

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 514 516**

51 Int. Cl.:

C07J 53/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2008** **E 08774458 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014** **EP 2170926**

54 Título: **Proceso para la preparación de 17-(3-hidroxipropil)-17-hidroxiesteroides**

30 Prioridad:

28.06.2007 DE 102007030596

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

28.10.2014

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**HAESELHOFF, CLAUS-CHRISTIAN y
PETERSEN, MIKE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 514 516 T3

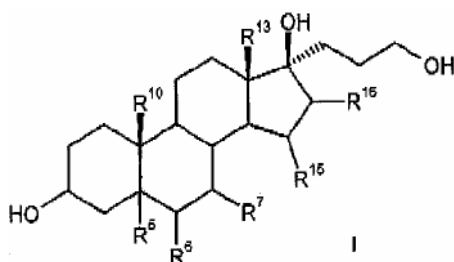
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Proceso para la preparación de 17-(3-hidroxipropil)-17-hidroxiesteroides

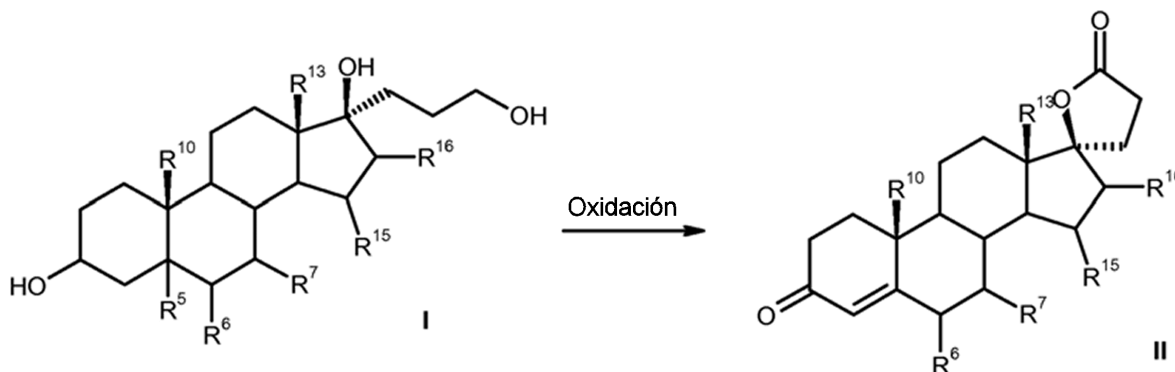
La presente invención se relaciona con un proceso para preparar 17 α -(3-hidroxi-propil)-17 β -hidroxiesteroides, con los intermediarios del proceso en sí mismos, y con un proceso para preparar y usar los intermediarios en la preparación de esteroide-21,17-espirolactonas, en particular, drospirenona.

Los 17 α -(3-hidroxipropil)-17 β -hidroxiesteroides de fórmula I



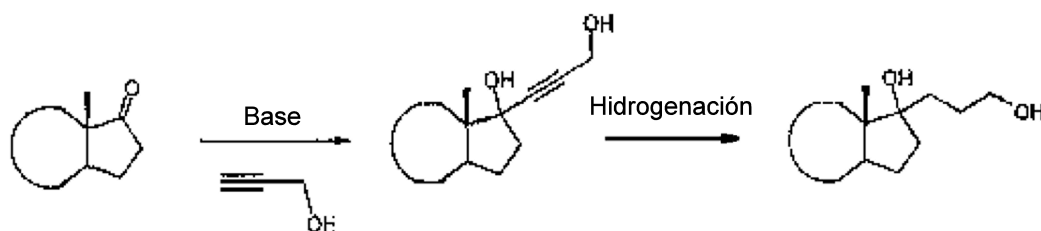
sirven como sustancias de partida para la síntesis de esteroide-21,17-carbolactonas con actividad farmacológica, tales como, por ejemplo, la eplerenona (9 α ,11 α -epoxi-7 α -metoxi-carbonil-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolactona), la drospirenona (6 β ,7 β ;15 β ,16 β -di-metilen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolactona, la espironolactona (7 α -acetiltio-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolactona, la canrenona (3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolactona) y la prorenona (6 β ,7 β -metilen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolactona).

La síntesis de estas esteroide-21,17-espirolactonas se producen mediante la oxidación de los 17 β -(3-hidroxipropil)-17 α -hidroxiesteroides correspondientes



con oxidantes apropiados, tales como ácido crómico (Sam *et al.* J. Med. Chem. 1995, 38, 4518-4528), clorocromato de piridinio (EP 075189), dicromato de piridinio (Bittler *et al.*; Angew. Chem. 1982, 94, 718-719; Nickisch *et al.* Liebigs Ann. Chem. 1988, 579-584), bromato de potasio en presencia de un catalizador de rutenio (EP 918791), o con un hipoclorito de un metal alcalino o alcalinotérreo en presencia de un catalizador TEMPO (WO 2007/009821); y opcionalmente después de eliminar el agua con un proceso catalizado por ácido.

Los 17-(3-hidroxipropil)-17-hidroxiesteroides pueden prepararse mediante la hidrogenación de 17-(3-hidroxi-1-propinil)-17-hidroxiesteroides. La síntesis de los 17-(3-hidroxi-1-propinil)-17-hidroxiesteroides tiene lugar mediante la adición inducida por bases de prop-1-in-3-ol a los 17-cetoesteroides correspondientes [Bittler *et al.*; Angew. Chem. 1982, 94, 718-719; Nickisch *et al.*; J. Med. Chem. 1987, 30, 1403-1409; EP 075189 B1].



El uso de prop-1-in-3-ol (alcohol propargílico) como unidad estructural funcionalizada C3 tiene la desventaja de que su inestabilidad con relación a las bases resulta en la formación de subproductos considerables (en particular, 17-etinil-esteroides).

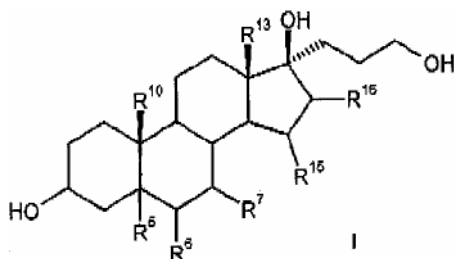
En general, la inestabilidad del alcohol propargílico complica el aislamiento del producto puro y reduce el rendimiento.

El documento EP0075189A describe (página 12, ejemplo F) 17 α -(3-hidroxi-1-propinil)-6 β 17 β ;15 β ,16 β -dimetileno-5 β -androstano-3 β ,5 β ,17 β -triol, que se sintetizó a partir de 3 β ,15 β -dihidroxi-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetileno-5 β -androstano-17-ona y alcohol propargílico. Dicho compuesto es un intermedio útil para la preparación de 21,17-espirolactonas esteroideas farmacéuticamente activas, en particular drospirenona.

SAM K. M. et al., "Steroidal Spiro- γ -lactones that inhibit 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in human placental microsomes" *J. MED. CHEM.*, vol. 38, n.º 22, 1995, páginas 4518-4528, XP002510283 página 4520, esquema 2 describe un proceso para la producción de 21,17-espirolactonas esteroideas, mediante el cual un tetrahidro(propinilo)2H-pirano se hace reaccionar con androstano-17-ona para conseguir un derivado de 17 β [3-(tetrahidro-2H-piranilo)propil]androstano.

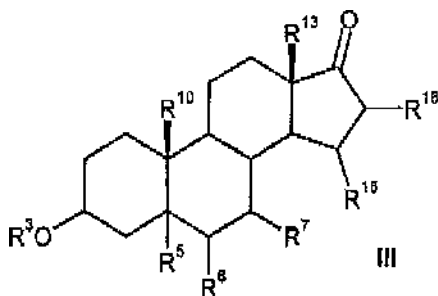
El objeto de la presente invención, por tanto, es proporcionar un proceso alternativo para preparar los 17 α -(3-hidroxipropil)-17 β -hidroxiesteroides de fórmula I a partir de los 17-cetoesteroides de fórmula III correspondientes, que posibilite preparar los compuestos deseados con un rendimiento y un grado de pureza más elevados.

De acuerdo con la invención, este objeto se cumple con un proceso para preparar 17 α -(3-hidroxipropil)-17 β -hidroxiesteroides de fórmula I



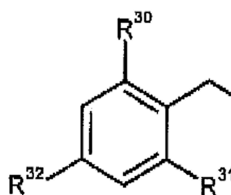
que comprende los siguientes pasos:

a) convertir 17-cetoesteroides de fórmula III



donde

R³ puede ser hidrógeno o el grupo



donde

R^{30} , R^{31} , R^{32} pueden ser independientemente unos de otros hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo o C_1 - C_4 -alcoxilo;

R^5 puede ser hidrógeno, hidroxilo, o junto con R^6 , puede ser un enlace doble;

R^6 puede ser hidrógeno, junto con R^5 o R^7 , puede ser un enlace doble; o junto con R^7 , puede ser un grupo $-CH_2$ en posición α o β ;

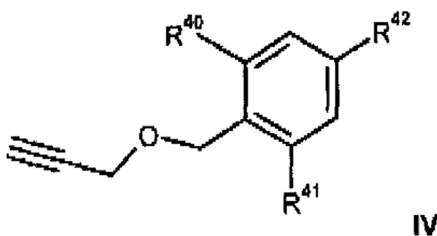
5 R^7 puede ser hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -alcoxycarbonilo, C_1 - C_4 -tioacilo; junto con R^6 , puede ser un enlace doble o un grupo $-CH_2$ en posición α o β ;

R^{10} puede ser hidrógeno, metilo o etilo;

R^{13} puede ser metilo, etilo;

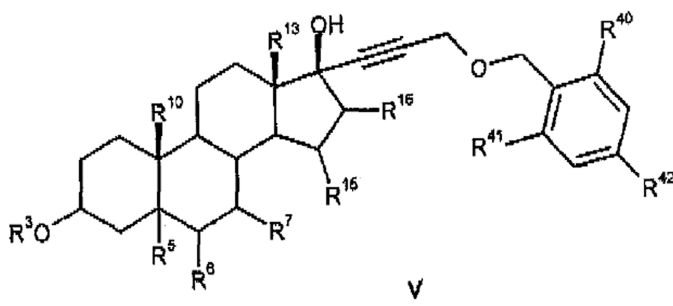
R^{15} puede ser hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo, o junto con R^{16} , puede ser un grupo $-CH_2$ o un enlace doble;

10 R^{16} puede ser hidrógeno, o junto con R^{15} , puede ser un grupo $-CH_2$ o un enlace doble, en presencia de una base, con un prop-1-in-3-oléter de fórmula IV



donde

15 R^{40} , R^{41} , R^{42} pueden ser independientemente unos de otros hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo o C_1 - C_4 -alcoxilo, para proporcionar compuestos de fórmula general V



b) efectuar la hidrogenación catalítica completa de la función de alquino del compuesto V, y

c) eliminar los grupos protectores bencílicos.

20 Las bases apropiadas para la adición del propinoléter (paso a) son alcoholatos de metales alcalinos o alcalinotérreos. Se prefieren los metilatos, los etilatos y los *tert*-butilatos de metales alcalinos. El *tert*-butilato de potasio (KOtBu) en THF ha probado ser un solvente particularmente apropiado. La adición preferiblemente se realiza a temperaturas dentro de un rango de entre 0°C y 50°C.

25 Con el objetivo de efectuar la hidrogenación completa de la función alquino, los compuestos de fórmula V se preparan como soluciones o suspensiones de acuerdo con métodos conocidos, en presencia de un catalizador basado en un metal de transición con hidrógeno [V. Jäger y. H. G. Viehe, en "Methoden der organischen Chemie" (Houben-Weyl), Volumen V/2a, pgs. 693-700]. Posteriormente, y sin que sea necesario aislarlo o purificarlo con antelación, el producto hidrogenado puede desbencilarse para obtener los compuestos de fórmula I, en presencia, por ejemplo, de Pd/carbón con hidrógeno [Larcheveque *et al.*, Tetrahedron; 1988, 44, 6407-6418] o por medio de una reducción de Birch [Itoh *et al.*, Tetrahedron Lett.; 1986; 27, 5405-5408].

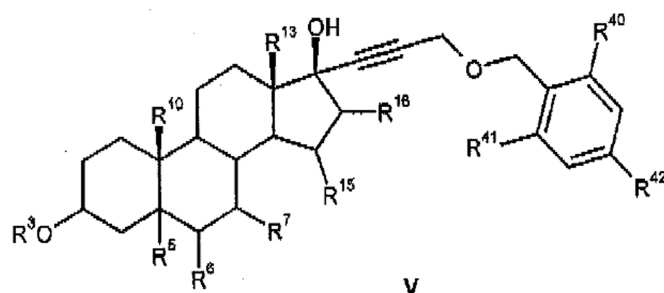
30 Como catalizadores para la hidrogenación de la función alquino, preferiblemente se usa níquel Raney o paladio con distintos materiales portadores.

La desbencilación catalítica se efectúa en presencia de catalizadores de hidrogenación apropiados basados en metales de transición, preferiblemente, Pd/carbón o Pd(OH)₂/carbón. Los solventes especialmente apropiados para este paso son los solventes próticos, tales como, p.ej., el etanol.

Como alternativa a la desbencilación por hidrogenación, la eliminación del grupo bencilo puede también llevarse a cabo por medio de una reducción de Birch. Con este fin, el producto hidrogenado se convierte en una mezcla de solventes inertes con metales alcalinos (litio, sodio, potasio) o metales alcalinotérreos (calcio). Preferiblemente, como solvente se usa una mezcla de NH₃ líquido o una amina primaria, y un solvente etérico (tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetoxietano, Diglyme, etc.). Como reductor se prefiere el litio o el sodio. De acuerdo con la invención, la reducción de Birch especialmente preferiblemente se lleva a cabo en una mezcla de solventes que comprende NH₃ líquido y dimetoxietano con litio.

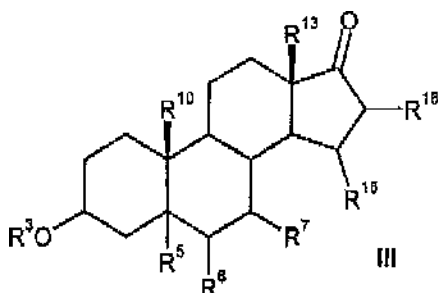
El rendimiento de compuestos de fórmula I de la reducción de Birch es comparable al de la desbencilación catalítica.

Además, la presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula V como intermedios, y con un proceso para prepararlos, a saber, un proceso para preparar compuestos de fórmula V



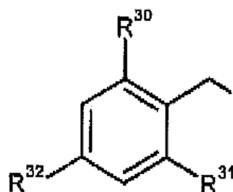
que comprende el siguiente paso

a) convertir 17-cetoesteroides de fórmula III



donde

R³ puede ser hidrógeno o el grupo



donde

R³⁰, R³¹, R³² pueden ser independientemente unos de otros hidrógeno, C₁-C₄-alquilo o C₁-C₄-alcoxilo;

R⁵ puede ser hidrógeno, hidroxilo, o junto con R⁶, puede ser un enlace doble;

R⁶ puede ser hidrógeno, junto con R⁵ o R⁷, puede ser un enlace doble; o junto con R⁷, puede ser un grupo -CH₂ en posición α o β;

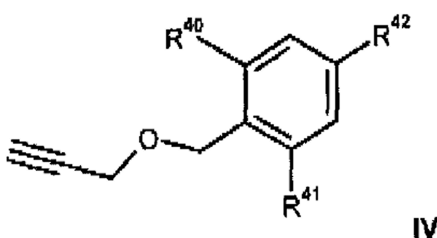
R^7 puede ser hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -alcoxycarbonilo, C_1 - C_4 -tioacilo; junto con R^6 , puede ser un enlace doble o un grupo $-CH_2$ en posición α o β ;

R^{10} puede ser hidrógeno, metilo o etilo;

R^{13} puede ser metilo, etilo;

5 R^{15} puede ser hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo, o junto con R^{16} , puede ser un grupo $-CH_2$ o un enlace doble;

R^{16} puede ser hidrógeno, o junto con R^{15} , puede ser un grupo $-CH_2$ o un enlace doble, en presencia de una base, con un prop-1-in-3-oléter de fórmula IV



donde

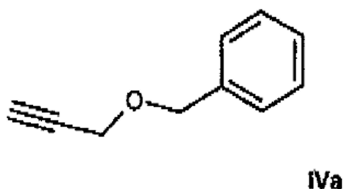
10 R^{40} , R^{41} , R^{42} pueden ser independientemente unos de otros hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo o C_1 - C_4 -alcoxilo.

De acuerdo con la presente invención, es preferible un proceso donde el 17-cetoesteroide de fórmula III se convierte con un prop-1-in-3-oléter de fórmula IV,

donde

R^{40} , R^{41} , R^{42} son independientemente unos de otros hidrógeno,

15 a saber, con el prop-1-in-3-ol-benciléter IVa



Resulta particularmente apropiado y por tanto preferido un proceso de acuerdo con la invención para preparar compuestos de fórmula I donde se emplean compuestos de fórmula III,

donde

20 R^5 es hidrógeno o hidroxilo;

R^6 es hidrógeno, o junto con R^7 , es un grupo $-CH_2$ en posición α o β ;

R^7 es hidrógeno o un grupo $-CH_2$ en posición α o β ;

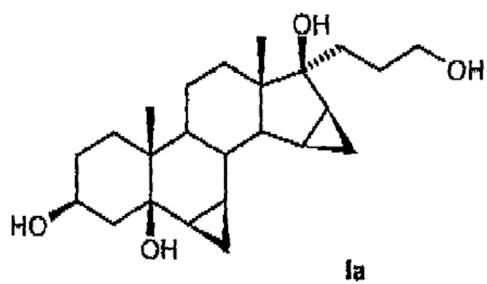
R^{10} es hidrógeno, metilo o etilo;

R^{13} es metilo, etilo;

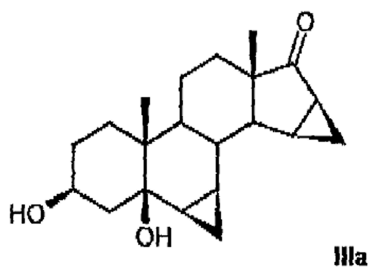
25 R^{15} es hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo, o junto con R^{16} , es un grupo $-CH_2$;

R^{16} es hidrógeno, o junto con R^{15} , es un grupo $-CH_2$.

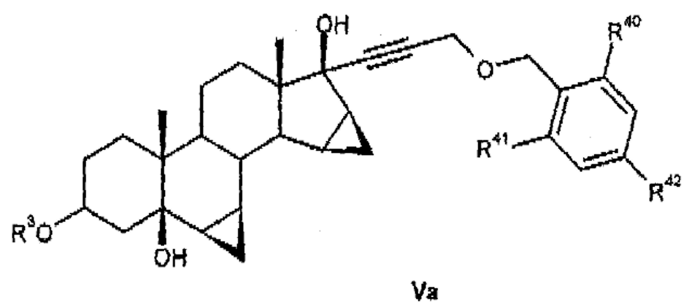
De acuerdo con la presente invención, es especialmente preferible un proceso para preparar el compuesto Ia,



donde, en el paso a), el compuesto IIIa



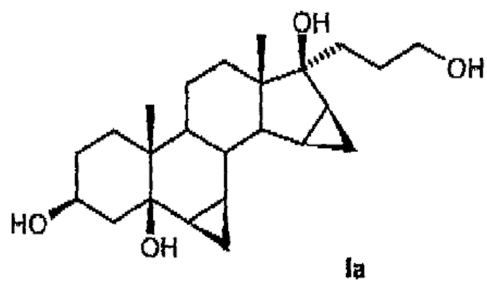
se convierte en el compuesto Va



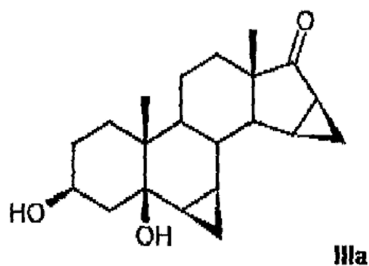
5

y en los pasos b) y c), se continúa con la conversión.

De acuerdo con la presente invención, es más especialmente preferible un proceso para preparar el compuesto Ia

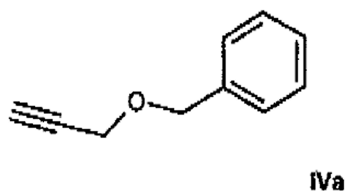


donde, en el Paso a), el compuesto IIIa

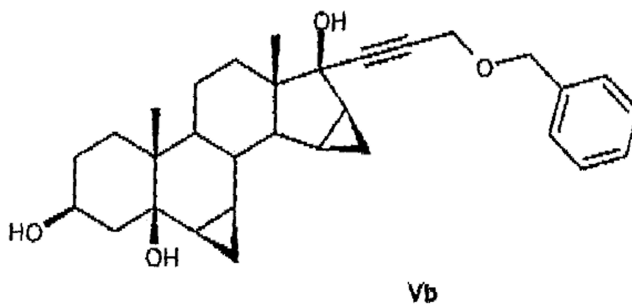


en presencia de una base,

y con un prop-1-in-3-oléter de fórmula IVa



5 se convierte en el compuesto Vb



y en los pasos b) y c), se continúa la conversión hasta obtener el compuesto Ia.

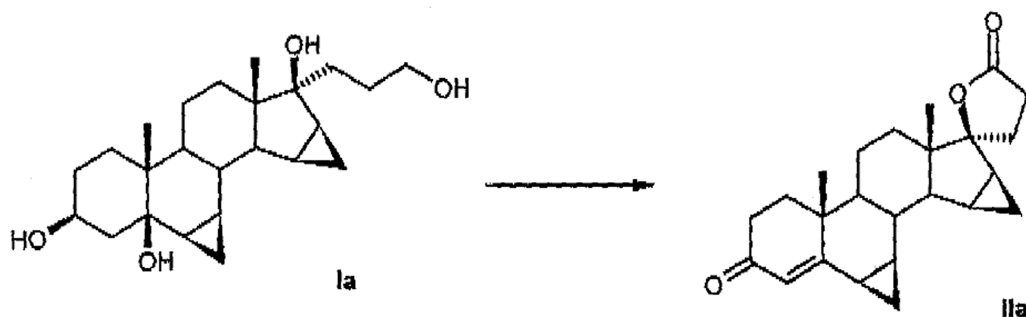
Tabla 1: Comparación de los rendimientos del proceso de acuerdo con la invención con los rendimientos de procesos que forman parte de los antecedentes técnicos

Proceso/Reactivo en el paso a)	Rendimiento (% del teórico)		
	IIIa → Vb	Vb → Ia	General (IIIa → Ia)
Proceso de acuerdo con la invención/IVa	92	99	91
EP 75189/prop-1 -in-3-ol	75*	99	74

10

*el derivado de 17 α -(3-hidroxil-1-propinilo)

El compuesto Ia se obtiene con una gran pureza y un rendimiento general de 91% del teórico, y puede convertirse sin una purificación adicional en el compuesto IIa (drospironona) de acuerdo con métodos conocidos [EP 075189 B1, EP 918791 B1, WO 2007/009821].



En la presente documentación se hace referencia explícita al ejemplo H de la página 5, renglones 25-32 en EP 075189B1; los ejemplos de la página 5, renglones 56-58, hasta la página 6, renglones 1-22, en EP 0918791 B1, y los ejemplos de las páginas 12-15 y la descripción completa de WO 2007/009821. El proceso descrito en dicha publicación para convertir el compuesto Ib en drospirenona (compuesto IIa) pertenece a la revelación de esta solicitud de patente.

Con el uso de los intermedios Va o Vb en la preparación de drospirenona, se incrementa el rendimiento general de la drospirenona en al menos un 15%. La pureza elevada del intermedio Ia obtenido con el proceso de acuerdo con la invención resulta en otras ventajas del proceso (no hay necesidad de realizar un aislamiento intermedio).

Procesos de preparación

Instrucciones de trabajo generales 1 (AAV1): Síntesis de los compuestos de fórmula V

Se disuelven 606,1 mmol de un alcoholato de un metal alcalino o alcalinotérreo, preferiblemente *tert*-butilato de potasio, en 120 ml de tetrahidrofurano. A la mezcla se le dosifica una solución o una suspensión de 121,2 mmol de un compuesto de fórmula I o II, y 133,3 mmol de un propinoléter de fórmula III en 520 ml de tetrahidrofurano, a una temperatura de entre -20 y 50°C, preferiblemente entre 0 y 5°C. Una vez completa la reacción, la mezcla de reacción se combina con 280 ml de agua, y luego se neutraliza mediante la adición de un ácido, preferiblemente ácido acético. La fase acuosa se separa y se descarta.

Los productos en bruto obtenidos después de evaporar el tetrahidrofurano se cristalizan de nuevo a partir de un solvente apropiado y se secan.

Ejemplo 1: 6β,7β;15β,16β-dimetilen-17α-(3-benciloxipropinil)androstan-3β,5β,17β-triol (Vb)

De acuerdo con AAV1, se convirtieron 100 g (0,303 mol) de 3β,5β-dihidroxi-6β,7β;15β,16β-dimetilen-androstan-17-ona con 48,7 g (0,333 mol) de prop-1-in-3-ol-benciléter.

El producto en bruto se cristalizó de nuevo a partir de 700 ml de tolueno. Se obtuvieron 133 g (0,279 mol) de 6β,7β;15β,16β-dimetilen-17α-(3-benciloxipropinil)androstan-3β,5β,17β-triol = 92% del rendimiento teórico.

$[\alpha]_D^{20} = -70,1^\circ$ (CHCl₃, 12,15 mg en 1 ml de solución, T = 20°C, d = 100 mm).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,37-0,42 (1 H, m, H-30 exo*), 0,63 (1 H, td, J = 9,0 Hz y 5,1 Hz, H-31 endo), 0,78 (1H, c, J = 5,1 Hz, H-31 endo), 0,82-0,88 (1 H, m, H-6), 0,85 (3H, s, H-19), 0,91 (3H, s, H-18), 1,13 (1 H, tt, J = 8,4 Hz y 4,3 Hz, H-7), 1,15-1,27 (4H, m, H-30 exo, H-1, H-9, H-11), 1,39-1,44 (1 H, m, H-2α), 1,46-1,54 (3H, m, H-11, H-12β, H-15), 1,57 (1H, dt, J = 13,6 Hz y 2,9 Hz, H-2β), 1,66-1,74 (3H, m, H-12α, H-16, H-8), 1,84 (1 H, td, J = 14,5 Hz y 2,9 Hz, H-1β), 1,96-2,01 (1 H, m, H-4β), 2,04 (1 H, dd, J = 12,1 Hz y 3,7 Hz, H-1), 2,23 (1 H, dd, J = 15,0 Hz y 3,3 Hz, H-4α), 2,15-2,35, 2,55-2,70, 3,25-3,50 (3H, marcadamente ensanchado, 3 veces OH), 4,03 (1 H, s, a, H-3), 4,30 (2H, s, H-22), 4,64 (2H, s, H-23), 7,29-7,38 (5H, m, H-25, H-26, H-27, H-28, H-29)

¹³C-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,97 (CH₂, C-30), 11,69 (CH₂, C-31), 15,20 (CH, C-7), 16,67 (CH, C-15), 18,26 (CH₃, C-18), 19,04 (CH₃, C-19), 21,79 (CH₂, C-11), 25,34 (CH, C-6), 26,81 (CH₂, C-1), 27,06 (CH, C-16), 27,69 (CH₂, C-2), 34,20 (CH, C-8), 38,62 (CH₂, C-12), 40,42 (C, C-10), 42,65 (C, C-13), 43,04 (CH₂, C-4), 44,59 (CH, C-9), 52,88 (CH, C-14), 57,63 (CH₂, C-22), 67,09 (CH, C-3), 71,59 (CH₂, C-23), 74,84 (C, C-5), 79,80 (C, C-17), 82,06 (C, C-21), 88,99 (C, C-20), 127,93 (CH, C-27), 128,06 (CH, C-26, C-28), 128,44 (CH, C-25, C-29), 137,40 (C, C-24)

MS (CI): m/e = 476 (M+NH₄-H₂O)⁺, 459 (M+H-H₂O)⁺, 441 (459-H₂O), 348 (M+NH₄-C₁₀H₁₀O)⁺, 331 (476-C₁₀H₉O), 313 (331-H₂O), 295 (313-H₂O), 164 (C₁₁H₁₆O), 91 (C₇H₇⁺)

IR: 9 = 3390 (O-H, vibración de alargamiento de los alcoholes), 3088, 3018 (C-H, vibración de alargamiento de los hidrocarburos aromáticos y olefinicos), 2937, 2867 (C-H, vibración de alargamiento de los hidrocarburos alifáticos), 2225 (C/C, vibración de alargamiento de los alquinos), 1052 (C-O, vibración de alargamiento de los alcoholes), 739 (=C-H, vibración de deformación de los hidrocarburos aromáticos y olefinicos)

Ejemplo 2: 15 β ,16 β -metilen-17 α -(3-benciloxipropinil)androst-6-en-3 β ,5 β ,17 β -triol

De acuerdo con AAV1, se convirtieron 100 g (0,317 mol) de 3 β ,5 β -dihidroxi-15 β ,16 β -metilen-androst-6-en-17-ona con 50,9 g (0,349 mol) de prop-1-in-3-ol-benciléter.

- 5 El producto en bruto se cristalizó de nuevo a partir de 700 ml de tolueno. Se obtuvieron 134,5 g (0,291 mol) de 15 β ,16 β -metilen-17 α -(3-benciloxipropinil)androst-6-en-3 β ,5 β ,17 β -diol = 92% del rendimiento teórico.

$[\alpha]_D^{20} = -120,3^\circ$ (CHCl₃, 12,15 mg en 1 ml de solución, T = 20°C, d = 100 mm).

- 10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,35-0,42 (1 H, m, H-30 exo), 0,95 (3H, s, H-18), 0,96 (3H, s, H-19), 1,14 (1 H, ddd J = 6,8 Hz, 3,7 Hz y 3,5 Hz, H-30 endo*), 1,28-1,35 (1H, m, H-11 β), 1,38-1,42 (1 H, m, H-15), 1,45-1,51 (2H, m, H-1 β , H-2), 1,50-1,60 (3H, m, H-12 β , H-11 α , H-9), 1,60-1,65 (1 H, m, H-2), 1,67-1,73 (2H, m, H-16, H-12 α), 1,83-1,89 (1 H, m, H-1 α), 1,88-1,97 (3H, m, ambos H-4, H-14), 2,15-2,19 (1 H, m, H-8), 2,25-2,40, 2,90-3,10, 3,05-3,25 (3H, marcadamente ensanchado, 3 veces OH), 4,04-4,07 (1 H, m, H-3), 4,28 (2H, s, H-22), 4,62 (2H, s, H-23), 5,49 (1H dd J = 10,0 Hz y 2,8 Hz, H-6), 5,68 (1 H dd J = 10,0 Hz y 1,8 Hz, H-7), 7,29-7,36 (5H, m, H-25, H-26, H-27, H-28, H-29)

- 15 ¹³C-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,90 (CH₂, C-30), 16,25 (CH, C-15), 18,05 (CH₃, C-19), 18,28 (CH₃, C-18), 21,12 (CH₂, C-11), 24,73 (CH₂, C-1), 27,31 (CH, C-16), 27,89 (CH₂, C-2), 36,53 (CH, C-8), 38,77 (CH₂, C-12), 39,12 (C, C-10), 40,68 (CH₂, C-4), 42,86 (C, C-13), 43,99 (CH, C-9), 51,27 (CH, C-14), 57,59 (CH₂, C-22), 67,31 (CH, C-3), 71,56 (CH₂, C-23), 75,93 (C, C-5), 79,71 (C, C-17), 82,13 (C, C-21), 88,88 (C, C-20), 127,93 (CH, C-27), 128,02 (CH, C-7), 128,05 (CH, C-26, C-28), 128,44 (CH, C-25, C-29), 134,52 (CH, C-6), 137,35 (C, C-24)

- 20 MS (CI): m/e = 480 (M+NH₄)⁺, 462 (480-H₂O), 445 (M+H)⁺, 427 (445-H₂O), 334 (480-C₁₀H₁₀O), 317 (462-C₁₀H₉O), 299 (317-H₂O), 281 (299-H₂O), 244 (C₁₇H₂₄O⁺), 164 (C₁₁H₁₆O⁺), 91 (C₇H₇⁺)

IR: ν = 3480, 3425 cm⁻¹ (O-H); 3119, 3025 cm⁻¹ (C-H, vibración de alargamiento de los hidrocarburos aromáticos y olefínicos); 2950 cm⁻¹ (C-H, vibración de alargamiento de los hidrocarburos alifáticos); 2225 cm⁻¹ (C/C, vibración de alargamiento de los alquinos); 1055 cm⁻¹ (C-O, vibración de alargamiento de los alcoholes).

- 25 Instrucciones de trabajo generales 2 (AAV2): Hidrogenación y reducción de Birch de los compuestos de fórmula V para obtener los compuestos de fórmula I

- 30 Se disuelven 277 mmol de un compuesto de fórmula V en 924 ml de dimetoxietano y se mezcla con 1,7% en peso de Pd/C (al 10%). Primero, la mezcla se hace reaccionar con hidrógeno a 20°C y bajo una presión de 3 bar. Una vez terminada la toma de hidrógeno, la mezcla de reacción se calienta a 50°C y se agita hasta terminar la toma del gas. El catalizador se elimina por filtración. El filtrado se dosifica a -40°C en una solución preparada con 396 ml de dimetoxietano, 699 ml de NH₃ y al menos 1664 mmol de litio. Después, se agregan 406 ml de metanol en porciones. Después de calentar la mezcla de reacción a 20°C, se agrega a una solución de 76 ml de ácido acético en 1320 ml de agua. La mezcla se neutraliza mediante la adición de más ácido acético, y luego se libera del dimetoxietano y el metanol por destilación al vacío. El sólido obtenido se aísla, se lava con agua y se seca a 50°C.

- 35 Instrucciones de trabajo generales 3 (AAV3): Hidrogenación y desbencilación con hidrogenación de los compuestos de fórmula V para obtener los compuestos de fórmula I

- 40 El filtrado preparado de acuerdo con AAV2 se libera completamente del solvente por destilación. El residuo de destilación se mezcla con 660 ml de etanol y se añade a 2% en peso de Pd(OH)₂/C (al 15-20%). La mezcla se hace reaccionar con hidrógeno a 20°C y bajo una presión de 3 bar. Una vez terminada la toma de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración. Después de agregar 660 ml de agua, se separa el etanol por destilación. El sólido obtenido se aísla, se lava con agua y se seca a 50°C.

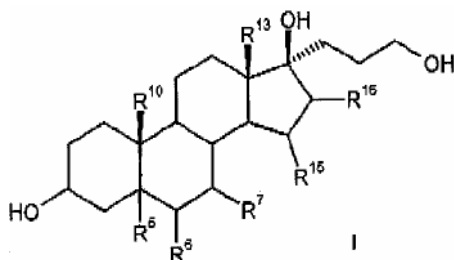
Ejemplo 3: 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-17 α -(3-hidroxipropil)androstan-3 β ,5 β ,17 β -triol (Ia)

De acuerdo con AAV2 o AAV3, se convirtieron 100 g (0,210 mol) de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-17 α -(3-benciloxipropinil)androstan-3 β ,5 β ,17 β -triol. Se obtuvieron 81,1 g (0,208 mol) de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-17 α -(3-hidroxipropil)androstan-3 β ,5 β ,17 β -triol = 99% del rendimiento teórico.

- 45 MS (CI): m/e = 389 (M-H)⁺, 373 (M + H-H₂O)⁺, 355 (373-H₂O), 337 (355-H₂O), 319 (337-H₂O).

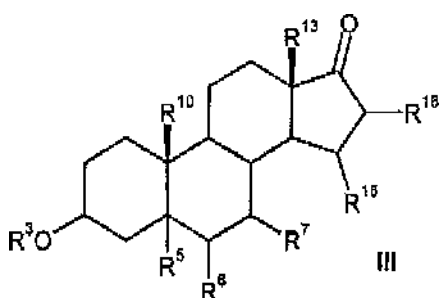
REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar 17 α -(3-hidroxipropil)-17 β -hidroxiesteroides de fórmula I



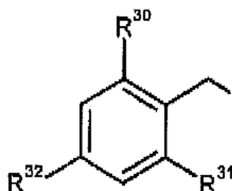
que comprende los siguientes pasos:

5 a) convertir 17-cetoesteroides de fórmula III



donde

R³ puede ser hidrógeno o el grupo



10 donde

R³⁰, R³¹, R³² pueden ser independientemente unos de otros hidrógeno, C₁-C₄-alquilo o C₁-C₄-alcoxilo;

R⁵ puede ser hidrógeno, hidroxilo, o junto con R⁶, puede ser un enlace doble;

R⁶ puede ser hidrógeno, junto con R⁵ o R⁷, puede ser un enlace doble; o junto con R⁷, puede ser un grupo -CH₂ en posición α o β ;

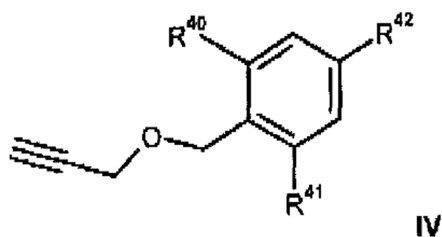
15 R⁷ puede ser hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxycarbonilo, C₁-C₄-tioacilo; junto con R⁶, puede ser un enlace doble o un grupo -CH₂ en posición α o β ;

R¹⁰ puede ser hidrógeno, metilo o etilo;

R¹³ puede ser metilo, etilo;

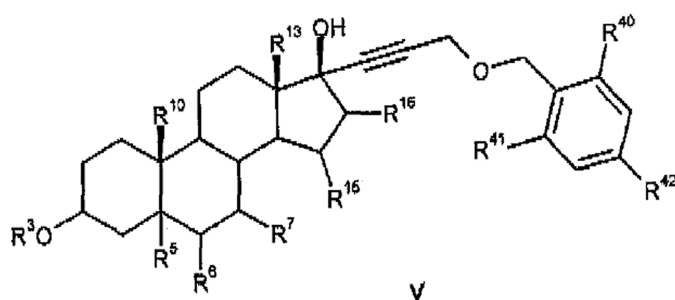
R¹⁵ puede ser hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, o junto con R¹⁶, puede ser un grupo -CH₂ o un enlace doble;

20 R¹⁶ puede ser hidrógeno, o junto con R¹⁵, puede ser un grupo -CH₂ o un enlace doble, en presencia de una base, con un prop-1-in-3-oléter de fórmula IV



donde

R^{40} , R^{41} , R^{42} pueden ser independientemente unos de otros hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo o C_1 - C_4 -alcoxilo, para proporcionar compuestos de fórmula general V



5

- b) efectuar la hidrogenación catalítica completa de la función de alquino del compuesto V, y
- c) eliminar los grupos protectores bencílicos.

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual, en el paso a), se emplean compuestos de fórmula III, donde

10 R^5 es hidrógeno o hidroxilo;

R^6 es hidrógeno, o junto con R^7 , es un grupo $-CH_2$ en posición α o β ;

R^7 es hidrógeno o un grupo $-CH_2$ en posición α o β ;

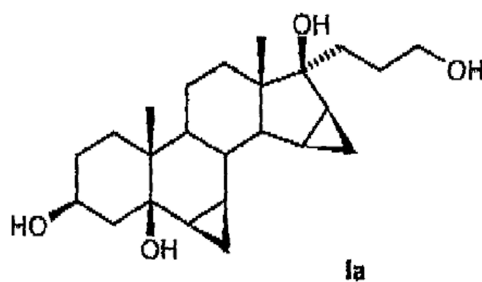
R^{10} es hidrógeno, metilo o etilo;

R^{13} es metilo, etilo;

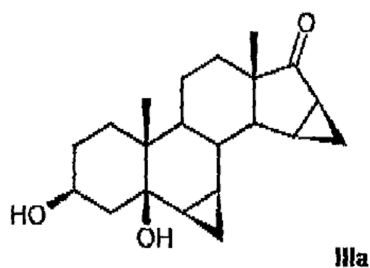
15 R^{15} es hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo, o junto con R^{16} , es un grupo $-CH_2$;

R^{16} es hidrógeno, o junto con R^{15} , es un grupo $-CH_2$.

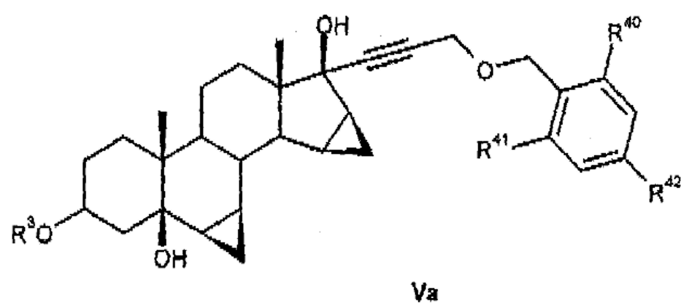
3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar el compuesto Ia



donde, en el paso a), el compuesto IIIa

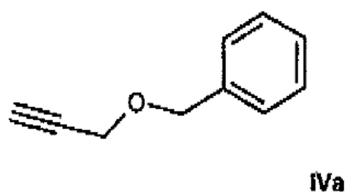


se convierte en el compuesto Va

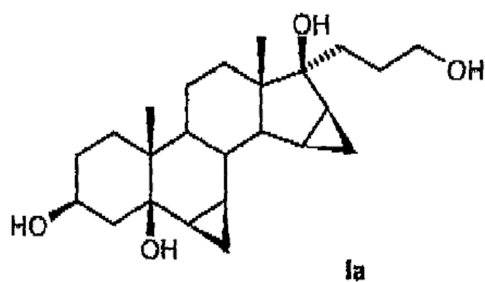


y en los pasos b) y c), se continúa con la conversión hasta obtener el compuesto Ia.

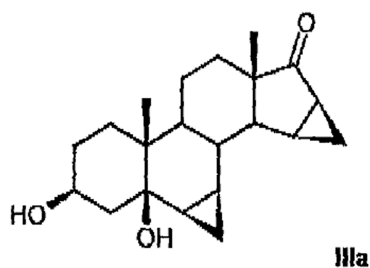
- 5 4. Proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que en el paso a), el prop-1-in-3-oléter es el compuesto de fórmula IVa



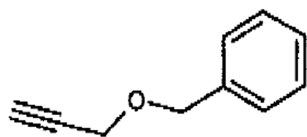
5. Proceso de acuerdo con la reivindicación 3 o 4 para preparar el compuesto Ia



- 10 donde, en el paso a), el compuesto IIIa

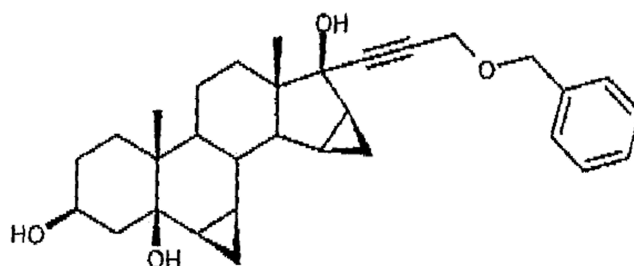


en presencia de una base,
y con un prop-1-in-3-oléter de fórmula IVa



IVa

se convierte en el compuesto Vb

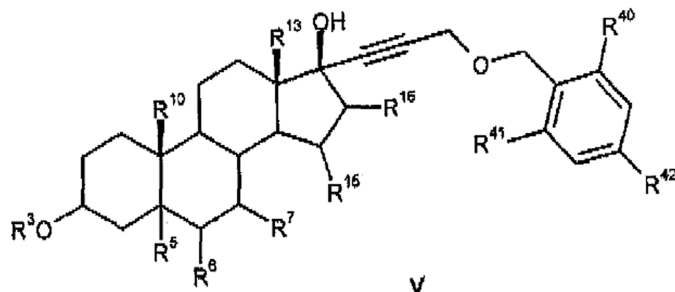


Vb

5

y en los pasos b) y c), se continúa la conversión hasta obtener el compuesto Ia.

6. Intermedios de fórmula V

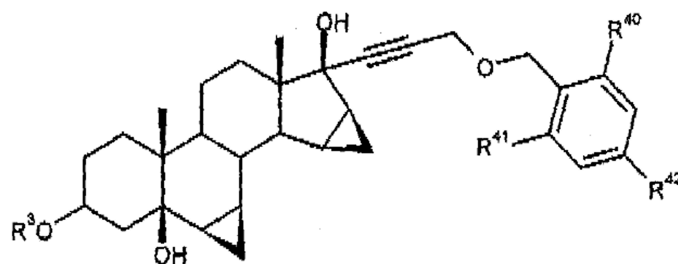


V

donde

10 los radicales R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{13} , R^{15} , R^{16} , R^{40} , R^{41} y R^{42} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

7. Intermedios de acuerdo con la reivindicación 6, a saber, compuestos de fórmula Va

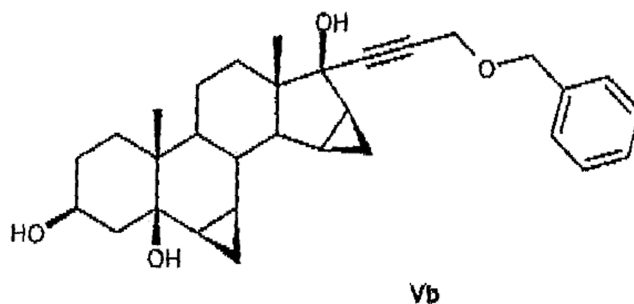


Va

donde

los radicales R^3 , R^{40} , R^{41} y R^{42} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

15 8. Intermedios de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, a saber, compuestos de fórmula Vb

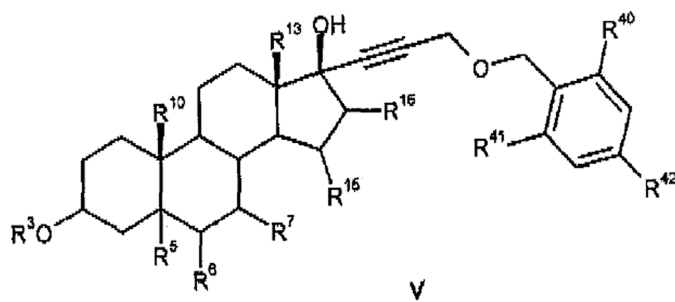


donde

el radical R^3 tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

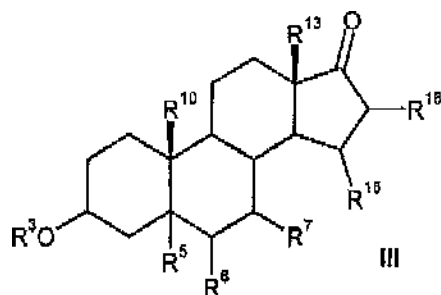
9. Intermedio de acuerdo con una de las reivindicaciones 6 a 8, a saber: 6β , 7β ; 15β , 16β -dimetilen- 17α -(3-benciloxipropinil)androstano- 3β , 5β , 17β -triol.

10. Proceso para preparar intermedios de fórmula V



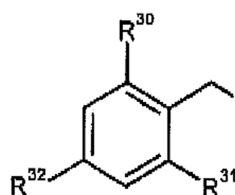
que comprende el siguiente paso:

a) convertir 17-cetoesteroides de fórmula III



donde

R^3 puede ser hidrógeno o el grupo



donde

R^{30} , R^{31} , R^{32} pueden ser independientemente unos de otros hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo o C_1 - C_4 -alcoxilo;

R^5 puede ser hidrógeno, hidroxilo, o junto con R^6 , puede ser un enlace doble;

R^6 puede ser hidrógeno, junto con R^5 o R^7 , puede ser un enlace doble; o junto con R^7 , puede ser un grupo $-CH_2$ en posición α o β ;

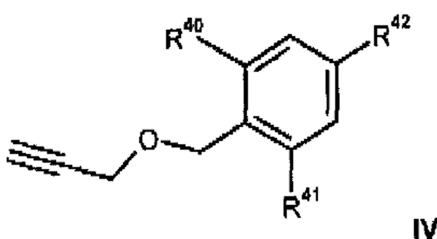
5 R^7 puede ser hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -alcoxycarbonilo, C_1 - C_4 -tioacilo; junto con R^6 , puede ser un enlace doble o un grupo $-CH_2$ en posición α o β ;

R^{10} puede ser hidrógeno, metilo o etilo;

R^{13} puede ser metilo, etilo;

R^{15} puede ser hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo, o junto con R^{16} , puede ser un grupo $-CH_2$ o un enlace doble;

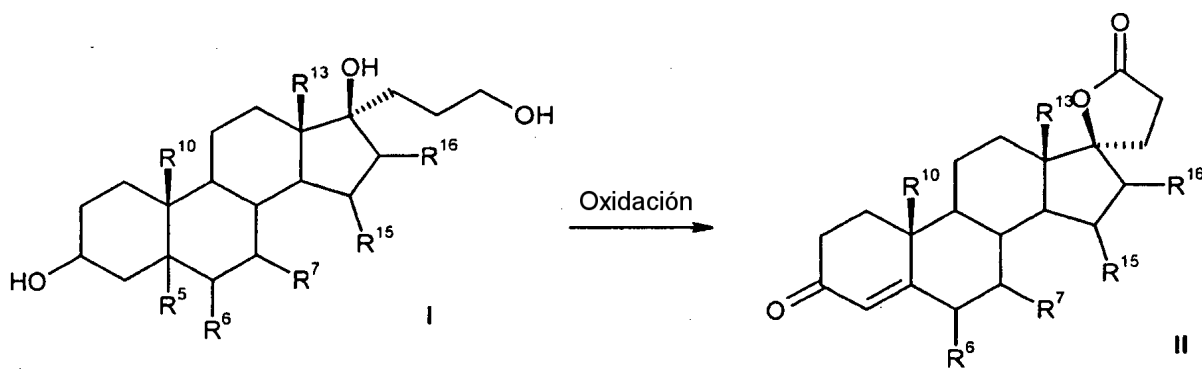
10 R^{16} puede ser hidrógeno, o junto con R^{15} , puede ser un grupo $-CH_2$ o un enlace doble, en presencia de una base, con un prop-1-in-3-oléter de fórmula IV



donde

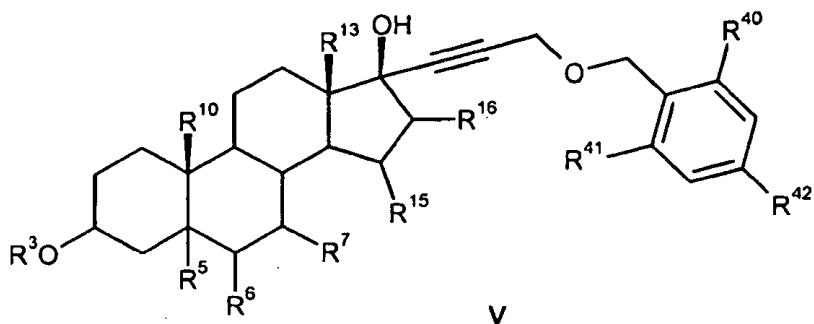
R^{40} , R^{41} , R^{42} pueden ser independientemente unos de otros hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo o C_1 - C_4 -alcoxilo.

15 11. Proceso para la preparación de 21,17-espirolactonas esteroideas de fórmula general II que lleva a cabo mediante la oxidación de los 17 α -(3-hidroxipropil)-17 β -hidroxiesteroideos correspondientes de fórmula general I



caracterizado por que

los 17 α -(3-hidroxipropil)-17 β -hidroxiesteroideos de fórmula general I se sintetizan mediante la hidrogenación catalítica completa de la función alquino de los compuestos de fórmula general V:

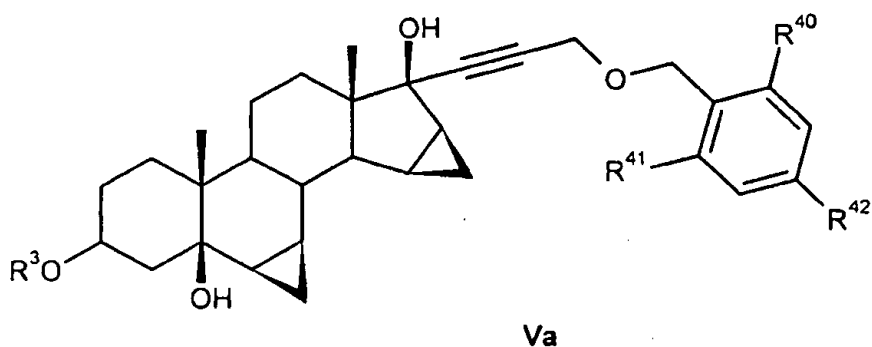


y la eliminación de los grupos protectores bencílicos, y

en donde los radicales R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{13} , R^{15} , R^{16} , R^{40} , R^{41} y R^{42} de las fórmulas I, II y V tienen el mismo significado indicado en la reivindicación 1.

- 5 12. Proceso de acuerdo con la reivindicación 11 caracterizado por que

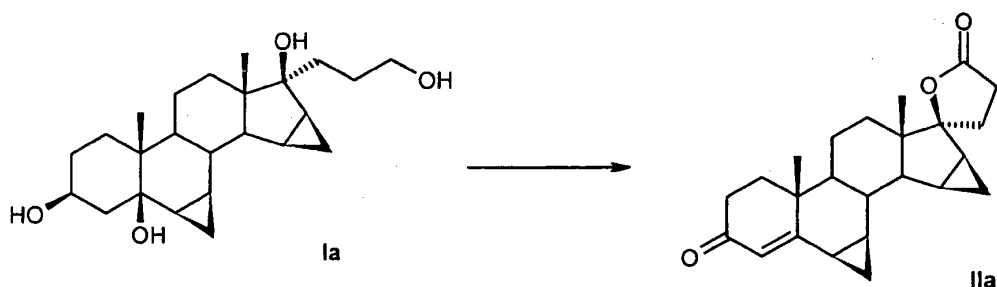
los 17α -(3-hidroxipropil)- 17β -hidroxiesteroides de fórmula general I se sintetizan mediante la hidrogenación catalítica completa de la función alquino de los compuestos de fórmula general Va:



y la eliminación de los grupos protectores bencílicos, y

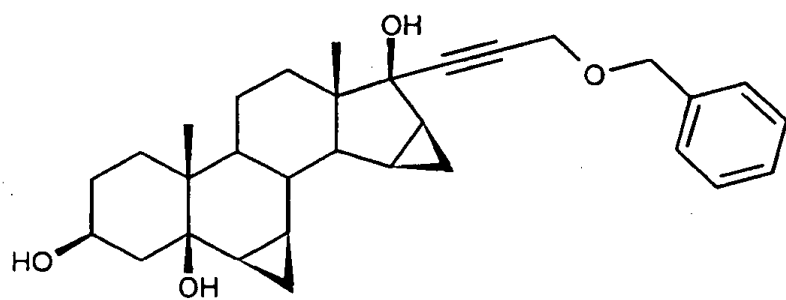
- 10 en donde los radicales R^3 , R^{40} , R^{41} y R^{42} tienen el mismo significado indicado en la reivindicación 1.

13. Proceso de acuerdo con la reivindicación 11 para la preparación de la 21,17-espirolactona esteroide de fórmula IIa que se lleva a cabo mediante la oxidación del 17α -(3-hidroxipropil)- 17β -hidroxiesteroide correspondiente de fórmula Ia



- 15 caracterizado por que

el 17α -(3-hidroxipropil)- 17β -hidroxiesteroide de fórmula Ia se sintetiza mediante la hidrogenación catalítica completa de la función alquino del compuesto Vb:



Vb

;

y la eliminación del grupo protector bencílico.