

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 947**

51 Int. Cl.:

**C07C 401/00** (2006.01)

**C07J 41/00** (2006.01)

**C07J 71/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2006 E 06833694 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 1961740**

54 Título: **Método para producir derivado de vitamina D utilizando fotorreacción**

30 Prioridad:

**30.11.2005 JP 2005346356**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**10.06.2013**

73 Titular/es:

**CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (100.0%)  
5-1, UKIMA 5-CHOME  
KITA-KU, TOKYO, 115-8543, JP**

72 Inventor/es:

**KAWASE, AKIRA;  
KATO, YASUHARU;  
KINOSHITA, KAZUTOMO;  
KITOH, YASUSHI;  
IKEDA, TAKUMA;  
HANEISHI, TSUYOSHI;  
MARUYAMA, NORIAKI y  
KOBAYASHI, MIO**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 406 947 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

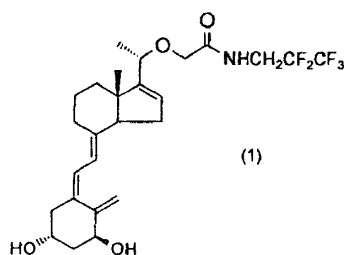
Método para producir derivado de vitamina D utilizando fotorreacción.

**5 Campo Técnico**

La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso para producir un derivado de vitamina D útil como fármaco, a un intermedio útil para llevar a cabo el procedimiento, y a un procedimiento para producir el intermedio.

**10 Técnica antecedente**

El derivado de vitamina D representado por la Fórmula (1):



(nombre químico: [{{(5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20-il}oxi]-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida, o [{{1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il}oxi]-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida, o N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-[{{(1S,3R,5Z,7E,20S)-1,3-dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20-il}oxi]acetamida) muestra una actividad inhibitoria del crecimiento de queratinocitos humanos útil mientras su actividad elevadora del nivel de calcio nocivo es inferior a la de los derivados de vitamina D convencionales, de manera que es útil como agente terapéutico para los trastornos de la piel tales como la psoriasis.

En cuanto al procedimiento para producir este compuesto, se conoce un procedimiento en el que se hace reaccionar ácido [{{1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il}oxi]acético con 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina. Véase el documento WO 2001/096293 (Publicación de Patente 1).  
Publicación de Patente 1: Documento WO 2001/096293

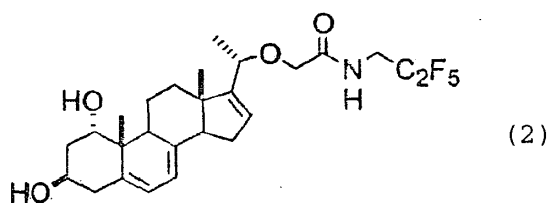
**Descripción de la invención****30 Problemas a resolver por la invención**

Sin embargo, el procedimiento convencional descrito anteriormente tiene el problema de que es necesaria una reacción de inserción de monóxido de carbono para obtener (1S,3R,20S)-1,3-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20-hydroxipregna-5,7,16-trieno que es un intermedio en el procedimiento, cuyo problema puede ser un obstáculo en el aumento a escala del procedimiento convencional. Adicionalmente, además de esto, el procedimiento convencional tiene varios problemas que pueden ser obstáculos en el aumento a escala del procedimiento, tales como que las reacciones se deben llevar a cabo a una temperatura no superior a -15°C puesto que la estereoselectividad a lo largo de las reacciones llevadas a cabo en el procedimiento convencional es sensible a la temperatura. Por lo tanto, se desea desarrollar un procedimiento más práctico. Adicionalmente, el procedimiento convencional descrito anteriormente no es satisfactorio en rendimiento, número de etapas etcétera en la producción del derivado de vitamina D representado por la Fórmula (1) a partir del intermedio descrito anteriormente, de manera que también se desea desarrollar un procedimiento más eficaz.

La presente invención se realizó en las circunstancias descritas anteriormente. Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento práctico y eficaz para producir [{{(5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20-il}oxi]-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida.

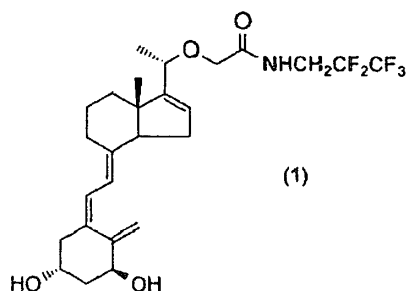
**[Medios para resolver los problemas]**

Como resultado de una investigación exhaustiva para lograr el objeto descrito anteriormente, se ha encontrado que el compuesto deseado puede ser producido eficazmente irradiando el compuesto representado por la Fórmula (2):

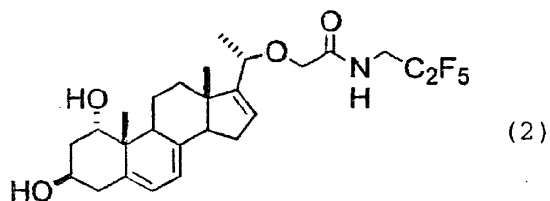


con UV para abrir el anillo B del esqueleto esteroideo del compuesto; y después isomerizando el compuesto resultante.

- 5 Por lo tanto, la presente invención proporciona un procedimiento novedoso para producir el compuesto representado por la Fórmula (1):



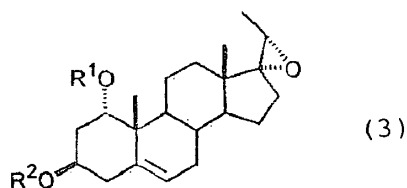
- 10 que comprende las etapas de:  
irradiar un compuesto representado por la Fórmula (2):



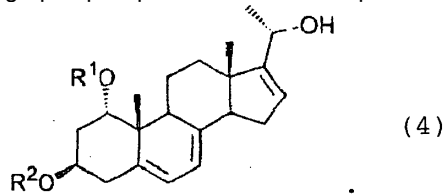
- 15 con UV para abrir el anillo B del esqueleto esteroideo del compuesto; e  
isomerizar el compuesto resultante para obtener el compuesto de Fórmula (1).

En una realización preferida, el compuesto representado por la Fórmula (2) se obtiene mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

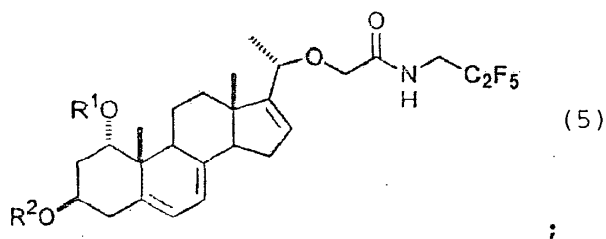
- 20 someter un compuesto representado por la Fórmula (3):



- 25 (en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un grupo sililo sustituido)  
a la formación de un dieno conjugado en el anillo B del esqueleto esteroideo del compuesto;  
someter el compuesto resultante a la formación de un radical alcohol alílico por medio de la apertura del anillo del grupo epoxi para obtener un compuesto representado por la Fórmula (4):



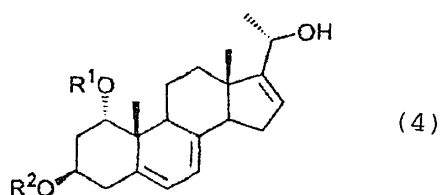
hacer reaccionar el compuesto obtenido con 2-bromo-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida para obtener un compuesto representado por la Fórmula (5):



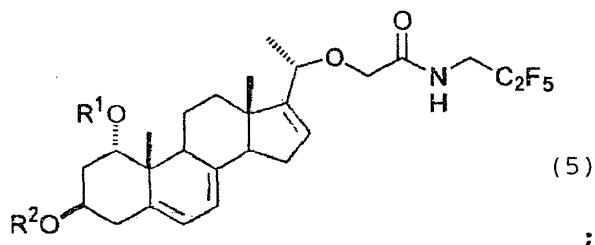
5 y  
reemplazar R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> del compuesto obtenido por átomos de hidrógeno, respectivamente.

En otra realización preferida, el compuesto representado por la Fórmula (2) se obtiene mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

10 hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula (4):

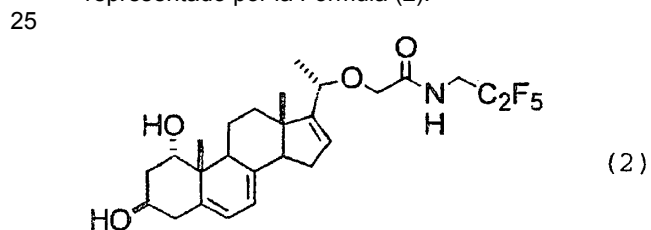


15 (en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un grupo sililo sustituido) con 2-bromo-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida para obtener un compuesto representado por la Fórmula (5):

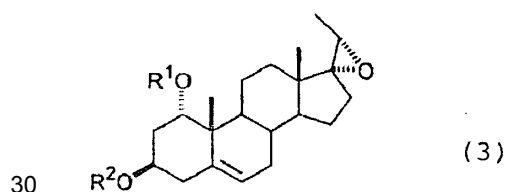


20 y  
reemplazar R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> del compuesto obtenido por átomos de hidrógeno, respectivamente.

Los intermedios principales utilizados en el procedimiento descrito anteriormente, esto es, el compuesto representado por la Fórmula (2):



y el compuesto representado por la Fórmula (3):



30

(en donde  $R^1$  y  $R^2$ , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un grupo sililo sustituido) son novedosos.

Por lo tanto, la presente invención también proporciona el compuesto de Fórmula (2) y el compuesto de Fórmula (3).

5 En la presente invención, los sustituyentes del "grupo sililo sustituido" se seleccionan entre grupos alquilo  $C_1$ - $C_7$  lineales o ramificados, grupos fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo  $C_1$ - $C_3$  lineales o ramificados, o grupos fenilalquilo (los grupos alquilo del grupo fenilalquilo son cada uno grupos alquilo  $C_1$ - $C_5$  lineales o ramificados, y el grupo fenilo del grupo fenilalquilo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo  $C_1$ - $C_3$  lineales o ramificados). Los ejemplos de los grupos alquilo  $C_1$ - $C_7$  lineales o ramificados incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo i-propilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo n-hexilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 4-metilpentilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 1,2-dimetilbutilo, un grupo 1,3-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 2,3-dimetilbutilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 1-etilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo 1,1,2-trimetilpropilo (grupo texilo), un grupo n-heptilo y similares. Los ejemplos del grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo  $C_1$ - $C_3$  lineales o ramificados incluyen un grupo fenilo, un grupo toliilo, un grupo etilfenilo y similares. Los ejemplos del grupo fenilalquilo descrito anteriormente incluyen un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo xililo y similares.

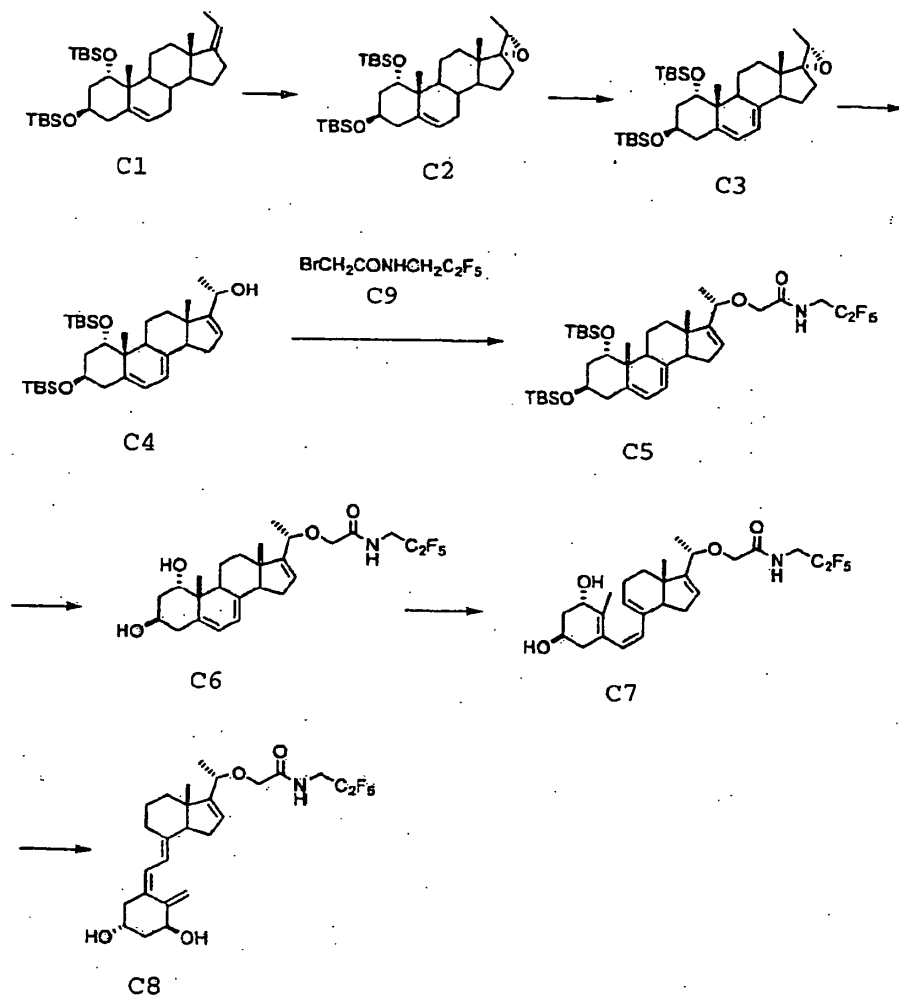
20 Un "grupo sililo sustituido" representa un grupo sililo trisustituido que está sustituido con 3 sustituyentes seleccionados arbitrariamente entre los sustituyentes mencionados anteriormente. La combinación de los 3 sustituyentes puede ser cualquiera de los casos en los que todos ellos son iguales, todos ellos son diferentes, y dos de ellos son iguales y uno es diferente. Se prefieren los casos en los que todos ellos son iguales o dos de ellos son iguales y uno es diferente, y son más preferidos los casos en los que dos de ellos son iguales y uno es diferente.

25 Los ejemplos específicos del "grupo sililo sustituido" incluyen un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo triisopropilsililo, un grupo dimetilisopropilsililo, un grupo dietilisopropilsililo, un grupo dimetilhexilsililo, un grupo terc-butildimetilsililo, un grupo terc-butildifenilsililo, un grupo tribencilsililo, un grupo tri-*p*-xililsililo, un grupo trifenilsililo, un grupo difenilmetilsililo y un grupo terc-butilmetoxifenilsililo. Entre estos grupos, se prefiere el grupo terc-butildimetilsililo (también referido como grupo "TBS").

30  $R^1$  y  $R^2$  que son cada uno un "grupo sililo sustituido", pueden ser iguales o diferentes. Preferiblemente, son el mismo grupo, y más preferiblemente, ambos son grupos TBS.

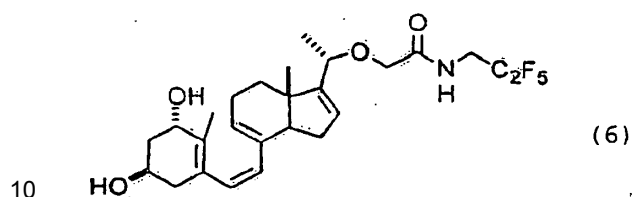
35 En una realización preferida de la presente invención, el procedimiento de la presente invención se lleva a cabo de acuerdo con las etapas de reacción mostradas en el Esquema 1 de más abajo.

Esquema 1:



- 5 En la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones, los compuestos C6 y C8 son referidos a veces como compuestos (2) y (1), respectivamente.

Entre los intermedios mostrados en el Esquema 1, el compuesto de Fórmula (6):



también es novedoso.

15 Por lo tanto, la presente invención también proporciona el compuesto de Fórmula (6).

A continuación se explicará cada una de las etapas de reacción mostradas en el Esquema anterior.

#### <Compuesto C1 → Compuesto C2>

- 20 El Compuesto C1 es una sustancia conocida, y puede ser sintetizada de acuerdo con el método descrito, por ejemplo, en Chem. Pharm. Bull., 40(5), 1120-4(1992), Org. Process. Res. Dev., 2005, 9, 278-287; en el documento JP 5-19094 A; o similares.

El Compuesto C2 (el compuesto representado por la Fórmula (3) descrita anteriormente) se puede obtener epoxidando el Compuesto C1. Esta epoxidación se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto C1 con un agente de epoxidación adecuado en un disolvente adecuado en presencia de, si fuera necesario, un catalizador, normalmente a lo largo de 5 minutos a 10 horas, preferiblemente de 2 horas a 4 horas. Los ejemplos del agente de epoxidación incluyen perácidos tales como ácido m-cloroperbenzoico, ácido perbenzoico, ácido peracético, monoperoxifitalato de magnesio; e hidroperóxidos tales como peróxido de hidrógeno e hidroperóxido de t-butilo. Entre estos agentes de epoxidación, se prefieren los perácidos tales como ácido m-cloroperbenzoico y monoperoxifitalato de magnesio, en vista de que evitan reacciones secundarias y facilitan la purificación del producto en la etapa siguiente, se prefiere el ácido m-cloroperbenzoico. La cantidad de agente de epoxidación que se va a utilizar se selecciona apropiadamente tomando en consideración la reactividad del sustrato que tiene un doble enlace, y es normalmente de 1 a 3 equivalentes, preferiblemente de 1,1 a 1,5 equivalentes con respecto al Compuesto C1. Los ejemplos del disolvente que se va a utilizar incluyen disolventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo, bromoformo, tetracloruro de carbono y tetrabromuro de carbono; disolventes hidrocarbonados tales como n-pentano, n-hexano, ciclohexano, n-heptano, n-octano, tolueno y xileno; acetatos disolventes tales como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de i-propilo y acetato de t-butilo; nitrilos disolventes tales como acetonitrilo, benzonitrilo y cianuro de bencilo; alcoholes disolventes tales como metanol, etanol, n-propanol, i-propanol y n-butanol; y agua. Estos disolventes se pueden utilizar individualmente o combinados. Desde el punto de vista de la facilidad de verificación del progreso de la reacción, se prefiere utilizar acetato de etilo solo o acetato de etilo y acetonitrilo combinados, y desde el punto de vista de la simplicidad de la operación, se prefiere utilizar acetato de etilo. Aunque los ejemplos del catalizador que puede estar presente en el sistema de reacción según se requiera incluyen sales de álcalis inorgánicos, aminas orgánicas, complejos de vanadio, alcóxidos de titanio, ésteres de ácido tartárico y similares, preferiblemente no se encuentra presente catalizador. La temperatura de reacción es normalmente de -50°C a +50°C, y en vista de la reactividad y la seguridad, la temperatura de reacción es preferiblemente de 10°C a 25°C. El agente de epoxidación que no ha reaccionado que queda al completarse la reacción puede ser inactivado, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente reductor.

En una realización preferida, la epoxidación del Compuesto C1 se lleva a cabo utilizando ácido m-cloroperbenzoico como agente de epoxidación, utilizando acetato de etilo y/o heptano, preferiblemente acetato de etilo como disolvente, a una temperatura entre 10°C y 30°C durante 2 a 4 horas.

#### <Compuesto C2 → Compuesto C3>

El Compuesto C3 se puede obtener sometiendo el Compuesto C2 obtenido de este modo a una reacción para la formación de un dieno conjugado en el anillo B del esqueleto esteroideo del Compuesto C2. La reacción para formar un dieno conjugado en el Compuesto C2 se lleva a cabo mediante bromación del grupo metileno en la posición 7 del anillo B del esqueleto esteroideo del Compuesto C2, y después mediante deshidrobromación del grupo resultante.

En primer lugar, la bromación del Compuesto C2 se puede lograr llevando a cabo la reacción utilizando un agente de bromación adecuado, en presencia de un iniciador de radicales, en un disolvente adecuado durante 5 minutos a 1 hora. Los ejemplos del agente de bromación incluyen N-bromosuccinimida, bromohidantoína y similares, y se prefiere la N-bromosuccinimida. La cantidad de agente de bromación se selecciona apropiadamente tomando en consideración la reactividad del sustrato, y es preferiblemente de 1,3 a 1,4 equivalentes con respecto al Compuesto C2. Los ejemplos del iniciador de radicales incluyen peróxido de benzofl y 2,2'-azobis(isobutironitrilo) y similares, y se prefiere 2,2'-azobis(isobutironitrilo). El disolvente que se va a utilizar no está restringido con tal que las reacciones secundarias estén dentro del grado aceptable y que no influya en la seguridad o similares, y los ejemplos de los mismos incluyen disolventes hidrocarbonados tales como n-pentano, n-hexano, ciclohexano, n-heptano, n-octano, tolueno y xileno; y disolventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo, bromoformo, tetracloruro de carbono y tetrabromuro de carbono. Se prefieren los disolventes hidrocarbonados, y es más preferido el n-heptano. Para evitar las reacciones secundarias y/o la descomposición del Compuesto C2, se prefiere añadir adicionalmente una base utilizada en la siguiente etapa de deshidrobromación, cuya base es una amina orgánica tal como trietilamina, dietilamina, diisopropilamina, piridina, dimetilaminopiridina o  $\gamma$ -colidina, o una sal de álcali inorgánica tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio o hidróxido de calcio. Entre éstas bases, es especialmente preferido añadir  $\gamma$ -colidina. La temperatura de reacción es normalmente de -10°C a 150°C, y en vista de la reactividad y la seguridad, la temperatura de reacción es preferiblemente de 0°C a 100°C, más preferiblemente de 65°C a 85°C. El tiempo de reacción es normalmente de 3 minutos a 3 horas, preferiblemente de 5 minutos a 30 minutos.

En una realización preferida, se lleva a cabo la bromación del Compuesto C2 utilizando N-bromosuccinimida como agente de bromación, utilizando 2,2'-azobis(isobutironitrilo) como iniciador de radicales, añadiendo  $\gamma$ -colidina, en n-heptano disolvente de 70°C a 80°C.

Después de la bromación, se puede someter el producto a deshidrobromación, que es la siguiente reacción, sin aislamiento ni purificación del compuesto deseado, y esto es lo preferido.

La deshidrobromación después de la bromación se puede llevar a cabo, por ejemplo, permitiendo la reacción en presencia de una base, en un disolvente hidrocarbonado tal como n-pentano, n-hexano, ciclohexano, n-heptano, n-octano, tolueno o xileno, preferiblemente en tolueno, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferiblemente a una temperatura entre 110°C y 120°C, durante 30 minutos a 3 horas. La cantidad de base que se va a utilizar se selecciona apropiadamente teniendo en consideración la reactividad del sustrato, y preferiblemente es de 3 a 4 equivalentes con respecto al Compuesto C2. En los casos en los que la base añadida en la etapa de bromación permaneces una vez completada la etapa de bromación, se puede utilizar la base restante como base en esta etapa para que no sea necesario añadir una base adicionalmente, y desde el punto de vista de la eficacia esto se prefiere, aunque se puede añadir adicionalmente una base en esta etapa. El Compuesto C3 obtenido es una sustancia conocida, y se describe, por ejemplo, en el documento WO 98/28266.

#### <Compuesto C3 → Compuesto C4>

El Compuesto C1 (el compuesto representado por la Fórmula (4) descrita anteriormente) se puede obtener sometiendo el Compuesto C3 obtenido de este modo a la formación de un radical alcohol alílico por medio de la apertura del anillo del grupo epoxi. La formación del radical alcohol alílico en el Compuesto C3 por medio de la apertura del anillo del grupo epoxi se puede llevar a cabo permitiendo la reacción en presencia de un ácido de Lewis adecuado en una cantidad catalítica o una cantidad estequiométrica, preferiblemente en una cantidad de 0,1 a 0,2 equivalentes con respecto al Compuesto C3, en un disolvente adecuado, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo durante 30 minutos a 3 horas. Los ejemplos del ácido de Lewis que se pueden utilizar incluyen trialcóxidos de aluminio, cloruro de aluminio, cloruro de titanio y similares. Entre estos, se prefieren los trialcóxidos de aluminio, y es más preferido el isopropóxido de aluminio. El disolvente adecuado no está restringido siempre que no influya en la reacción, y los ejemplos de los mismos incluyen disolventes hidrocarbonados tales como n-pentano, n-hexano, ciclohexano, n-heptano, n-octano, tolueno y xileno; y disolventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo, bromoformo, tetracloruro de carbono y tetrabromuro de carbono. Estos disolventes se pueden utilizar individualmente o se pueden utilizar combinados. Entre estos disolventes, se prefiere el uso de un disolvente hidrocarbonado solo, y es más preferido el uso de tolueno solo.

En una realización preferida, la formación del radical alcohol alílico en el Compuesto C3 por medio de apertura del anillo del grupo epoxi se lleva a cabo en presencia de un trialcóxido de aluminio de 110°C a 120°C.

Las etapas descritas anteriormente a partir del Compuesto C2 para la obtención del Compuesto C4 se pueden llevar a cabo en una vasija en forma de reacciones continuas sin aislar el Compuesto C3, y esto es lo preferido.

Después de la bromación del Compuesto C2, las reacciones con la base y el ácido de Lewis se pueden llevar a cabo simultáneamente, esto es, la etapa de deshidrobromación en la cual el Compuesto C3 es sintetizado a partir del Compuesto C2, y la etapa de obtención del Compuesto C4 a partir del Compuesto C3 se pueden llevar a cabo simultáneamente, y esto es lo preferido.

El Compuesto C4 también es una sustancia conocida y se describe, por ejemplo, en el documento WO 98/28266.

#### <Compuesto C4 → Compuesto C5>

El Compuesto C5 (el compuesto representado por la Fórmula (5) descrita anteriormente) se puede obtener alquilando el grupo hidroxilo en el Compuesto C4 obtenido de ese modo utilizando 2-halo-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida. La alquilación del grupo hidroxilo en el Compuesto C4 se lleva a cabo, por ejemplo, añadiendo el compuesto halo anteriormente descrito al Compuesto C4 para permitir la reacción en presencia de una base adecuada en un disolvente adecuado a una temperatura entre -80°C y +10°C. Los ejemplos de la base adecuada incluyen las bases capaces de llevar a cabo la desprotonación del grupo hidroxilo, incluyendo disilazida metálicas tales como bis(trimetilsilil)amiduro de potasio, bis(trimetilsilil)amiduro de litio y bis(trimetilsilil)amiduro de sodio; e hidruros metálicos tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio. Entre estos, se prefieren las disilazidas metálicas, concretamente bis(trimetilsilil)amiduro de potasio. La cantidad de la base que se va a utilizar es preferiblemente de 2 a 3 equivalentes, más preferiblemente de 2,2 a 2,8 equivalentes con respecto al Compuesto C5. Los ejemplos del "halógeno" en el compuesto halogenado descrito anteriormente incluyen cloro, bromo y yodo, y se prefiere bromo. Los disolventes adecuados incluyen éteres disolventes tales como tetrahidrofurano, dioxano y éter; y disolventes hidrocarbonados tales como n-pentano, n-hexano, ciclohexano, n-heptano, n-octano, tolueno y xileno. Estos disolventes se pueden utilizar individualmente o se pueden utilizar combinados, y para evitar las reacciones secundarias, se prefiere evitar la elevación drástica de la temperatura de reacción que se produce cuando se añade el compuesto halogenado descrito anteriormente, disminuir los productos secundarios producidos debido a la elevación de la temperatura, y/o al acortamiento del tiempo requerido hasta la terminación de la adición del compuesto halogenado descrito anteriormente, la combinación de un éter disolvente y un disolvente hidrocarbonado, y es más preferida la combinación de tetrahidrofurano y tolueno. La razón en volumen de tetrahidrofurano con respecto a tolueno en el sistema de reacción es preferiblemente de 7:3 a 8:2. Cuando la reacción se lleva a cabo a esta razón en volumen de los disolventes, existe la ventaja de que es probable que el

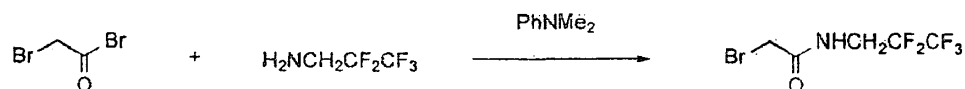


tiempo requerido para la adición del compuesto halogenado descrito anteriormente no resulte afectado por la escala de la reacción.

5 En una realización preferida, se lleva a cabo la alquilación del grupo hidroxilo del Compuesto C4 utilizando bis(trimetilsilil)amidiuro de potasio en una mezcla disolvente de tetrahidrofurano y tolueno de  $-10^{\circ}\text{C}$  a  $0^{\circ}\text{C}$ , y utilizando como compuesto halogenado C2-bromo-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida (Compuesto C9) mostrado en el Esquema 1.

10 La 2-halo-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida se puede obtener haciendo reaccionar 2,2,3,3,3-pentafluoroamina con ácido haloacético, un haluro de haloacetilo o similar en presencia de una amina terciaria, un reactivo de condensación o similar en un acetato disolvente tal como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de i-propilo o acetato de t-butilo; en un disolvente halogenado tal como diclorometano, cloroformo, bromoformo, tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono; o en un éter disolvente tal como tetrahidrofurano, dioxano o éter. Cuando el "halógeno" es bromo, éste puede ser fácilmente sintetizado de acuerdo con el siguiente Esquema 2.

15 Esquema 2



20 En una realización preferida, la reacción se lleva a cabo utilizando bromuro de bromoacetilo como un haluro de haloacetilo, en un acetato disolvente, preferiblemente en acetato de etilo, en presencia de N,N-dimetilanilina de  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $0^{\circ}\text{C}$ .

25 <Compuesto C5 → Compuesto C6>

El Compuesto C6 (el compuesto representado por la Fórmula (2) descrita anteriormente) se puede obtener sometiendo el Compuesto C5 obtenido en la etapa anterior a una reacción de desililación que es una etapa de desprotección. Por medio de la reacción de desililación, el grupo TBS, esto es, el grupo terc-butildimetilsililo se convierte en un átomo de hidrógeno. La reacción de desililación del Compuesto C5 se puede llevar a cabo, por ejemplo, utilizando un reactivo que contiene flúor apropiado en un disolvente adecuado a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo durante 10 minutos a 10 horas. Los ejemplos del reactivo que contiene flúor incluyen fluoruro de tetra-n-butilamonio, fluoruro de hidrógeno-piridina y similares. En este caso, añadiendo adicionalmente un ácido orgánico tal como ácido acético o ácido benzoico, preferiblemente ácido acético, para neutralizar la alcalinidad de la disolución de reacción, se pueden estabilizar los sustratos y productos que no son estables en condiciones alcalinas, y se prefiere añadir el ácido orgánico. Los ejemplos de los disolventes adecuados incluyen amidas disolventes tales como N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilimidazolidinona (DMI) y N,N-dimetilformamida (DMF); y éteres disolventes tales como tetrahidrofurano, dioxano y éter. Para acortar el tiempo de reacción, se prefieren las amidas disolventes.

40 En una realización preferida, la desililación del Compuesto C5 se lleva a cabo utilizando fluoruro de tetra-n-butilamonio, añadiendo ácido acético o ácido benzoico, preferiblemente ácido acético con el fin de neutralizar la disolución de reacción, en una amida disolvente, preferiblemente en N,N-dimetilacetamida, a una temperatura de  $60^{\circ}\text{C}$  a  $150^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente de  $90^{\circ}\text{C}$  a  $120^{\circ}\text{C}$ , durante 6 a 12 horas.

45 Desde el punto de vista del equilibrio entre la eliminación de las reacciones secundarias y el acortamiento del tiempo de reacción, la cantidad de fluoruro de tetra-n-butilamonio que se va a utilizar es preferiblemente de 2 a 5 equivalentes, más preferiblemente de 2,3 a 2,7 equivalentes con respecto al Compuesto C5. Desde ese mismo punto de vista, la cantidad de ácido acético que se va a utilizar es preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, más preferiblemente de 1,5 a 2,5 equivalentes con respecto al Compuesto C5. Las etapas descritas anteriormente desde el Compuesto C4 hasta la obtención del Compuesto C6 se pueden llevar a cabo en forma de reacciones continuas sin aislar el Compuesto C5.

55 En el Esquema 1, los grupos protectores de los grupos hidroxilo en las posiciones 1 y 3 de los Compuestos C1 a C5 se especifican para el grupo TBS. Sin embargo, incluso si se emplean grupos sililo distintos del grupo TBS, se pueden lograr las mismas conversiones que las del Compuesto C1 → Compuesto C2, Compuesto C2 → Compuesto C3, Compuesto C3 → Compuesto C4, Compuesto C4 → Compuesto C5, y Compuesto C5 → Compuesto C6. Los Compuestos C1 a C5 en los cuales los grupos protectores no son grupos TBS se pueden obtener desprotegiendo los Compuestos C1 a C5, respectivamente, y protegiendo los grupos hidroxilo con grupos protectores distintos de los grupos TBS. Como para la desprotección y la protección, después de considerar si un grupo funcional que no es apropiado para la reacción está contenido o no, se puede hacer referencia al método descrito en Greene y Wuts,

"Protective Groups in Organic Synthesis", (Segunda Edición, John Wiley & Sons 1991) o similar, y también se puede hacer referencia al método descrito en el Ejemplo 4 de la presente descripción. Los Compuestos C1 a C5 que tienen diferentes grupos siliilo sustituidos en las posiciones 1 y 3 se pueden ser sintetizados, utilizados y desprotegidos fácilmente, en virtud de la diferencia de reactividad entre los grupos hidroxilo de las posiciones 1 y 3.

#### <Compuesto C6 → Compuesto C7>

El Compuesto C7 (el compuesto representado por la Fórmula (6) descrita anteriormente) se puede obtener mediante reacción de apertura del anillo del anillo B del esqueleto esteroideo del Compuesto C6 que está causada por la presencia del radical dieno. La apertura del anillo B del esqueleto esteroideo causada por la presencia del radical dieno se puede llevar a cabo, por ejemplo, irradiando el Compuesto C6 con UV en un disolvente adecuado. La longitud de onda de la UV que se va a radiar no está restringida siempre que esté dentro del intervalo que puede ser empleado por los expertos en la técnica, y la longitud de onda es preferiblemente de 280 nm a 300 nm. En cuanto al disolvente, se prefieren éteres disolventes tales como éter, dioxano, tetrahidrofurano y tetrahidropirano; alcoholes disolventes tales como metanol, etanol, n-propanol, i-propanol y n-butanol; y acetatos disolventes tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de i-propilo y acetato de t-butilo, y es más preferido acetato de etilo. La irradiación con UV se puede llevar a cabo a una temperatura entre aproximadamente -30°C y +20°C durante 1 hora a 10 horas.

En una realización preferida, la apertura del anillo del Compuesto C6 se lleva a cabo irradiando el Compuesto C6 con UV en un acetato disolvente, preferiblemente en acetato de etilo, de -10°C a 0°C durante 7 a 9 horas.

#### <Compuesto C7 → Compuesto C8>

El Compuesto C8 (el compuesto representado por la Fórmula (1) descrita anteriormente) se puede obtener sometiendo el Compuesto C7 a una reacción de isomerización. La reacción de isomerización del Compuesto C7 se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente adecuado a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo durante 1 a 48 horas. El disolvente no está restringido con tal que pueda disolver los sustratos y los productos, y con tal que no afecte adversamente a sus estabildades, y el disolvente utilizado en la reacción mediante irradiación con UV se puede utilizar tal como está. Preferiblemente se utiliza un acetato disolvente, y más preferiblemente se utiliza acetato de etilo.

En una realización preferida, la isomerización del Compuesto C7 se lleva a cabo calentando el Compuesto C7 a reflujo en acetato de etilo durante 1 a 4 horas.

Las etapas descritas anteriormente desde el Compuesto C6 hasta la obtención del Compuesto C8 se pueden llevar a cabo en una vasija en forma de reacciones continuas sin aislar el Compuesto C7.

#### Ejemplos

La realización de la presente invención se describirá a continuación con mayor detalle a modo de ejemplos. En los siguientes ejemplos, se midió MMR utilizando JEOL ECP-500 (Ejemplo 1) o JEOL EX-270 (Ejemplos 3 y 4).

#### **Ejemplo 1: Síntesis de (1S,3R,17R,20S)-1,3-bis(terc-butildimetilsililoxi)-17,20-epoxipregna-5-eno (Compuesto C2)**

Se disolvió (17Z)-(1S,3R)-1,3-bis(terc-butildimetilsililoxi)pregna-5,17-dieno (150 g) obtenido de acuerdo con el método descrito en Org. Process. Res. Dev., 2005, 9, 278-287 en acetato de etilo (1,65 L), y se añadió a esto ácido m-cloroperbenzoico (81,6 g), seguido de agitación de la mezcla a la temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió acetonitrilo (2,25 L) a la disolución de reacción, y la disolución de reacción se enfrió a 0°C. Después de recoger el producto precipitado mediante filtración, el producto precipitado se lavó con acetonitrilo y se secó a presión reducida para obtener (1S,3R,17R,20S)-1,3-bis(terc-butildimetilsililoxi)-17,20-epoxipregna-5-eno en forma de cristales de color blanco (123 g; rendimiento: 80%).

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,03 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,88 (s, 18H), 0,89 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,22 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,35-1,65 (m, 8H), 1,65-1,90 (m, 4H), 1,95-2,00 (m, 1H), 2,16-2,25 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,97 (c, J = 5,5 Hz, 1H), 3,77 (c, J = 1,8 Hz, 1H), 4,00 (m, 1H), 5,47 (m, 1H).

#### **Ejemplo 2: Síntesis de (1S,3R,20S)-1,3-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20-hidroxipregna-5,7,16-trieno (Compuesto C4)**

Al (1S,3R,17R,20S)-1,3-bis(terc-butildimetilsililoxi)-17,20-epoxipregna-5-eno (100 g) obtenido en el Ejemplo 1, se le añadieron 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (7,98 g) y γ-colidina (82,4 mL), y la mezcla resultante se agitó en n-heptano (1000 mL) a 75°C durante 15 minutos. Después de enfriar la mezcla a la temperatura ambiente, se retiró por filtración un producto precipitado, y el producto filtrado que era una disolución en n-heptano se concentró a presión

reducida. Al residuo concentrado obtenido que contenía  $\gamma$ -colidina, se le añadieron tolueno (650 mL) e isopropóxido de aluminio (3,64 g), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso, bicarbonato de sodio acuoso y con agua, seguido de concentración a presión reducida. Después de suspender el residuo concentrado obtenido en una mezcla disolvente de acetato de etilo, acetonitrilo y trietilamina, se recogió un producto precipitado mediante filtración, se lavó con acetonitrilo, se secó con calor a presión reducida para obtener (1S,3R,20S)-1,3-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20-hidroxi-pregna-5,7,16-trieno en forma de un polvo de color ligeramente amarillo (37,5 g; rendimiento: 37,7%).

Los datos del espectro del (1S,3R,20S)-1,3-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20-hidroxi-pregna-5,7,16-trieno obtenido fueron idénticos a los datos del espectro del (1S,3R,20S)-1,3-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20-hidroxi-pregna-5,7,16-trieno descrito en el Ejemplo 61 del documento WO 98/28266.

### Ejemplo 3: Síntesis de 2-bromo-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida (Compuesto C9)

Se disolvió 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina (producida por Synquest) (389 g) en acetato de etilo (1,56 L), y se añadió a esto N,N-dimetilanilina (316 g). Después de enfriar la mezcla a  $-10^{\circ}\text{C}$ , se añadió gota a gota a esto bromuro de bromoacetilo (500 g), y la mezcla resultante se agitó a una temperatura entre  $10^{\circ}\text{C}$  y  $0^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. La capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso, bicarbonato de sodio acuoso y con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida para obtener 2-bromo-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida (678 g) en forma de un polvo de color blanco. RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,95 (s, 3H), 3,93-4,09 (m, 2H), 6,74 (s ancho, 1H).

### Ejemplo 4: Síntesis de [{{(1S,3R,20S)-1,3-dihidroxi-pregna-5,7,16-trien-20-il}oxi}-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida (Compuesto C6)

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió (1S,3R,20S)-1,3-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20-hidroxi-pregna-5,7,16-trieno (30,0 g) en tetrahidrofurano (630 mL), y a esto se le añadieron gota a gota 0,55 moles/L de disolución de bis(trimetilsilil)amido de potasio en tolueno (244 mL) a  $-10^{\circ}\text{C}$ . Después de agitar la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadió a esto gota a gota una disolución de 2-bromo-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida (15,9 g) obtenida en el Ejemplo 3 en tetrahidrofurano a lo largo de 20 minutos a  $-15^{\circ}\text{C}$ , y la mezcla resultante se continuó agitando a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadieron a la solución de reacción una disolución acuosa de cloruro de amonio y acetato de etilo para llevar a cabo la extracción, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, seguido de concentración a presión reducida. Adicionalmente, se eliminó el acetato de etilo mediante destilación azeotrópica con metanol a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se disolvió después en N,N-dimetilacetamida (300 mL), y la mezcla resultante se añadió a una disolución acuosa de fluoruro de tetra-n-butilamonio al 75% (51 mL) y ácido acético (6,1 mL) en N,N-dimetilacetamida (60 mL), seguido de agitación de la mezcla resultante de  $100^{\circ}\text{C}$  a  $105^{\circ}\text{C}$  durante 7 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, seguido de concentración de la capa orgánica a presión reducida. El residuo obtenido se recristalizó en 2-propanol y agua para obtener [{{(1S,3R,20S)-1,3-dihidroxi-pregna-5,7,16-trien-20-il}oxi}-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida en forma de un polvo de color gris (13,1 g; rendimiento: 46,7%). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,06 (s, 6H), 0,07 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,86-0,92 (m, 21H), 0,95 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,79-2,92 (m, 1H), 3,67-3,74 (m, 1H), 3,87 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,92-4,13 (m, 5H), 5,36-5,44 (m, 1H), 5,58-5,67 (m, 2H), 6,87-6,96 (m, 1H); MS m/z: 748 ( $\text{M}^+$ ), 73 (100%); UV  $\lambda_{\text{max}}$ : 293, 281, 270, 261 nm; IR (neto): 2954, 2931, 2896 1698, 1525, 1253, 1197, 1151, 1097  $\text{cm}^{-1}$ .

### Ejemplo 5: Síntesis de [{{(5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20-il}oxi}-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida (Compuesto C8)

Se disolvió la [{{(1S,3R,20S)-1,3-dihidroxi-pregna-5,7,16-tetraen-20-il}oxi}-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida obtenida en el Ejemplo 4 en acetato de etilo (100 mL), y la mezcla resultante se irradió con UV en una corriente de gas argón a una temperatura de reacción de  $-5^{\circ}\text{C}$  a  $7^{\circ}\text{C}$  durante 8 horas. La disolución se calentó después a reflujo durante 2 horas, y se concentró a presión reducida.

La reacción descrita anteriormente se repitió 10 veces. Los residuos concentrados obtenidos se combinaron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice: Merck Silica Gel 60 (malla 230 - 400); fase móvil: acetato de etilo/n-hexano = 2/1), seguido de concentración a presión reducida para obtener 30,0 g de [{{(5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20-il}oxi}-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida en forma de un aceite de color ligeramente amarillo (rendimiento: 25%).

Los datos del espectro de la [{{(5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20-il}oxi}-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida obtenida fueron idénticos a los datos del espectro de [{{(5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20-il}oxi}-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida descrita en el

Ejemplo 22(2) del documento WO 2001/096293.

**<Comparación entre el Procedimiento de la Presente Invención y el Procedimiento Convencional>**

5 En la producción del Compuesto C8 a partir del Compuesto C4, el procedimiento de la presente invención tiene las siguientes ventajas por encima del procedimiento convencional:

10 • Número de Etapas: 5 etapas en el procedimiento convencional (las etapas descritas en los Ejemplos 11(1), 17(1), 17(2), 22(1) y 22(2) del documento WO 2001/096293) frente a 3 etapas en el procedimiento de la presente invención (las etapas de los Ejemplos 3, 4 y 5 descritos anteriormente).

15 • Número de Purificaciones mediante Cromatografía: 5 veces en el procedimiento convencional (en cada etapa mencionada en el apartado Número de Etapas descrito anteriormente) frente a una vez en el procedimiento de la presente invención (solamente en el Ejemplo 5 descrito anteriormente).

• Rendimiento: 5,7% en el procedimiento convencional (25% (Ejemplo 11(1) del documento WO 2001/096293) x 69% (17(1) y (2)) x 33% (22(1) y (2)) frente a 11,7% en el procedimiento de la presente invención (46,7% (Ejemplo 4 descrito anteriormente) x 25% (Ejemplo 5)).

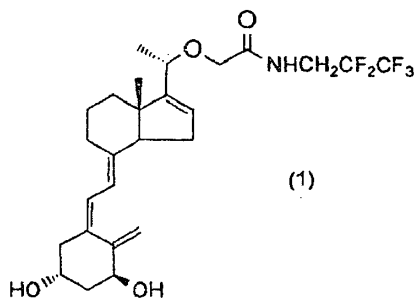
20 **Disponibilidad Industrial**

Mediante el procedimiento de acuerdo con la presente invención, se logra una síntesis práctica y eficaz de [(5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20-il]oxi]-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida, que es útil como fármaco.

25

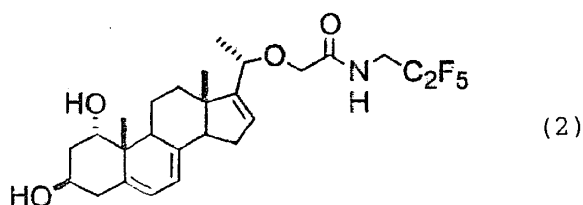
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir un compuesto representado por la Fórmula (1):



5 comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

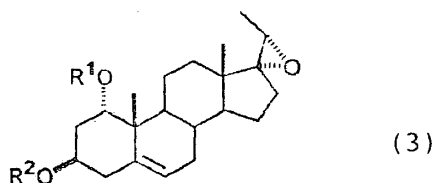
irradiar un compuesto representado por la Fórmula (2):



10 con UV para abrir el anillo B del esqueleto esteroideo del compuesto; e  
isomerizar el compuesto resultante para obtener dicho compuesto de Fórmula (1).

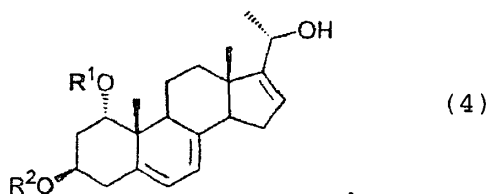
15 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto representado por la Fórmula (2) se obtiene por medio de un procedimiento que comprende las etapas de:

someter un compuesto representado por la Fórmula (3):

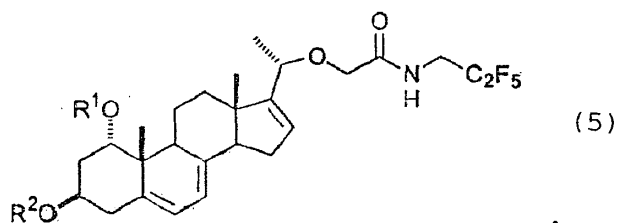


20 en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un grupo sililo sustituido, a la formación de un dieno conjugado en el anillo B del esqueleto esteroideo del compuesto;

someter el compuesto resultante a la formación de un radical alcohol alílico por medio de la apertura del anillo del grupo epoxi para obtener un compuesto representado por la Fórmula (4):



25 hacer reaccionar el compuesto obtenido con 2-bromo-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida para obtener un compuesto representado por la Fórmula (5):

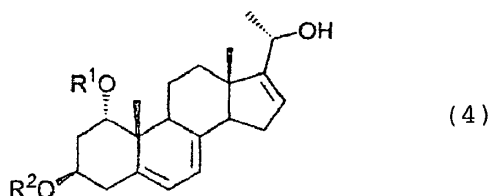


y

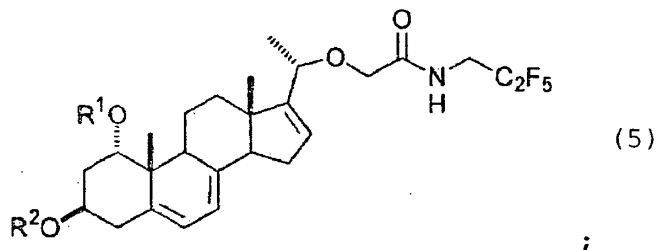
reemplazar  $R^1$  y  $R^2$  del compuesto obtenido por átomos de hidrógeno.

5 3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto representado por la Fórmula (2) se obtiene mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

10 hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula (4):



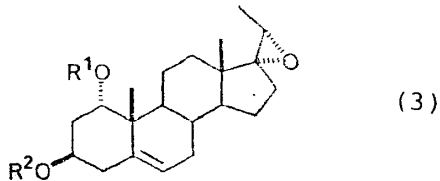
en donde  $R^1$  y  $R^2$ , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un grupo sililo sustituido, con 2-bromo-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida para obtener un compuesto representado por la Fórmula (5):



15 y reemplazar  $R^1$  y  $R^2$  del compuesto obtenido por átomos de hidrógeno.

20 4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, en donde tanto  $R^1$  como  $R^2$  son grupos terc-butildimetilsililo.

5. Un compuesto representado por la Fórmula (3):



en donde  $R^1$  y  $R^2$ , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un grupo sililo sustituido.

25 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde tanto  $R^1$  como  $R^2$  son grupos terc-butildimetilsililo.

7. Un compuesto representado por la Fórmula (2):

+++

