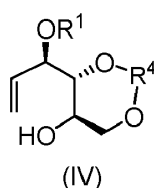
10 (a) oksidativ spalting av dobbeltbindingen til en forbindelse med formel (II) eller et solvat derav



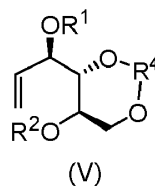
15 hvor R^4 er en diol-beskyttelsesgruppe som er ortogonal på R^1 ; for å tilveiebringe en forbindelse med formel (III) eller et solvat derav



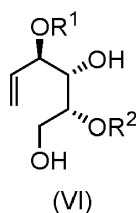
20 (b) vinylering av aldehydet av en forbindelse med formel (III), eller et solvat derav, for å tilveiebringe en forbindelse med formel (IV) eller et solvat derav



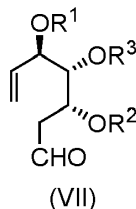
(c) beskyttelse av hydroksylgruppen til en forbindelse med formel (IV), eller et solvat deriv, for å tilveiebringe en forbindelse med formel (V) eller et solvat deriv



5 (d) spalting av diol-beskyttelsesgruppen til en forbindelse med formel (V), eller et solvat deriv, for å tilveiebringe en forbindelse med formel (VI) eller et solvat deriv



10 (e) omdannelse av den primære hydroksylgruppen til det homologe aldehydet og beskyttelse av det sekundære hydroksylet til en forbindelse med formel (VI), eller et solvat deriv, for å tilveiebringe en forbindelse med formel (VII) eller et solvat deriv



15 og

(f) Corey-Fuchs-reaksjon av en forbindelse med formel (VII), eller et solvat deriv, for å tilveiebringe en forbindelse med formel (I) eller et solvat deriv.

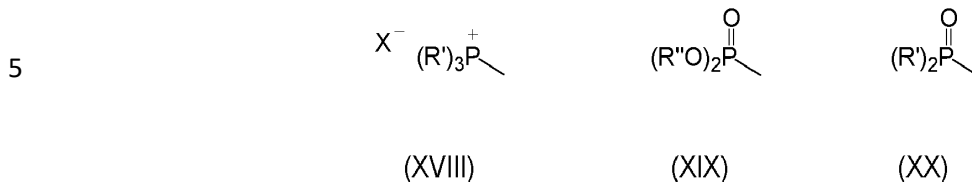
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor trinn (a) utføres gjennom behandling av en forbindelse med formel (II), eller et solvat deriv, med ozon etterfulgt av spalting av det resulterende ozonidet, fortrinnsvis gjennom behandling med tri(C₁-C₆-alkyl)fosfiner, tri(C₆-C₁₀-aryl)fosfiner, di(C₁-C₆-alkyl)sulfider, tiourea eller Zn/eddiksyre; mer foretrukket gjennom behandling med trifenyfosfin, trimetylfosfin, tributylfosfin, dimetylsulfid, tiourea eller Zn/eddiksyre.

20

EP 3969459

3

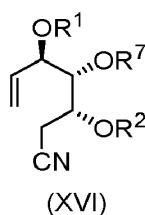
3. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, hvor trinn (b) utføres ved å reagere en forbindelse med formel (III), eller et solvat derav, med en forbindelse med formel (XVIII), (XIX) eller (XX)



hvor

10 X er halogen, fortrinnsvis Br;
 hver R' er valgt fra C₆-C₁₀-aryl, fortrinnsvis fenyl; og
 hver R'' er valgt fra C₁-C₆-alkyl og (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl, fortrinnsvis metyl eller etyl,
 i nærvær av en base, fortrinnsvis en base valgt fra organolitiumbaser, alkalimetallhydridene og
 alkalimetallalkoholater; mer foretrukket valgt fra nBuLi, tBuLi, sBuLi, MeLi, PhLi, HMDSL_i, LDA, NaH,
 15 NaOtBu, KOtBu, NaOMe og NaOEt.

4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor trinn (e) omfatter
 omdannelse av den primære hydroksylgruppen til det homologe nitrilet, og eventuelt beskyttelse av
 den sekundære hydroksylgruppen, for å tilveiebringe en forbindelse med formel (XVI) eller et solvat
 20 derav



hvor

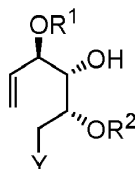
25 R¹ og R² uavhengig representerer en hydroksyl-beskyttelsesgruppe, og
 R⁷ er valgt fra hydrogen og en hydroksyl-beskyttelsesgruppe, forutsatt at når
 R⁷ er en hydroksyl-beskyttelsesgruppe, den er ortogonal på R¹ og R²;
 og reduksjon av nitrilgruppen av en forbindelse med formel (XVI), eller et solvat derav, og
 eventuelt beskyttelse av den sekundære hydroksylgruppen for å tilveiebringe aldehyd (VII),
 30 eller et solvat derav.

EP 3969459

4

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor trinn (e) omfatter omdannelse av den primære hydroksylgruppen av en forbindelse med formel (VI), eller et solvat derav, til en utgående gruppe for å tilveiebringe en forbindelse med formel (XVII) eller et solvat derav

5



(XVII)

10 hvor Y er en utgående gruppe;
omdannelse av den utgående gruppen til nitril, reduksjon av nitrilgruppen og beskyttelse av den sekundære hydroksylgruppen før omdannelse av den utgående gruppen til nitril eller før reduksjon av nitrilet eller etter reduksjon av nitrilgruppen for å tilveiebringe aldehyd (VII), eller et solvat derav.

15 6. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 5, hvor reduksjon av nitrilgruppen til aldehyd utføres i nærvær av et metallhydrid, fortrinnsvis DIBAL, LiAlH_4 , $\text{LiAlH}(\text{OEt})_3$, $\text{LiAlH}(\text{OMe})_3$, $\text{LiAlH}(\text{OtBu})_3$ eller NaBH_4 .

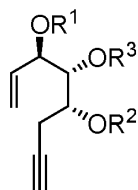
20 7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor trinn (f) omfatter behandling av en forbindelse med formel (VII), eller et salt eller solvat derav, med CBr_4 i nærvær av PPh_3 , etterfulgt av behandling med en base, fortrinnsvis en base valgt fra $n\text{BuLi}$, $t\text{BuLi}$, $s\text{BuLi}$, MeLi , PhLi , HMDSLi og LDA .

25 8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, som omfatter å omdanne forbindelsen med formel (I), eller et solvat derav, til Eldecalcitol, eller et salt eller solvat derav.

9. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, som videre omfatter:
(g) reaksjon av en forbindelse med formel (I)

EP 3969459

5



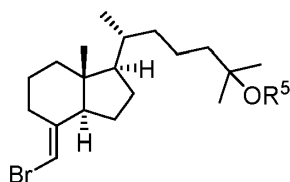
(I)

eller et solvat deriv, hvor

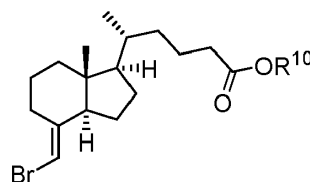
R¹, R² og R³ uavhengig representerer en hydroksyl-beskyttelsesgruppe, hvor R³ er ortogonal

5 to R¹ og R²;

med en forbindelse med formel (IX) eller med en forbindelse med formel (XXV), eller et solvat deriv



(IX)



(XXV)

10 hvor

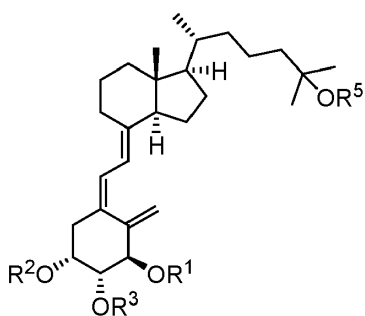
R⁵ er valgt fra hydrogen og hydroksyl-beskyttelsesgruppe,

R¹⁰ er valgt fra C₁-C₆-alkyl, C₆-C₁₀-aryl og (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl,

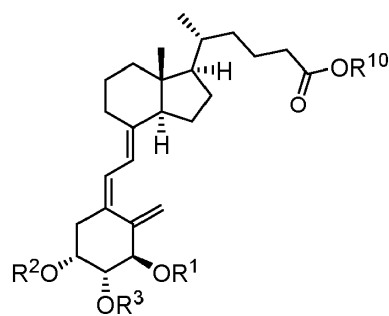
for å tilveiebringe henholdsvis en forbindelse med formel (X) eller en forbindelse med formel (XXVI),

eller et solvat deriv

15



(X)



(XXVI)

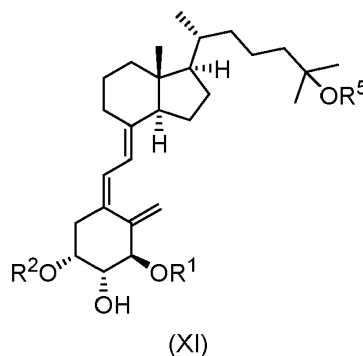
(h) når en forbindelse med formel (XXVI) eller et solvat deriv oppnås, reaksjon av en forbindelse med formel (XXVI) med MeLi, og eventuelt beskyttelse av den resulterende hydroksylgruppen, for å

20 tilveiebringe en forbindelse med formel (X) eller et solvat deriv,

EP 3969459

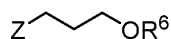
6

(i) spalting av hydroksyl-beskyttelsesgruppen i posisjon 2 i forbindelsen med formel (X), eller et solvat derav, for å tilveiebringe en forbindelse med formel (XI) eller et solvat derav

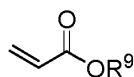


5

(j) reaksjon av en forbindelse med formel (XI) med en forbindelse med formel (XII) eller med en forbindelse med formel (XXII)



(XII)



(XXII)

10

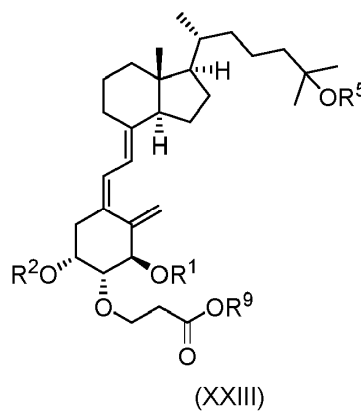
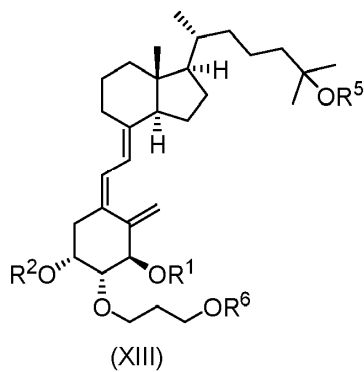
hvor

Z er en utgående gruppe,

15 R⁶ er valgt fra hydrogen og hydroksyl-beskyttelsesgruppe, og

R⁹ er valgt fra C₁-C₆-alkyl, C₆-C₁₀-aryl og (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl,

for å tilveiebringe henholdsvis en forbindelse med formel (XIII) eller en forbindelse med formel (XXIII), eller et solvat derav

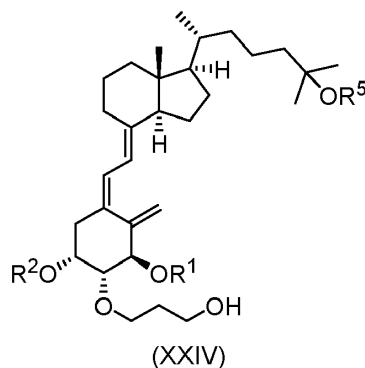


20

EP 3969459

7

(k) når en forbindelse med formel (XXIII) eller et solvat derav oppnås, reduksjon av estergruppen av en forbindelse med formel (XXIII), eller et solvat derav, for å tilveiebringe en forbindelse med formel (XXIV) eller et solvat derav



5

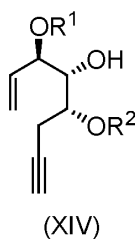
og

(l) spalting av hydroksyl-beskyttelsesgruppene i forbindelsen med formel (XIII) eller (XXIV), eller et solvat derav, for å tilveiebringe Eldecalcitol, eller et salt eller solvat derav.

10

10. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, som videre omfatter:

(g') spalting av silyl-beskyttelsesgruppen i en forbindelse med formel (I), eller et solvat derav, for å tilveiebringe en forbindelse med formel (XIV)



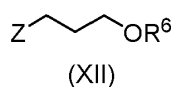
15

eller et solvat derav, hvor

R^1 og R^2 uavhengig representerer en hydroksyl-beskyttelsesgruppe;

(h') reaksjon av en forbindelse med formel (XIV), eller et solvat derav, med en forbindelse med formel (XII)

20

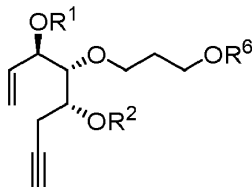


hvor

EP 3969459

8

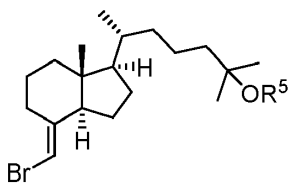
Z er en utgående gruppe, og
 R⁶ er valgt fra hydrogen og hydroksyl-beskyttelsesgruppe,
 for å tilveiebringe en forbindelse med formel (XV) eller et solvat deriv



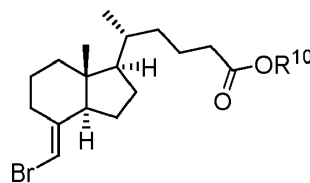
(XV)

5

(i') reaksjon av en forbindelse med formel (XV), eller et solvat deriv, med en forbindelse med formel (IX) eller med en forbindelse med formel (XXV), eller et solvat deriv



(IX)



(XXV)

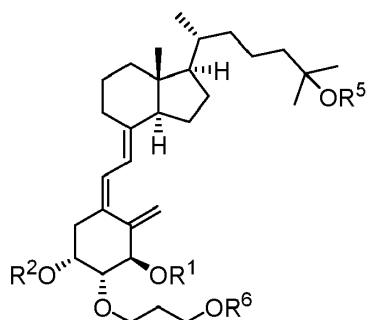
10

hvor

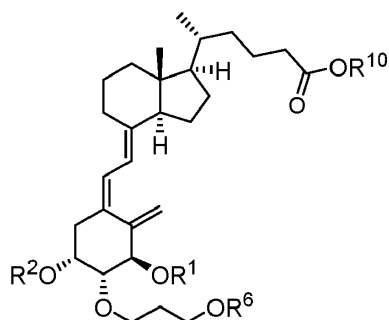
R⁵ er valgt fra hydrogen og hydroksyl-beskyttelsesgruppe,

R¹⁰ er valgt fra C₁-C₆-alkyl, C₆-C₁₀-aryl og (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl,

15 for å tilveiebringe henholdsvis en forbindelse med formel (XIII) eller en forbindelse med formel (XXVII), eller et solvat deriv



(XIII)



(XXVII)

EP 3969459

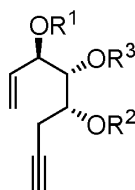
9

(j') når en forbindelse med formel (XXVII) eller et solvat derav oppnås, reaksjon av en forbindelse med formel (XXVII) med MeLi, og eventuelt beskyttelse av den resulterende hydroksylgruppen, for å tilveiebringe en forbindelse med formel (XIII) eller et solvat derav,

5 (k') spalting av hydroksyl-beskyttelsesgruppene i forbindelsen med formel (XIII), eller et solvat derav, for å tilveiebringe Eldecalcitol, eller et salt eller solvat derav.

11. Fremgangsmåte for fremstilling av Eldecalcitol, eller et salt eller solvat derav, som omfatter:

(A) reaksjon av en forbindelse med formel (I)



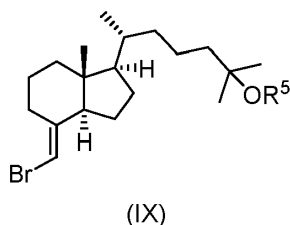
10

(I)

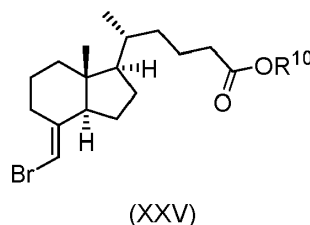
eller et solvat derav, hvor

R^1 , R^2 og R^3 uavhengig representerer en hydroksyl-beskyttelsesgruppe, hvor R^3 er ortogonal på R^1 og R^2 ;

15 med en forbindelse med formel (IX) eller med en forbindelse med formel (XXV), eller et solvat derav



(IX)



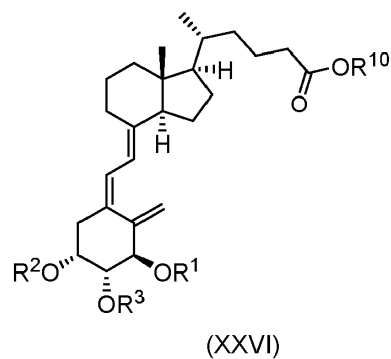
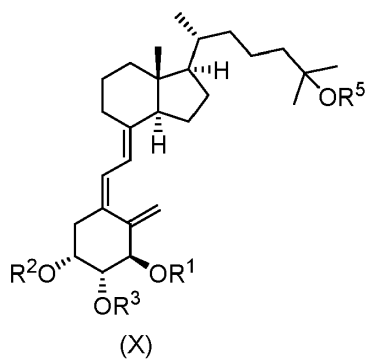
(XXV)

hvor

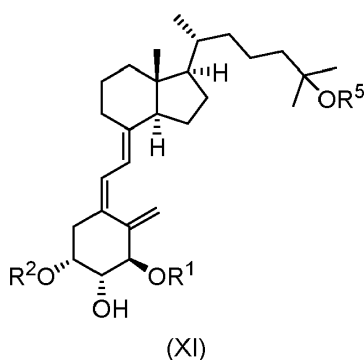
20 R^5 er valgt fra hydrogen og hydroksyl-beskyttelsesgruppe,

R^{10} er valgt fra C_1 - C_6 -alkyl, C_6 - C_{10} -aryl og $(C_6$ - $C_{10})$ aryl(C_1 - C_6)alkyl,

for å tilveiebringe henholdsvis en forbindelse med formel (X) eller en forbindelse med formel (XXVI), eller et solvat derav

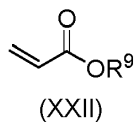
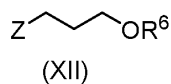


- (B) når en forbindelse med formel (XXVI) eller et solvat derav oppnås, reaksjon av en forbindelse med formel (XXVI) med MeLi, og eventuelt beskyttelse av den resulterende hydroksylgruppen for å tilveiebringe en forbindelse med formel (X) eller et solvat derav,
- 5 (C) spalting av hydroksyl-beskyttelsesgruppen i posisjon 2 i forbindelsen med formel (X), eller et solvat derav, for å tilveiebringe en forbindelse med formel (XI) eller et solvat derav



10

- (D) reaksjon av en forbindelse med formel (XI) med en forbindelse med formel (XII) eller med en forbindelse med formel (XXII)



15

hvor

Z er en utgående gruppe,

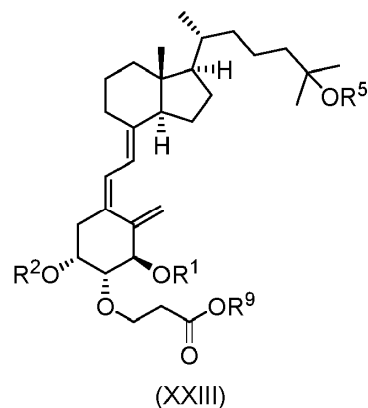
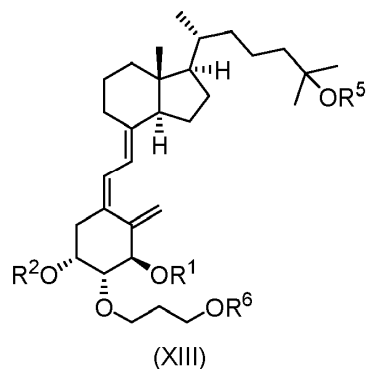
R⁶ er valgt fra hydrogen og hydroksylbeskyttelsesgruppe, og

R⁹ er valgt fra C₁-C₆-alkyl, C₆-C₁₀-aryl og (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl,

EP 3969459

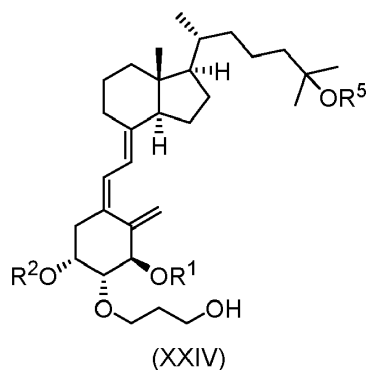
11

for å tilveiebringe henholdsvis en forbindelse med formel (XIII) eller en forbindelse med formel (XXIII), eller et solvat derav



5

(E) når en forbindelse med formel (XXIII) eller et solvat derav oppnås, reduksjon av estergruppen av en forbindelse med formel (XXIII), eller et solvat derav, for å tilveiebringe en forbindelse med formel (XXIV) eller et solvat derav



10

og

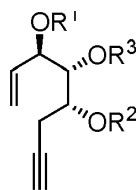
(F) spalting av hydroksyl-beskyttelsesgruppene i forbindelsen med formel (XIII) eller i forbindelsen med formel (XXIV), eller et solvat derav, for å tilveiebringe Eldecalcitol, eller et salt eller solvat derav.

15

12. Forbindelse med formel (I')

EP 3969459

12



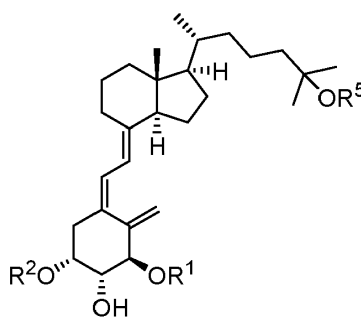
(I)

eller et solvat derav, hvor

R^1 og R^2 uafhængig repræsenterer en gruppe valgt fra:

- 5
- C_1 - C_6 -alkyl, C_6 - C_{10} -aryl, (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl og (C_1 - C_6)alkoksy(C_1 - C_6)alkyl,
 - $-CH_2-OR^a$, hvor R^a er valgt fra C_1 - C_6 -alkyl, C_6 - C_{10} -aryl, (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl og (C_1 - C_6)alkoksy(C_1 - C_6)alkyl,
 - $-COR^b$, hvor R^b er valgt fra C_1 - C_6 -alkyl, C_6 - C_{10} -aryl og (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl, og
 - $-COOR^c$, hvor R^c er valgt fra C_1 - C_6 -alkyl, C_6 - C_{10} -aryl og (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl; og
- 10 R^3 er en hydroksyl-beskyttelsesgruppe som er ortogonal på R^1 og R^2 .

13. Forbindelse valgt fra en forbindelse med formel (XI)



(XI)

15

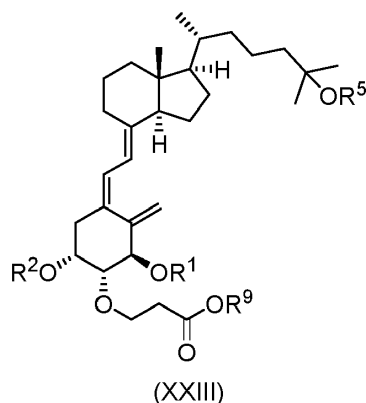
eller et solvat derav, hvor

R^1 og R^2 uafhængig repræsenterer en hydroksyl-beskyttelsesgruppe; og

R^5 er valgt fra hydrogen og hydroksyl-beskyttelsesgruppe; eller en forbindelse med formel (XXIII)

20

13



eller et solvat derav, hvor

R^1 og R^2 uavhengig representerer en hydroksyl-beskyttelsesgruppe;

5 R^5 er valgt fra hydrogen og hydroksyl-beskyttelsesgruppe, og

R^9 er valgt fra C_1 - C_6 -alkyl, C_6 - C_{10} -aryl og $(C_6$ - $C_{10})$ aryl(C_1 - C_6)alkyl.

14. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 eller en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 13, hvor R^1 og R^2 uavhengig er valgt fra:

- 10
- C_1 - C_6 -alkyl, C_6 - C_{10} -aryl, $(C_6$ - $C_{10})$ aryl(C_1 - C_6)alkyl og $(C_1$ - C_6)alkoksy(C_1 - C_6)alkyl,
 - $-CH_2-OR^a$, hvor R^a er valgt fra C_1 - C_6 -alkyl, C_6 - C_{10} -aryl, $(C_6$ - $C_{10})$ aryl(C_1 - C_6)alkyl og $(C_1$ - C_6)alkoksy(C_1 - C_6)alkyl,
 - COR^b , hvor R^b er valgt fra C_1 - C_6 -alkyl, C_6 - C_{10} -aryl og $(C_6$ - $C_{10})$ aryl(C_1 - C_6)alkyl, og
 - $-COOR^c$, hvor R^c er valgt fra C_1 - C_6 -alkyl, C_6 - C_{10} -aryl og $(C_6$ - $C_{10})$ aryl(C_1 - C_6)alkyl; og

15 fortrinnsvis R^1 og R^2 uavhengig er valgt fra C_1 - C_6 -alkyl, C_6 - C_{10} -aryl, $(C_6$ - $C_{10})$ aryl(C_1 - C_6)alkyl og $(C_1$ - C_6)alkoksy(C_1 - C_6)alkyl; mer foretrukket fra $(C_1$ - C_6)alkoksy(C_1 - C_6)alkyl; enda mer foretrukket er MOM.

15. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11 og 14 eller forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 12 og 14, hvor R^3 representerer $-SiR^8_3$, hvor hver R^8 er uavhengig valgt

20 fra C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_7 -sykloalkyl, C_6 - C_{10} -aryl, $(C_6$ - $C_{10})$ aryl(C_1 - C_6)alkyl, C_1 - C_6 alkoksy og halogen; fortrinnsvis fra C_1 - C_6 -alkyl; mer foretrukket fra C_1 - C_3 -alkyl.