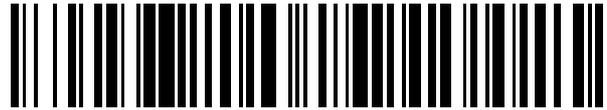


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 083**

51 Int. Cl.:

C07J 71/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2009 E 09759550 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2300489**

54 Título: **Métodos para preparar 17-alquínil-7-hidroxi-esteroides y compuestos relacionados**

30 Prioridad:

06.06.2008 US 59658 P

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

02.03.2016

73 Titular/es:

**NEURMEDIX, INC. (100.0%)
11601 Wilshire Blvd. No. 1100
Los Angeles CA 90025, US**

72 Inventor/es:

**WHITE, STEVEN K.;
GE, YU y
HUANG, YUJIN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 562 083 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

Métodos para preparar 17-alquínil-7-hidroxi-esteroides y compuestos relacionados

Campo de la invención

5 Las realizaciones de la invención se refieren a métodos para preparar 17-etinil-10R,13S-dimetil-2,3,4,7,8R,9S,10,11,12,13,14S,15,16,17-hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantreno-3R-7R-17S-triol y otros compuestos farmacéuticamente activos relacionados con el mismo, que están esencialmente exentos de impurezas de esteroides de la reacción que tienen una actividad de unión no deseada a receptores de esteroides sexuales.

Antecedentes de la invención

10 El 17-etinil-10R,13S-dimetil-2,3,4,7,8R,9S,10,11,12,13,14S,15,16,17-hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantreno-3R-7R-17S-triol (también denominado en la presente memoria descriptiva 17 α -etinil-androst-5-eno-3 β ,7 β ,17 β -triol o Compuesto 1) es eficaz para tratar estados que son atribuibles a una inflamación no productiva crónica. El documento WO 2008/039566 A2 describe el uso del Compuesto 1 (17 α -etinil-androst-5-eno-3 β ,7 β ,17 β -triol) como un fármaco. Al contrario que otros esteroides antiinflamatorios, el Compuesto 1 se ha encontrado que está esencialmente exento de actividad de unión a receptores de esteroides sexuales nucleares, actividad que puede contribuir a efectos secundarios no deseados de estos compuestos. Los intermedios sintéticos de esteroides, subproductos, productos secundarios u otras impurezas de este tipo que pueden afectar o modular la(s) actividad(es) de receptores de esteroides sexuales y pueden estar presentes en las preparaciones del Compuesto 1 no son deseables, ya que contribuyen a efectos secundarios. Por tanto, los métodos para preparar el Compuesto 1 y sus análogos y derivados que eviten la producción de impurezas, como los intermedios sintéticos, productos secundarios de esteroides y subproductos que pueden afectar o modular la(s) actividad(es) de esteroides sexuales nucleares son útiles.

Sumario de la invención

25 Las secuencias de reacciones para proporcionar 17 α -alquínil-androst-5-eno-3 β ,7 β ,17 β -triol se ha encontrado inesperadamente que producen un material que contiene impureza(s) de esteroides no deseadas que confieren actividad(es) de receptores de esteroides sexuales que por lo demás no estarían presentes en el material. Estas impurezas afectan adversamente a la aceptabilidad farmacéutica del 17 α -alquínil-androst-5-eno-3 β ,7 β ,17 β -triol. La presencia de estas impurezas en las preparaciones de 17 α -alquínil-androst-5-eno-3 β ,7 β ,17 β -triol no ha sido descrita y su presencia añade un coste adicional para separar o reducir su presencia hasta un nivel al que la(s) actividad(es) de esteroides sexuales no estarían presentes. Las secuencias de reacciones descritas en la presente memoria descriptiva evitan la producción de la(s) impureza(s) de esteroides no deseados y, por tanto, evitan la necesidad de una purificación del 17 α -alquínil-androst-5-eno-3 β ,7 β ,17 β -triol para efectuar la separación o reducción en el nivel de la(s) impureza(s).

35 Una realización de la invención proporciona una secuencia de reacciones para introducir un grupo alquínilo en la posición 17 y una funcionalidad de oxígeno en la posición 7 para un androst-5-eno que tiene un grupo unido a oxígeno en la posición 3 y una cetona en la posición 17, de forma que se excluye un producto secundario que carezca de un sustituyente de oxígeno en el C-7 y, por tanto, que tenga una actividad de unión no deseada a receptores de esteroides sexuales.

40 Otra realización de la invención proporciona una secuencia de reacciones para introducir un grupo etinilo en la posición 17 y un grupo hidroxilo en la posición 7 de deshidroepiandrosterona (también denominada en la presente memoria descriptiva DHEA o 3 β -hidroxilo-androst-5-eno-17-ona) de manera que se forma una preparación de Compuesto 1 que está esencialmente exenta de actividad de unión a receptores de esteroides sexuales.

En otra realización de la invención se proporciona una secuencia de reacciones que usa DHEA como material de partida para obtener una preparación que contiene Compuesto 1 que está esencialmente exento del compuesto estrógeno 17 α -etinil-androst-5-eno-3 β ,17 β -diol o su precursor potencial 17 α -etinil-3 β -acetoxi-androst-5-eno-17 β -ol.

45 En una realización de la invención, la secuencia de reacciones comprende una primera etapa de oxidar un androst-5-eno apropiadamente protegido que tiene un primer y segundo grupo unidos a oxígeno en las posiciones 3 y 17, de manera que se introduce un tercer grupo unido a oxígeno en la posición 7 y una etapa posterior de hacer reaccionar un intermedio en que el segundo grupo o a oxígeno en la posición 17 es =O con un anión derivado de un alquileno.

50 En otra realización de la invención, la secuencia de reacciones comprende una etapa previa de oxidar DHEA, apropiadamente protegida, para introducir un tercer grupo unido a oxígeno en la posición 7 y una etapa posterior de hacer reaccionar un intermedio que tiene el sustituyente =O en la posición 17 con un anión acetileno, opcionalmente protegido.

En otra realización de la invención, la secuencia de reacciones comprende la etapa de hacer reaccionar androst-5-

en-17-ona-3 β ,7 β -diol, apropiadamente protegido, con un anión derivado de un alquino.

Descripción detallada

Definiciones. Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se establezca o implique otra cosa por el contexto, los términos que se definen en la presente memoria descriptiva tienen los significados que se especifican.

5 Las descripciones de realizaciones y ejemplos que se describen ilustran la invención y no está previsto que la limiten en modo alguno. Salvo que esté de algún otro modo contraindicado o implicado, por ejemplo, incluyendo elementos u opciones mutuamente exclusivos, en estas descripciones y en toda esta memoria descriptiva, los términos "uno" y "una" significan uno o más y el término "o" significa y/o.

10 "Alquilo" se usa en la presente memoria descriptiva para hacer referencia a átomos de carbono unidos de forma normal, secundaria, terciaria o cíclica, es decir, lineal, ramificado, cíclico o cualquier combinación de los mismos. Los grupos o restos alquilo, cuando se usan en la presente memoria descriptiva, pueden ser saturados o insaturados, es decir, el resto puede comprender uno, dos o tres o más enlaces dobles o enlaces triples independientemente seleccionados. Los restos alquilo insaturados incluyen restos como se describen con posterioridad para restos alqueno, alquino, cicloalquilo y arilo. El número de átomos de carbono en un resto alquilo es 1-20, preferentemente
15 1 a 8. Alquilo C₁₋₈ o alquilo C1-8 significa un resto alquilo que contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono y alquilo C₁₋₆ o alquilo C1-6 significa un resto alquilo que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomo de carbono. Cuando se especifica un resto alquilo, las especies pueden incluir metilo, etilo, 1-propilo (n-propilo), 2-propilo (iso-propilo), -CH(CH₃)₂, 1-butilo (n-butilo), 2-metil-1-propilo (iso-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (sec-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂) y 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃).

"Cicloalquilo" como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico compuesto solamente por átomos de carbono. El número de átomos de carbono en un grupo o resto cicloalquilo puede variar y normalmente es de 3 a aproximadamente 20, por ejemplo, preferentemente 3-8. Alquilo C₃₋₈ o alquilo C3-C8 significa un resto cicloalquilo que contiene 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono y alquilo C₃₋₆ o C3-C6 significa un resto cicloalquilo que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los sustituyentes cicloalquilo preferidos son ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y adamantilo. Los sustituyentes cicloalquilo que tiene un enlace doble en el sistema cíclico de anillos se denominan a veces sustituyentes cicloalqueno.

25 "Alqueno", como se usa en la presente memoria descriptiva, significa un resto o grupo que comprende uno o más enlaces dobles (-CH=CH-), por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 o más, normalmente 1, 2 o 3 y comprende átomos de carbono unidos de forma normal, secundaria, terciaria o cíclica, es decir, lineal, ramificado, cíclico o cualquier combinación de los mismos salvo que el resto alqueno sea vinilo (-CH=CH₂). Un resto alqueno con múltiples enlaces dobles puede tener los enlaces dobles dispuestos de forma contigua (es decir, un resto 1-3-butanidieno) o de forma no contigua con uno o más átomos de carbono saturados intervinientes o una combinación de los mismos, con la condición de que una configuración continua cíclica de enlaces dobles no forma un sistema cíclicamente conjugado de 4n+2 electrones (es decir, aromático). El número de átomos de carbono en un resto alqueno puede ser 2-20, preferentemente 2-8. Alqueno C₂₋₈ o alqueno C2-8 significa un resto alqueno que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono y alqueno C₂₋₆ o alqueno C2-6 significa un resto alqueno que contiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Cuando se especifica un resto alqueno, las especies incluyen, por ejemplo, cualquiera de los restos alquilo anteriormente descritos que tiene uno o más enlaces dobles como metileno (=CH₂), metilmetileno (=CH-CH₃), etilmetileno (=CH-CH₂-CH₃), propilmetileno (=CH-CH₂-CH₂-CH₃), vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH=CHCH₃), 1-metilvinilo, butenilo, iso-butenilo, 3-metil-2-butenilo o 1-pentenilo.

35 "Alquino", como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a átomos de carbono unidos de forma normal, secundaria, terciaria o cíclica en los que están presentes uno o más enlaces triples (-C \equiv C-), normalmente 1, 2 o 3, habitualmente 1, que comprenden opcionalmente 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más enlaces dobles, siendo los enlaces restantes (si están presentes) enlaces sencillos y que comprenden átomos de carbono unidos de forma normal, secundaria, terciaria o cíclica, es decir, lineal, ramificado, cíclico o cualquier combinación de los mismos, salvo que el resto alquino sea etinilo. El número de átomos de carbono en un grupo o resto alquino es 2 a 20, preferentemente 2-8. Alquino C₂₋₈ o alquino C2-8 significa un resto alquino que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono. Cuando se especifica un sustituyente alquino, las especies preferidas incluyen -C \equiv CH, -C \equiv CCH₃, -C \equiv CCH₂CH₃, -C \equiv CC₃H₇ y -C \equiv CCH₂C₃H₇. Las especies particularmente preferidas son etinilo, propinilo y 1-butinilo siendo especialmente preferido el etinilo.

45 "Arilo", como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un sistema de anillos aromático o un sistema de anillos condensados sin heteroátomos en los anillos que comprenden 1, 2, 3 o 4 a 6 anillos, normalmente 1 a 3 anillos; en que los anillos están compuestos solamente por átomos de carbono y se refiere a un sistema cíclicamente conjugado de 4n+2 electrones (regla de Hückel), normalmente 6, 10 o 14 electrones algunos de los cuales pueden participar adicionalmente en una conjugación exocíclica (conjugación cruzada). Cuando se especifica un grupo arilo, las especies pueden incluir fenilo, bifenilo, naftilo, fenantilo y quinona.

“Heteroarilo”, como se usa en la presente memoria descriptiva, significa un sistema de anillos de arilo en el que uno o más, normalmente 1, 2 o 3, pero no la totalidad de los átomos de carbono que comprenden el sistema del anillo de arilo, están sustituidos con un heteroátomo que es un átomo distinto de carbono que incluye N, O, S, Se, B, Si, P, normalmente oxígeno (-O-), nitrógeno (-NX-) o azufre (-S-) en que X es -H, un grupo protector o alquilo o C_{1-6} opcionalmente sustituido, en que el heteroátomo participa en el sistema conjugado a través de un enlace pi con un átomo adyacente en el sistema de anillos o a través de un único par de electrones en el heteroátomo y puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono o heteroátomos, o una combinación de ambos, que comprende el heterociclo en una manera que retiene el sistema cíclicamente conjugado.

“Grupo protector”, como se usa en la presente memoria descriptiva, significa un resto que evita o reduce que el átomo o grupo funcional al que está unido participe en reacciones no deseadas. Por ejemplo, para $-OR^{PR}$, R^{PR} es un grupo protector para el átomo de oxígeno que se encuentra en un hidroxilo, mientras que para $=O$ el grupo protector es un cetal o tiocetal en que el átomo de oxígeno divalente está sustituido, por ejemplo, con $-X-(CH_2)_n-Y-$, en que X e Y son independientemente S y O y n es 2 a 3, para formar un sistema de anillos espiral o una oxima en que el átomo de oxígeno divalente está sustituido con $=N-OR$, en que R es -H, alquilo o arilo. Para $-C(O)-OR^{PR}$, R^{PR} es un grupo protector de carbonilo, para $-SR^{PR}$, R^{PR} es un grupo protector para azufre en tioles, por ejemplo, y para $-NHR^{PR}$, o $-N(R^{PR})_2$, R^{PR} es un grupo protector de un átomo de nitrógeno para aminas primarias o secundarias. Los grupos protectores para azufre o nitrógeno o átomos de oxígeno monovalentes se usan habitualmente para evitar reacciones no deseadas con compuestos electrofílicos. Los grupos protectores para átomos de oxígeno divalente (es decir, $=O$) se usan habitualmente para evitar reacciones no deseadas con compuestos nucleofílicos.

“Alquilo opcionalmente sustituido”, “alquenilo opcionalmente sustituido”, “alquinilo opcionalmente sustituido”, “heterociclo opcionalmente sustituido”, “arilo opcionalmente sustituido”, “heteroarilo opcionalmente sustituido” y similares significan un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo u otro grupo o resto como se define o expone en la presente memoria descriptiva que tiene un(os) sustituyente(s) que sustituye opcionalmente un(os) átomo(s) de hidrógeno. Estos sustituyentes son como se describieron anteriormente. Para un resto fenilo (-Ph), la configuración de cualesquiera dos sustituyentes presentes en el anillo aromático puede ser orto (o), meta (m) o para (p) uno respecto a otro. Los restos opcionalmente sustituidos preferidos son $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-C\equiv C-Cl$ y $-Ph-F$.

“Grupo unido a O”, sustituyente unido a O y términos similares se usan en la presente memoria descriptiva para hacer referencia a un grupo o sustituyente que está unido a un resto directamente a través de un átomo de oxígeno del grupo o sustituyente. Un grupo unido a O puede ser monovalente incluyendo grupos -OH, acetoxi, es decir, $-O-C(O)-CH_3$, aciloxi, es decir, $-O-C(O)-R$ en que R es -H, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido, ariloxi (aril-O-), fenoxi (Ph-O-), heteroariloxi (heteroaril-O-), sililoxi, es decir, R_3SiO- en que R es independientemente alquilo o arilo, opcionalmente sustituido con $-OR^{PR}$ en que R^{PR} es un grupo protector como se definió anteriormente o puede ser divalente, es decir $=O$.

La expresión “preparación de Compuesto 1” se refiere a un material preparado según uno cualquiera de los esquemas sintéticos específica o genéricamente descritos e incluye Compuesto 1 en que el Compuesto 1 se encuentra como el componente principal sobre una base en peso e impurezas del procedimiento, presentes en el compuesto cuando es inicialmente aislado o como un sólido después de una recristalización y/o purificación del sólido.

La expresión “actividad de unión” se refiere a la capacidad de un compuesto especificado, una preparación que comprende Compuesto 1 o impureza (o impurezas) en una preparación de Compuesto 1, para unirse o asociarse con un receptor, normalmente un receptor de esteroide sexual que tiene un receptor de andrógenos o un receptor de estrógenos para efectuar o modular la actividad biológica del receptor. La unión se mide habitualmente en ensayos en forma de la capacidad de un compuesto, habitualmente una impureza en una preparación que comprende Compuesto 1, para desplazar un ligando fisiológicamente relevante de un receptor (es decir, ligando de referencia) que está unido a ese receptor en un ensayo de competición. El ligando de referencia es normalmente un ligando natural del receptor o un agonista del receptor que ha sido marcado con una sonda radioactiva o espectroscópica cuya presencia puede ser verificada mediante recuento por centelleo o mediante un método espectroscópico como emisión de fluorescencia o polarización de fluorescencia.

La sonda radioactiva es normalmente 3H y/o ^{14}C , en que el (o los) átomo(s) radioactivo(s) ha(n) sustituido(s) uno o más de los átomos del ligando en posiciones en las que la pérdida del radiomarcador no se produciría hasta un alcance bajo condiciones del ensayo que complicaran o confundieran la interpretación de los resultados del ensayo. La sonda espectroscópica es normalmente un fluoróforo que está unido a un ligando de referencia en una posición que proporciona un ligando de referencia marcado que tiene una K_d en el intervalo de 0,1-100 nM en posiciones que no pierdan el marcador fluorescente hasta un alcance bajo condiciones del ensayo que complicaran o confundieran la interpretación de los resultados del ensayo. La actividad de unión del compuesto especificado o una preparación de Compuesto 1 se expresa normalmente mediante K_i , en que K_i se determina a partir de la concentración del compuesto o preparación especificado para desplazar el ligando de referencia marcado respecto al receptor en 50%

y la K_d del ligando de referencia marcado.

“Receptor de esteroide sexual” se refiere a receptores nucleares normalmente asociados con afectación del crecimiento o función de los órganos reproductores y el desarrollo de características sexuales secundarias e incluye receptor de andrógenos, receptor- α de estrógenos (ER α), receptor- β de estrógenos (ER β) y receptor de progesterona.

“Esencialmente exento”, como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a una propiedad o una impureza en una preparación de Compuesto 1 que no está presente o no puede ser medida en una cantidad que afecte adversamente o perjudique a la actividad farmacológica del Compuesto 1. Por ejemplo, la expresión “esencialmente exento de actividad de unión a receptor de esteroide sexual” se refiere a la ausencia de actividad de unión a receptores para una preparación de Compuesto 1 a receptores de esteroides sexuales nucleares, definida por valores de $K_i > 10 \mu\text{M}$ para la unión a esos receptores, según se determina usando condiciones de ensayo de unión de receptores estándar, y es independiente de la identidad de la impureza que puede estar presente en la preparación que dará lugar a la actividad de unión de receptores sexuales. Análogamente, esencialmente exento de unión a receptores para una preparación de Compuesto 1 respecto a receptores de estrógenos nucleares ER α y ER β según se define por valores de $K_i > 10 \mu\text{M}$ para la unión a esos receptores, según se determina usando condiciones de ensayo de unión a receptores estándar, y es independiente de la identidad de la impureza que pueda estar presente en la preparación que da lugar a la actividad de unión a receptores de estrógenos. Cuando la expresión “esencialmente exento de” se usa para describir la cantidad de una impureza presente en una preparación de Compuesto 1, la expresión significa que la impureza no está presente en una cantidad que afecte adversamente a la actividad farmacológica del Compuesto 1 para su uso pretendido, contribuyendo a efectos secundarios normalmente atribuibles a la activación de receptor de estrógenos nucleares que son debidos a la actividad de unión de la impureza a estos receptores. La impureza (por ejemplo, 17 α -etinil-androst-5-eno-3 β ,17 β -diol) puede afectar directamente a la actividad farmacológica del Compuesto 1 uniéndose o modulando el receptor de estrógenos o puede afectar indirectamente a la actividad farmacológica del Compuesto 1 mediante su conversión en un sujeto que está siendo tratado con una composición que comprende una preparación de Compuesto 1 mediante hidrólisis (de forma espontánea o enzimática) en un compuesto que afecta o modula el receptor de estrógenos (por ejemplo, 17 α -etinil-3 β -actoxi-androst-5-eno-17 β -ol que se convierte en 17 α -etinil-androst-5-eno-3 β ,17 β -ol).

Los términos “impureza” o “impureza del procedimiento”, como se usan en la presente memoria descriptiva, se refieren a un componente en una preparación de Compuesto 1 que es un producto esteroide, producto secundario o un producto de degradación formado durante la síntesis de Compuesto 1 y representa una contribución minoritaria al peso global de la preparación, normalmente menos de aproximadamente 2%.

“Formulación” o “formulación farmacéuticamente aceptable”, como se usan en la presente memoria descriptiva, se refieren a una composición que comprende una preparación de Compuesto 1 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las invenciones descritas en la presente memoria descriptiva proporcionan métodos para preparar 17-alquini-esteroides que tienen sustituyentes de oxígeno en las posiciones 3, 7 y 17 que están esencialmente exentos de impurezas que tengan una actividad de unión no deseada en receptores de esteroides. Estos 17-alquini-esteroides así preparados están esencialmente exentos de una o más impurezas que se caracterizan por la ausencia del sustituyente de oxígeno de C7, que es responsable de la actividad de unión no deseada.

Los presentes métodos se desarrollaron en respuesta a los efectos estrógenos inesperados observados en el Compuesto 1. El Compuesto 1 se preparó mediante la vía que comprende las siguientes etapas denominadas Procedimiento A:

(1) Poner en contacto un anión acetileno adecuadamente protegido con deshidroepiandrosterona adecuadamente protegida para introducir el grupo etinilo en la posición 17 α mediante la adición del anión acetileno al grupo funcional =O en la posición 17;

(2) Poner en contacto 17 α -etinil-androst-5-eno-3 β -17 α -diol adecuadamente protegido con un agente oxidante para introducir el grupo función =O en la posición 7; y

(3) Poner en contacto 17 α -etinil-androst-5-eno-7-ona-3 β ,17 α -diol adecuadamente protegido con un agente reductor para convertir directamente el grupo funcional =O en la posición 7 en β -hidroxilo.

Una realización del Procedimiento A se proporciona en el Esquema I (denominado en la presente memoria descriptiva Procedimiento A, Vía 1). El Compuesto 1 así producido se encontró inesperadamente que tiene efectos estrógenos. El perfil de impurezas del Compuesto 1 preparado mediante esta Vía mostró la presencia de 17 α -etinil-androst-5-eno-3 β ,17 β -diol, que tiene la misma estructura el Compuesto 1, con la excepción de que está ausente el grupo β -hidroxilo en la posición 7. Estudios de unión a receptores mostraron que el 17 α -etinil-androst-5-eno-3 β ,17 β -

diol tenía una actividad de unión significativa en los receptores de estrógenos ER α y ER β , mientras que el Compuesto 1 esencialmente exento de esta impureza no poseía actividad alguna en estos receptores cuando se ensayó a una concentración 10 μ M. Basada en esta actividad de esteroide sexual no deseada, se desarrolló un nuevo procedimiento, denominado Procedimiento B, que obvió la producción del producto secundario estrógeno 17 α -etnil-androst-5-eno-3 β ,17 β -diol.

El Procedimiento B comprende las siguientes etapas.

(a) Poner en contacto una deshidroepiandrosterona adecuadamente protegida con un agente oxidante para introducir directamente el grupo funcional =O en la posición 7;

(b) Poner en contacto un androst-5-en-7,17-diona-3 β -ol adecuadamente protegido con agente reductor para convertir el grupo funcional =O en la posición 7 en β -hidroxilo;

(c) Poner en contacto un anión acetileno adecuadamente protegido con androst-5-en-17-ona-3 β ,7 β -diol adecuadamente protegido para introducir el grupo etnilo en la posición 17 α mediante la adición del anión acetileno al grupo funcional =O en la posición 17.

Los procedimientos para efectuar la etapa (a) incluyen una oxidación microbiana como se describe por Wuts; P.-G.M. "A chemobiological synthesis of eplerenone" *Synlett* (3): 418-422 (2008); la oxidación con reactivos basados en oxo-cromo [por ejemplo, véase Koutsourea, et al., "Synthetic approaches to the synthesis of a cytostatic steroidal B-D bilactam" *Steroids* 68: 569-666 (2003) y Condom, et al., "Preparation of steroid-antigens through positions of the steroid not bearing functional groups" *Steroids* 23: 483-498 (1974)], oxidación alílica asistida por peróxido [por ejemplo, véase Marwah, P., et al. "An economical and green approach for the oxidation of olefins to eneones" *Green Chem.* 6: 570-577 (2004) y Marwah, P., et al., "Ergosteroids IV: synthesis and biological activity of steroid glucuronosides, ethers and alkylcarbonates" *Steroids* 66: 581-595 (2001)], oxidación con N-hidroxisuccinimida/AIBN (por ejemplo, véase Lardy, et al. "Ergosteroids II: Biologically active metabolites and synthesis derivatives of dehydroepiandrosterone" *Steroids* 63: 158-165 (1998)].

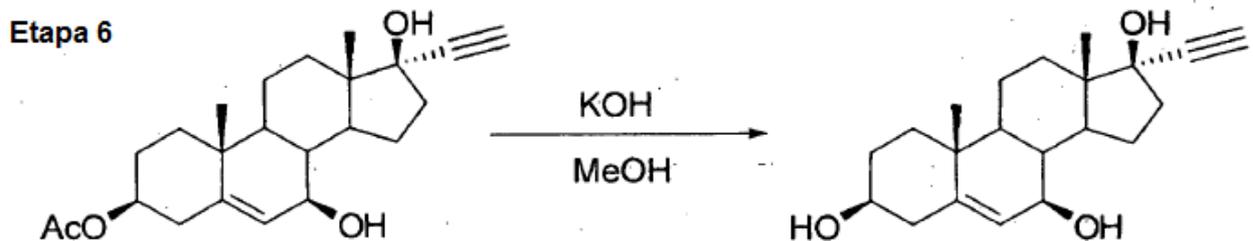
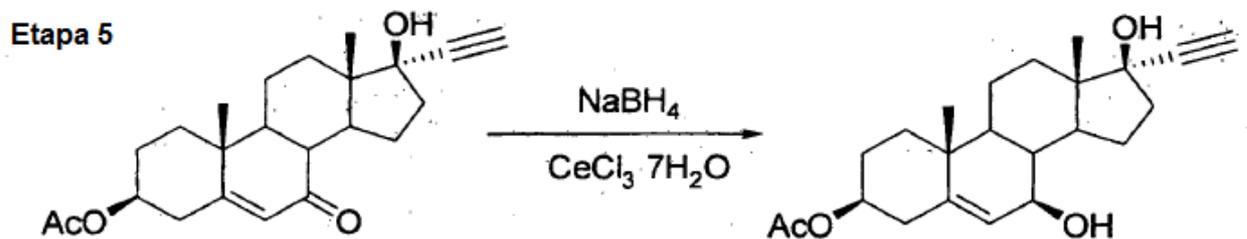
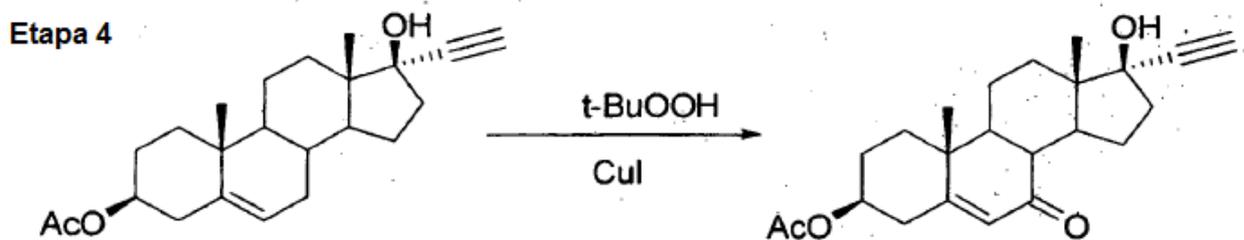
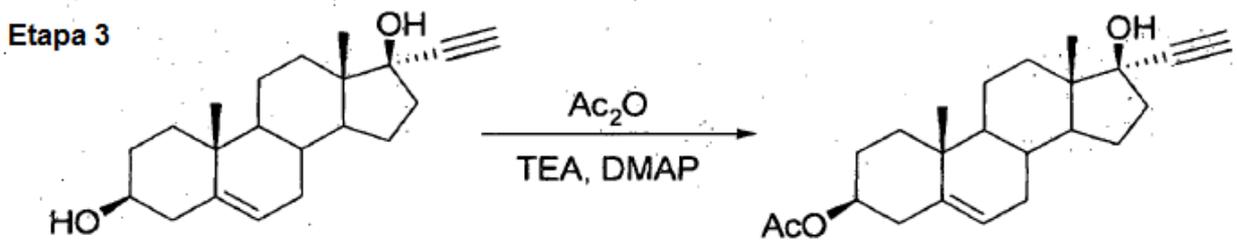
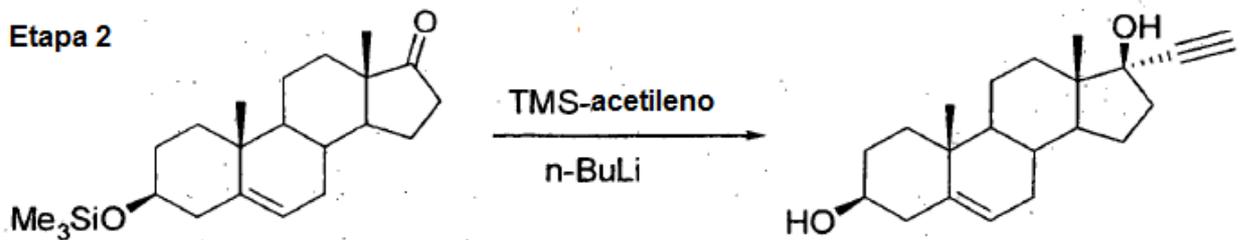
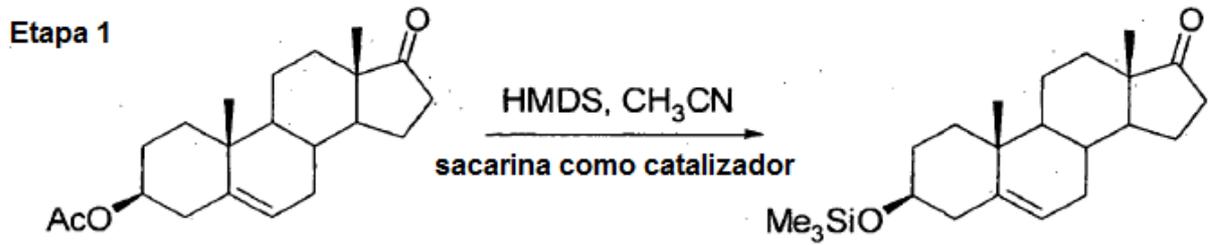
Para la etapa (a), una deshidroepiandrosterona adecuadamente protegida tiene los grupos funcionales 3 β -hidroxilos y =O protegidos con grupos protectores normalmente empleados para hidroxilo y cetona proporcionados por Greene, T.W. "Protecting groups in organic synthesis" Academic Press, 1981. El grupo protector de hidroxilo debe ser adecuado para las condiciones requeridas para (1) proteger el grupo funcional =O en la posición 7, si no está ya presente, o (1') no requiere condiciones para introducir el grupo protector de cetona con efectos adversos previamente introducido en la posición 17 y (2) introducir directamente el grupo funcional =O en la posición 17. Los grupos protectores de hidroxilo preferidos son también adecuados para las condiciones requeridas para (3) reducir el grupo funcional =O que va a ser introducido en la posición 7 con una selectividad suficiente para proporcionar 7 β -hidroxilo como el isómero predominante y (4) separado bajo condiciones en las que un alcohol alílico se forma mediante la reducción del grupo funcional =O tiene suficiente estabilidad. Los grupos protectores de hidroxilo que cumplen las condiciones (1)-(4) incluyen éster, habitualmente éster arílico o éster alquílico C1-6, cuando el grupo protector para el grupo función =O en la posición 17 es cetil y el agente reductor que va a ser usado es un agente reductor basado en borohidruro. El uso de un agente reductor de hidruro más fuerte requeriría un éster con impedimento estérico o metil-éter sustituido como el grupo protector de hidroxilo para evitar una pérdida prematura del grupo protector de hidroxilo. Los grupos protectores de =O preferidos son cetil, como dimetil-cetil, dietil-cetil o el espiro-cetil preparado a partir de etilenglicol. Una deshidroepiandrosterona adecuadamente protegida es el etileno-cetil de 3 β -acetoxi-androst-5-en-17-ona.

Los procedimientos para efectuar la etapa (b) incluyen una reducción con reactivos basados en hidruros metálicos como reactivos basados en borohidruros que incluyen Zn(BH₄)₂, NaBH₄, opcionalmente con una sal de metal de transición como CeCl₃, NiCl₂, CoCl₂ o CuCl₂, L-Selectride (tri-sec-butilborohidruro de litio) o N-Selectride (tri-sec-butilborohidruro de sodio). Se puede usar también reactivos basados en hidruro de litio-aluminio o hidruro de sodio-aluminio, aunque la selectividad se puede resentir debido a la capacidad reductora de estos reactivos. Esto puede ser mejorado usando reactivos basados en hidruro de litio-aluminio que tengan ligandos alcoxi para aluminio para reducir la reactividad. Estos reactivos tienen la fórmula general LiAl-H_n(OR)_{4-n}, en que n= 1, 2, 3, R es alquilo C1-6 e incluye LTMA (hidruro de litio-trietoxialuminio, LTEAH (hidruro de litio-trietoxialuminio), RED-AL (hidruro de sodio-bis(2-metoxietoxi)aluminio). La reducción usando reactivos basados en borohidruros se puede realizar en disolventes alcohólicos, mientras que las reducciones con reactivos basados en hidruros de aluminio requieren un disolvente de éter como THF. La selectividad puede ser mejorada, particularmente para los reactivos de hidruro de litio, realizando la reacción a una temperatura de 0 °C a -78 °C, siendo más adecuadas temperaturas inferiores para los reactivos de hidruro de aluminio.

Los procedimientos para efectuar la etapa (c) incluyen la preparación in situ de un anión acetileno seguida de control del acetilido así formado con un androst-5-en-17-ona-3 β ,7 β ,17 β -triol adecuadamente protegido. El acetilido puede ser preparado poniendo en contacto acetileno con un anión de amida (por ejemplo, NaNH₂) en un disolvente hidrocarbonado como benceno, tolueno o xileno como, por ejemplo, en el documento US 2.251.939, con sodio o

- 5 potasio metálico en amoníaco líquido como, por ejemplo, en el documento US 2.267.257, o poniendo en contacto un acetileno protegido con mono-sililo como trimetilsilil-acetileno con un reactivo de organolitio. Los reactivos de organolitio adecuados incluyen n-butil-litio, sec-butil-litio, metil-litio, t-butil-litio o fenil-litio disponibles en el comercio o se pueden preparar mediante reacción un bromuro de alquilo o arilo con litio metálico en un disolvente inerte como dietil-éter o tetrahidrofurano. El acetílido así preparado se pone en contacto seguidamente con un androst-5-en-17-ona-3 β ,17 β -diol adecuadamente protegido.
- 10 Para la etapa (c), un androst-5-en-17-ona-3 β ,7 β -diol adecuadamente protegido tendrá grupos protectores de hidroxilo que son normalmente usados en la química de carboaniones y pueden ser separados bajo condiciones que sean compatibles con la presencia de un alquino terminal y un alcohol alílico e incluyen grupos protectores que son separados bajo condiciones neutras o suavemente ácidas, normalmente entre pH 3-7 y pueden ser introducidos bajo condiciones compatibles con un alcohol alílico. Los grupos protectores preferidos son silil-éteres de fórmula (R¹)₃SiO- en que R¹ es independientemente arilo o alquilo C1-6 e incluyen trimetilsilil-, trietilsilil-, t-butildimetilsilil-, isopropildimetilsilil-, t-butildifenilsilil-, metildiisopropilsilil-, metil-t-butilsilil-, tribencilsilil- y trifenilsilil-éter. Algunos metil-éteres sustituidos pueden ser usados e incluyen 2-(trimetilsilil)-etoximetil-éter (éter SEM), tetrahidropiraniol-éter (éter THP), tetrahidrotiopiraniol-éter, 4-metoxi-tetrahidropiraniol-éter, 4-metoxi-tetrahidrotiopiraniol-éter, tetrahidrofuranil-éter y tetrahidrotiofuranil-éter. Algunos etil-éter sustituidos que pueden ser usados como grupos protectores de hidroxilo incluyen 1-etoxi-etil-éter y t-butil-éter. Los grupos protectores de hidroxilo preferidos tienen exigencias estéricas inferiores, como trimetilsilil-éter y permiten la protección simultánea de grupos 3 β - y 7 β -hidroxilo.
- 15 Otros procedimientos para efectuar la etapa (c) incluyen poner en contacto un androst-5-en-17-ona-3 β ,7 β -diol adecuadamente protegido con acetílido de sodio, acetílido de litio (en forma de su complejo de etilenodiamina), haluro de etinil-magnesio (por ejemplo, cloruro o bromuro) o haluro de etinil-zinc como, por ejemplo, en el documento US 2.243-887 o dietil-éter u otros disolventes de éteres como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 2-metoxietil-éter y similares.
- 20 Una realización del Procedimiento B usa 3 β -acetoxi-androst-5-en-7-ona-17,17-etilenodioxi como el androst-5-en-7,17-diona-3 β -ol adecuadamente protegido (véase el Esquema II, denominado en la presente memoria descriptiva Procedimiento B, Vía 1).
- 25 Otra realización del Procedimiento B usa 3 β -acetoxi-androst-5-en-7-on-17-oxima como el androst-5-en-7,17-diona-3 β -ol adecuadamente protegido (véase el Esquema III, denominado en la presente memoria descriptiva Procedimiento B, Vía 2).
- 30 Los siguientes ejemplos y esquemas ilustran adicionalmente la invención y no están destinados a limitar la en modo alguno.

Esquema I. Procedimiento A, Vía 1



Ejemplos

5 Ejemplo 1. Síntesis de 3 β -trimetilsililoxi-androst-5-en-17-ona (TMS-DHEA): se combina DHEA con 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (HMDS) y sacarina (como catalizador) en acetonitrilo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante varias horas con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno. El amoníaco liberado fue purgado bajo vacío ligero. El volumen seguidamente se redujo mediante destilación, seguidamente se enfrió la mezcla y se recogió el producto precipitado por filtración. La torta de filtración del producto de TMS-DHEA se lavó con acetonitrilo frío y se secó con nitrógeno templado hasta una pérdida en secado (LOD) de no más 0,5%, para proporcionar un rendimiento aislado de aproximadamente 90% del compuesto del título.

10 Ejemplo 2. Síntesis de 17 α -etnil-androst-5-eno-3 β ,17 β -diol: se añade en n-butil-litio lentamente a Me₃Si-C \equiv CH en THF bajo una atmósfera de nitrógeno a aproximadamente 0 °C para producir el acetilido de litio Me₃Si-C \equiv CLi. La temperatura se elevó hasta aproximadamente 20 °C y se añadió TMS-DHEA en forma de un solución en THF y se agitó durante aproximadamente 3 horas. La reacción se inactivó elevando la temperatura a aproximadamente 40 °C, seguido de una adición lenta de metanol. El acetileno liberado se purgó bajo vacío ligero. Seguidamente se añadió
15 lentamente KOH concentrado hasta que cesa el desprendimiento gaseoso, y el volumen se redujo en aproximadamente 50% mediante destilación a vacío a aproximadamente 45 °C. Se añadió lentamente HCl 6N en exceso, mientras se mantenía la temperatura a aproximadamente 40 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se enfrió a aproximadamente 5 °C antes de recoger el producto por filtración y lavar la torta de filtración metanol-agua 50/50 frío. El producto se secó con nitrógeno templado hasta una LOD de no más de 0,5% para proporcionar
20 un rendimiento aislado de aproximadamente 87% del compuesto del título.

Ejemplo 3. Síntesis de 17 α -etnil-3 β -acetoxi-androst-5-en-17 β -ol: se mezcló 17 α -etnil-androst-5-eno-3 β ,17 β -diol con anhídrido acético, trietilamina y una cantidad catalítica de DMAP en THF a la temperatura de reflujo durante al menos 4 horas. El progreso de la reacción se verificó mediante HPLC y se dejó continuar hasta que no permaneció más de 1% del material de partida. La mezcla seguidamente se enfrió a 30-50 °C y se añadió agua, seguido de
25 enfriamiento a aproximadamente 0 °C durante 1 hora. El producto en bruto se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo frío y se secó con nitrógeno templado hasta una LOD de no más de 5%. El producto en bruto se caracterizó mediante HPLC y se recrystalizó en acetonitrilo si el compuesto del título estaba presente en menos de una pureza 95% del área pico mediante HPLC. El producto recrystalizado se recogió por filtración y se secó para producir un rendimiento aislado global de 83% del compuesto del título.

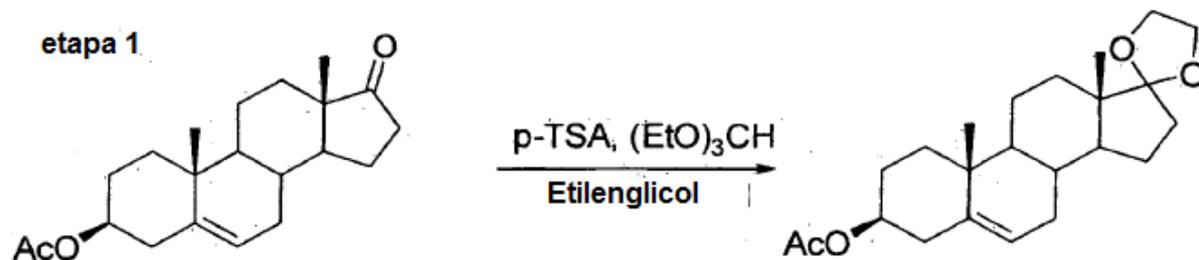
30 Ejemplo 4: Síntesis de 17 α -etnil-3 β -acetoxi-17 β -ol-androst-5-en-7-ona: se combinó 17 α -etnil-3 β -acetoxi-androst-5-en-17 β -ol con hidroperóxido de t-butilo y yoduro de cobre (I) en acetonitrilo y se llevó a reflujo durante dos horas. La reacción seguidamente se inactivó enfriando a aproximadamente 50 °C seguido de la adición de un gran exceso de solución acuosa de tiosulfato de sodio con agitación durante al menos 30 minutos. Bajo estas condiciones, las fases orgánica y acuosa no son miscibles. Se detuvo la agitación para permitir la separación de fases y la fase acuosa
35 (inferior) se purgó. La fase orgánica se extrajo dos veces con solución acuosa de sulfito de sodio y salmuera mezclando a aproximadamente 45 °C durante al menos 30 minutos, seguido de separación de fases y separación de la fase acuosa. La fase orgánica resultante se concentró a aproximadamente un 25% del volumen original mediante destilación a vacío a menos de 45 °C y seguidamente se inactivó a aproximadamente 5 °C. El producto en bruto.
40 17 α -etnil-3 β -acetoxi-androst-5-en-7-ona-17 β -ol, se recogió con filtración. La torta filtrada se lavó con acetonitrilo/agua frío y se secó con nitrógeno templado hasta una LOD de no más de 1,0%. El producto en bruto se recrystalizó dos veces disolviendo en N-metil-pirrolidinona (NMP) a aproximadamente 90 °C, seguido de enfriamiento a 0 °C durante aproximadamente 1 hora. El compuesto del título se recogió por filtración para un rendimiento global aislado de aproximadamente 30%.

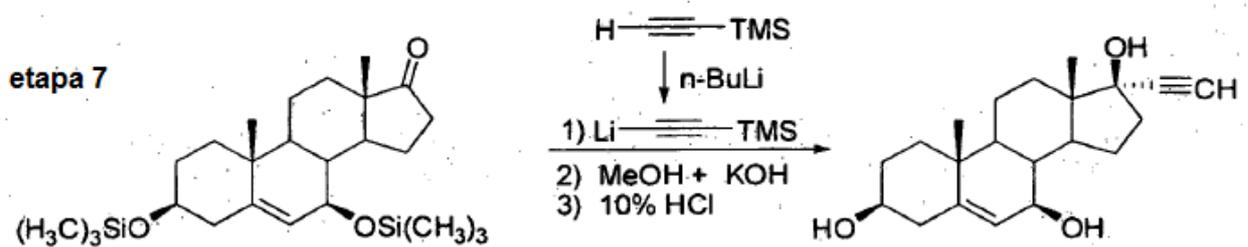
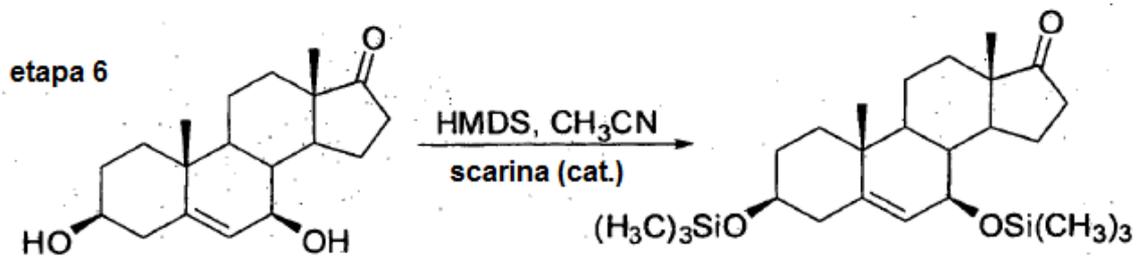
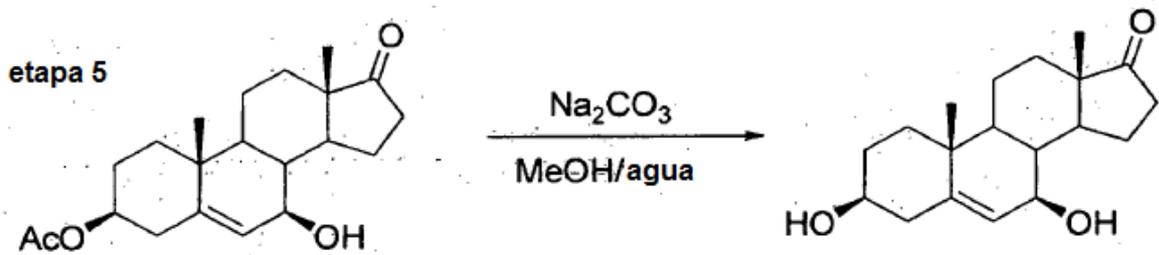
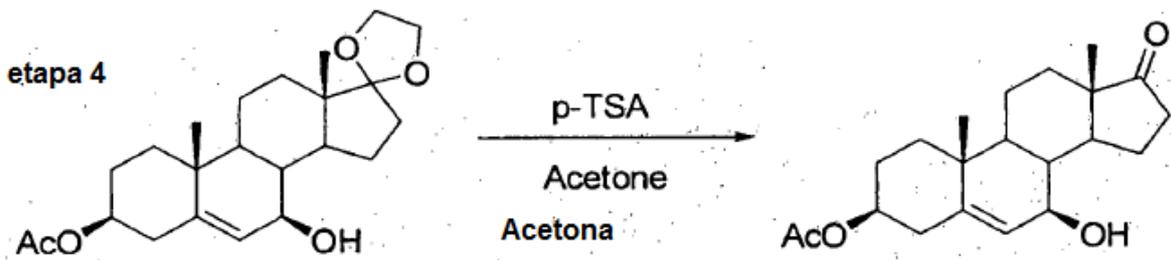
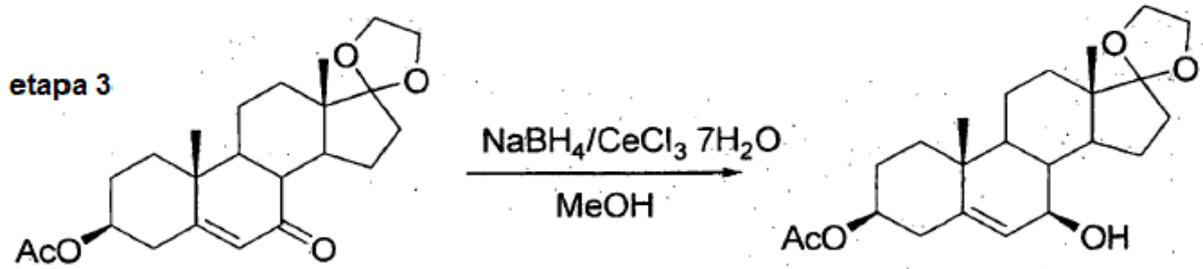
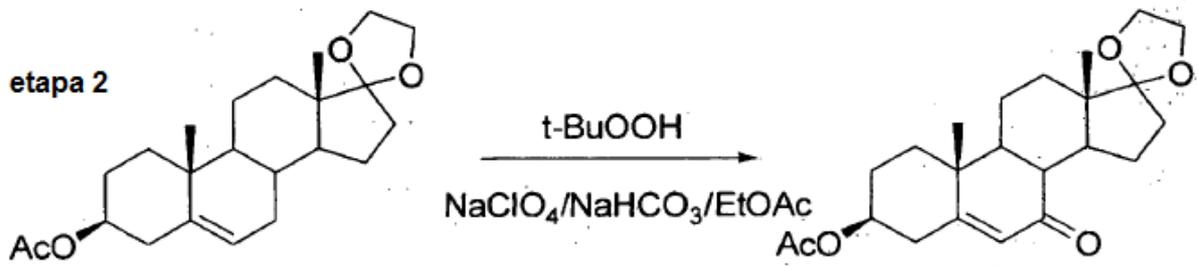
45 Ejemplo 5: Síntesis de 17 α -etnil-androst-5-eno-3 β ,7 β ,17 β -triol: se redujo 17 α -etnil-3 β -acetoxi-androst-5-en-7-ona-17 β -ol con NaBH₄ en THF/metanol en presencia de CeCl₃ a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 2 horas. El progreso de la reacción se verificó mediante HPLC. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de HCl diluido siendo separado el hidrógeno liberado bajo vacío ligero. Se añadió metil-terc-butil-éter (MTBE) y la mezcla de reacción se lavó dos veces con salmuera, desechando las fases acuosas. El grupo 3 β -acetoxi del producto en bruto se separó mediante la adición de KOH metanólico a la fase orgánica a aproximadamente 0 °C
50 durante aproximadamente 2 horas, siendo verificado el progreso de la reacción mediante HPLC. Después de completarse, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido acético, y se separó aproximadamente una mitad del volumen de la reacción mediante destilación a vacío a menos de 45 °C. Aproximadamente dos tercios del volumen original de la mezcla de reacción se añadió a isopropanol (IPA) y el volumen se redujo posteriormente hasta aproximadamente un cuarto del volumen original mediante destilación a vacío a menos de 45 °C. La mezcla residual
55 se enfrió a 0 °C y el 17 α -etnil-androst-5-eno-3 β ,7 β ,17 β -triol en bruto se recogió por filtración, se lavó con IPA frío y se secó con nitrógeno templado.

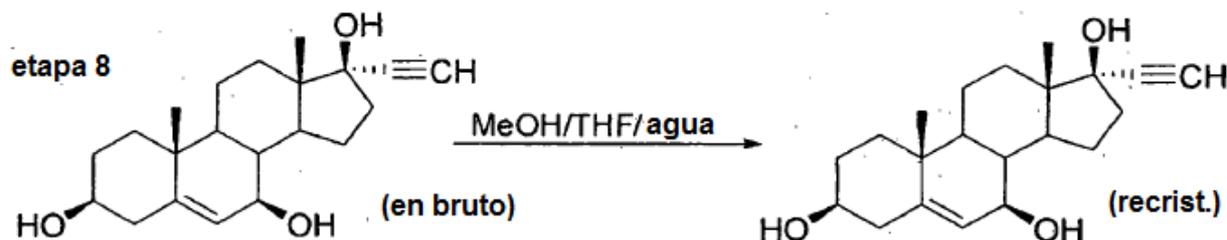
Ejemplo 6. Recrystalización de 17 α -etnil-androst-5-eno-3 β ,7 β ,17 β -triol del Procedimiento A. Se disolvió 17 α -etnil-androst-5-eno-3 β ,7 β ,17 β -triol en bruto del Ejemplo 5 en metanol/agua (~10/1) a reflujo. El metanol se separó

mediante destilación a vacío mientras se agitaba y se sustituyó con agua suficiente para mantener la suspensión del producto cristalizado. La suspensión se enfrió a aproximadamente 5 °C con agitación y el producto se recuperó por filtración. La torta de filtración se lavó con agua y se secó bajo vacío hasta menos de 0,5% de agua para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento aislado de aproximadamente 69%,

5 Esquema II: Procedimiento B, Vía 1







Ejemplo 7. Síntesis de 3β-acetoxi-androst-5-eno-17,17-etilenodioxi: en un reactor de 300 l se introdujeron 36 kg de ortoformiato de trietilo, 20 kg de 3β-acetoxi-5-androst-17-ona, 12,6 kg de etilenglicol y 400 g de ácido p-toluenosulfónico. La mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno hasta que la reacción se completó (aproximadamente 2-3 horas). Seguidamente la mezcla se enfrió a 60 °C y se añadieron 16 kg de etanol anhidro y 400 ml de piridina. La solución resultante se transfirió a un recipiente y se refrigeró durante 1 noche. Los sólidos que se formaron se filtraron y se lavaron con 80 kg de etanol al 50% y se secaron a 40-50 °C para proporcionar 18,5-21,0 kg (81,5-92,5%) del compuesto del título.

Ejemplo 8. Síntesis de 3β-acetoxi-androst-5-en-7-ona-17,17-etilenodioxi: en un reactor de 500 l se introdujeron 200 kg de acetato de etilo y 25 kg de 3β-acetoxi-androst-5-en-17,17-etilenodioxi. La mezcla se agitó durante 30 minutos mientras se añadieron 55 kg de peróxido de t-butilo al 70% y 9 kg de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción seguidamente se enfrió a 0 °C y se añadieron 116 kg de perclorato de sodio al 13% (acuoso) durante 10 horas de forma que la temperatura de reacción mantuviera por debajo de 5 °C y el pH entre 7,5-8,5. Después de que se completó la reacción, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (35 kg x2). La fase orgánica combinada se combinó con una solución de 33 kg de sulfito de sodio en 167 kg de agua y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 3 horas. La fase orgánica se lavó con 50 kg de salmuera y se concentró hasta 55-60 kg tras lo cual se añadieron 50 kg de metanol. Después de refrigerar durante 1 noche, se formó un sólido blanco que se filtró y se lavó con 10 kg de metanol y se secó a 40-50 °C para producir 7,1-7,8 kg (27,4-30,1%) del compuesto del título.

Ejemplo 9. Síntesis de 3β-acetoxi-androst-5-eno-17,17-etilenodioxi-7β-ol: en un reactor de 500 l se introdujeron 48 kg de THF, 10 kg de 3β-acetoxi-androst-5-en-7-ona-17,17-etilenodioxi y una solución de 9,6 kg de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ en 95 kg de metanol. Esta mezcla se enfrió a 0 °C tras lo cual se añadieron 2,0 kg de NaBH_4 en tandas durante 3 horas con el fin de mantener la temperatura por debajo de 5 °C. Después de agitar durante 30 minutos más, se añadieron lentamente 28 kg de acetona con el fin de mantener la temperatura por debajo de 5 °C, mientras se continuaba la agitación durante otros 30 minutos. A la mezcla se añadieron 240 kg de agua con agitación continuada durante 1 hora. Los disolventes orgánicos se separaron bajo vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (100 kg + 50 kg). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera. Seguidamente el disolvente se separó para proporcionar 8,6-8,9 kg (85,1-88,1%) del compuesto del título.

Ejemplo 10. Síntesis de 3β-acetoxi-androst-5-en-17-ona-7β-ol: en un reactor de 500 l se introdujeron 315 kg de acetona y 18 kg de 3β-acetoxi-androst-5-en-17,17-etilenodioxi-7β-ol. La mezcla se enfrió a 5 °C y se añadieron lentamente 2,34 kg de ácido p-toluenosulfónico para mantener la temperatura por debajo de 10 °C. después de agitar la mezcla a 8-15 °C durante 36-48 horas, se añadieron 3,0 kg de bicarbonato de sodio con agitación continuada durante 1 hora. Se separó acetona bajo vacío y al residuo se añadieron 100 kg de agua. La mezcla se colocó en un refrigerador durante 1 noche para proporcionar un precipitado blanco que se filtró para proporcionar 33 kg (húmedos) del compuesto del título.

Ejemplo 11. Síntesis de androst-5-en-17-ona-3β,7β-diol. En un reactor de 500 l se introdujeron 230 kg de metanol, 33 kg (húmedos) de 3β-acetoxi-7β-hidroxi-5-androst-17-ona, 108 kg de agua y 15 kg de Na_2CO_3 . La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Se separó metanol bajo vacío tras lo cual se añadieron 250 kg de agua al residuo. La mezcla se puso en un refrigerador durante 1 noche para proporcionar un precipitado. Los sólidos se recogieron por filtración, seguidamente se lavaron con agua y se secaron a 40-50 °C para producir 9,5-10,5 kg (67,9-75,0%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

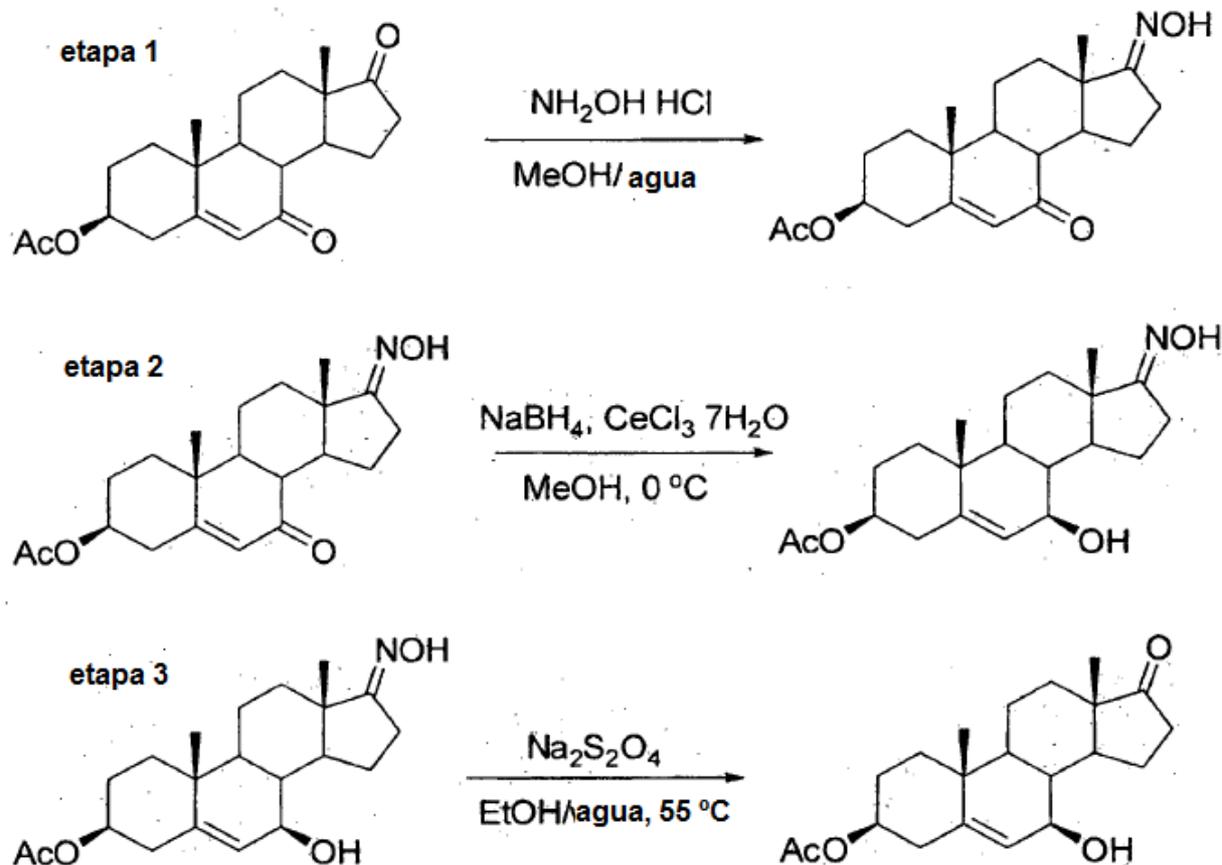
Ejemplo 12. Purificación de androst-5-en-17-ona-3β,7β-diol. En un reactor de 500 l se introdujeron 20 kg de 3β,7β-dihidroxiandrost-5-en-17-ona en bruto y 200 kg de metanol y se calentó hasta que se disolvió todo el sólido. La solución se filtró en caliente y después de que el filtrado se enfrió se formó un sólido cristalino. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con una pequeña cantidad de metanol y se secaron a 40-50 °C. Seguidamente el sólido se llevó a reflujo en 50 kg de acetato de etilo durante 20 minutos. Después de enfriar el sólido se filtró y se secó a 40-50 °C bajo vacío para proporcionar 15,2 kg (76%) de compuesto del título purificado.

Ejemplo 13. Síntesis de 3 β ,7 β -bis(trimetilsiloxi)-5-androsten-17-ona: Una mezcla de 14,87 kg de androst-5-en-17-ona-3 β ,7 β -diol, 23,8 kg de HMDS y 0,7 kg de catalizador de sacarina en 100 l de acetonitrilo se llevó a reflujo durante 8 horas con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno. El amoníaco liberado se purgó bajo vacío ligero. El volumen de la reacción se redujo seguidamente por destilación hasta recoger 30 l de destilado (requiere aproximadamente 2 h). El volumen de la reacción se redujo a adicionalmente hasta la mitad del volumen original de la reacción por destilación bajo presión reducida (700 mm de Hg), lo que requiera aproximadamente 2 h de calentamiento a 50 °C. La solución espesa uniforme resultante se enfrió a 5 °C (requiere aproximadamente 3 h) con adición de acetonitrilo adicional para mantener un volumen de mezcla mínimo y se mantuvo a esa temperatura durante 1 h. El producto precipitado se recogió por filtración y se secó a 45-50 °C bajo vacío (29 mm de Hg) hasta pérdida en secado (LOD) de no más de 1% (requiere 20 h) para proporcionar 16 kg (81%) del compuesto del título (pureza de 95%).

Ejemplo 14. Síntesis de 17 α -etnil-5-androsteno-3 β ,7 β ,17 β -triol: A 11,2 kg de TMS-acetileno en 56,5 l de tetrahidrofurano (THF) a -27 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron 8,51 l de n-BuLi 10 M. El n-butil-litio se añadió muy lentamente para mantener una temperatura de -7 a -27 °C (requiere aproximadamente 2 h) y la reacción resultante se agitó 10 minutos a aproximadamente 0 °C para producir TMS-acetilido de litio. A la solución de TMS-acetilido de litio se añadió una solución de 25,41 kg de 3 β ,7 β -bis(trimetilsiloxi)-5-androsten-17-ona en 95,3 l de THF filtrado a través de un filtro de 25 μ m mientras se permitía que la temperatura de la reacción se elevara hasta 20-25 °C. Después de que se completó la adición, la temperatura de la reacción se aumentó hasta 40-45 °C. Para inactivar el contenido del reactor, se añadieron 31,8 l de metanol durante un periodo de aproximadamente 1 h seguido de 3,81 kg de KOH en 18,4 l de agua, proporcionando una temperatura final del reactor de 50 °C. El acetileno liberado se purga bajo vacío ligero. El contenido del reactor se concentró seguidamente por destilación a 80 °C durante 1 h y seguidamente bajo vacío (175 mm de Hg) a aproximadamente 70 °C (con una temperatura inicial de 25 °C para evitar las sacudidas) hasta la mitad del volumen original del recipiente. El residuo se enfrió a aproximadamente 10 °C y se añadieron 35,0 kg de agua desionizada, seguido de 16,4 kg de HCl 12 N mientras se mantenía una temperatura del recipiente de aproximadamente 10 °C y proporcionando un pH final de 1. Se añadieron 26,0 kg adicionales de agua desionizada y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 5 °C durante 1 h. La suspensión resultante se filtró y se lavó con una mezcla 75/25 de metanol/agua (16,9 l de metanol, 5,6 l de agua). Los sólidos recogidos se secaron bajo vacío (28 en Hg) a 45 °C durante 12 h para una pérdida en secado de no más de 0,5%, para proporcionar 9,6 kg del compuesto del título (rendimiento de 83%).

Ejemplo 15. Recristalización de 17 α -etnil-5-androsteno-3 β ,7 β ,17 β -triol: Se disolvieron 9,6 kg de 17 α -etnil-5-androsteno-3 β ,7 β ,17 β -triol en bruto preparado en el ejemplo 14 en metanol/agua 50/50 a reflujo (4,2 kg de metanol y 5,4 kg de agua). A la solución se añadieron 33,4 kg de metanol seguido de 37,6 kg de THF. La mezcla se calentó a reflujo y se continuó agitando hasta que todos los sólidos se disolvieron, tras lo cual se añadieron 99,8 kg de agua desionizada mientras se mantenía una temperatura del reactor de 60-75 °C. La mezcla se enfrió a 0-5 °C durante un periodo de 2 h y se mantuvo a esa temperatura durante 1 h mientras se continuaba la agitación. Los sólidos se recuperaron por filtración, se lavaron con 9,6 kg de metanol/agua 50/50 frío y se secaron bajo vacío (28 en Hg) a 50 °C durante 8 h para proporcionar 8,2 kg de 17 α -etnil-5-androsteno-3 β ,7 β ,17 β -triol. Esta primera recristalización se usó para separar impurezas coloreadas residuales del producto inicial. Se realizó una segunda recristalización calentando el sólido de la primera recristalización en metanol:agua ~10:1 (145,8 kg de metanol y 18,2 kg de agua) a 80 °C hasta que todos los sólidos se disolvieron. La solución a 55-60 °C se filtró a través de un filtro de 25 μ m para separar impurezas en forma de partículas, tras lo cual se añadieron 2,5 kg de metanol a 55-60 °C (usado para aclarar el reactor). Se realizó una destilación a vacío a 125 mm de Hg a 70 °C hasta que se recogió de 0,9 a 1,2 veces el volumen de metanol que fue añadido en forma de un destilado con adición de agua en la medida necesaria para permitir la agitación (aproximadamente 120-160 kg de agua añadida). El volumen de reacción final fue de 200-225 l. La mezcla del reactor se enfrió a 0-5 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 1 h. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtración se aclaró con 10 kg de agua desionizada y se secó bajo vacío (28 en Hg) a 50 °C durante 12 h hasta un contenido de agua residual de menos de 0,5%. Este procedimiento de aislamiento se usó para reducir el contenido de THF en el producto final. La producción fue de 8,0 kg de compuesto del título recristalizado (rendimiento de 83%).

Esquema II: Procedimiento B, Vía 2



- 5 Ejemplo 16. Síntesis de 3β-acetoxi-androst-5-en-7-on-17-oxima: Se disolvió 3β-acetoxi-androst-5-en-7,17-diona (45 g, 130 mmol) en 800 ml de metanol, 200 ml de diclorometano y 14,5 g de Et₃N (144 mmol). A la solución a TA se añadió una solución de 10 g de hidrocloreto de hidroxilamina disuelto en 200 ml de metanol. Después de agitar durante una noche, se añadieron 200 ml de agua seguido de la separación de los componentes orgánicos volátiles por evaporación bajo presión reducida. Al residuo resultante se añadió 1 l adicional de agua para proporcionar un sólido blanco que se filtró y se lavó bien con agua. Se obtuvieron 45 g de oxima del título en bruto con una pureza de 95% mediante ¹H-RMN, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 Ejemplo 17. Síntesis de 3β-acetoxi-androst-5-en-17oxima-7β-ol: A una solución de 44 g de 3β-acetoxi-androst-5-en-7-0n-17-oxima (100% en moles) en 800 ml de metanol y 200 ml de tetrahidrofurano se añadieron 50 g de heptahidrato de cloruro de cerio (110% en moles) en 20 ml de metanol. La mezcla resultante se agitó hasta que todos los sólidos se disolvieron completamente. A la solución enfriada a aproximadamente -5 °C se añadieron 7 g de borohidruro de sodio durante 30 minutos. Después de agitar 1,5 h adicionales a -5 °C, la mezcla de reacción se inactivó con acetona (100 ml) y seguidamente se dejó calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción inactivada se concentró bajo vacío para separar los componentes orgánicos volátiles. Al residuo se añadieron 800 ml de agua seguido de extracción con acetato de etilo (3x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y seguidamente se concentraron para proporcionar 42 g del compuesto del título en forma de una espuma blanca, que se usó en la
- 15 siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20 Ejemplo 18. 3β-acetoxi-androst-5-en-17ona-7β-ol: A una solución de 42 g de 3β-acetoxi-androst-5-en-17oxima-7β-ol (100% en moles) en 200 ml de etanol se añadieron 100 ml de agua seguido de 80 g (400% en moles) de ditionito de sodio. La reacción se calentó a 55 °C y se agitó 16 h. Después de enfriar, la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con 100 ml de agua y el sólido resultante se recogió por filtración y se volvió a disolver en 1 l de diclorometano. A la solución en DCM se añadió 1 g de carbono activado. Después de agitar durante 1 noche la mezcla se filtró y el filtrado resultante se lavó con agua, se secó y se concentró para proporcionar 25 g de producto en bruto. Una recrystalización en acetato de etilo proporcionó 22 g del compuesto del título.
- 25

Ejemplo 19. Ensayo de unión a receptor de estrógenos: Un sistema de ejemplo adecuado es un estuche de ensayo

de receptor de estrógenos fabricado por la empresa PanVera para ER β , que contiene ligando de receptor β de estrógenos recombinante, FLUORMONE® ES2 (ES2), un ligando de estrógenos fluorescentemente marcado, y tampón apropiado. El sistema se usó en un ensayo de competición de polarización por fluorescencia en el que el que un artículo de ensayo, como una preparación de Compuesto 1 o un testigo positivo, desplaza ES2 de su sitio de unión. Cuando está unido a ER β , el ES2 se viene abajo lentamente y tiene un elevado valor de polarización por fluorescencia. El ES2 no unido se viene abajo rápidamente y exhibe un bajo valor de polarización por fluorescencia. El cambio en el valor de la polarización en presencia de compuesto del ensayo determina entonces la afinidad de unión relativa de ese compuesto del ensayo para ER β expresado mediante su IC₅₀ que es la concentración de compuesto de ensayo que da lugar a un desplazamiento medio máximo de la polarización. A partir de la IC₅₀, se calculó la K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff [*Biochem. Pharmacol.* 22: 3099-3108, (1973)]: $K_i = IC_{50} / (1 + D/K_d)$ en que D es la concentración de ES2 y K_d es la constante de disociación para la unión de ES2 a ER β (K_d = 4 ± 2 nM).

El ensayo de competición se realizó según el protocolo del fabricante (Lit. n° L0712, Rev. 10/03). Los reactivos de ensayo usados fueron baculovirus expresado, ER β humano de longitud completa 4,5 pmol/ μ l en bis-tris-propano 50 mM (pH= 9), KCl 400 mM, DTT 2 mM, EDTA 1 mM, glicerol al 10%, ES2 400 nM en metanol y tampón de selección de ES2 que consiste en fosfato de potasio 100 mM (pH= 7,4), 100 μ g/ml de BGG y NaN₃ al 0,02%. El complejo de ES2-ER β se formó con 20 μ l de ER β 20 nM (0,020 pmol/ μ l) y 20 μ l de ES2 2nM (0,002 pmol/ μ l). La solución testigo positiva (estrógenos) se preparó usando 20 μ l de una solución madre 1,0 mM en DMSO y 80 μ l de DMSO. En una primera dilución, se añaden 50 μ l de esta solución a 50 μ l de DMSO, seguido de diluciones en aumento de 2 veces, para proporcionar una curva de dilución de 14 puntos. En una segunda dilución a 4 μ l de cada solución en DMSO de la primera dilución se añaden 400 μ l de tampón de selección de ES2. A 20 μ l de compuesto del ensayo, diluido en serie de la manera descrita de forma inmediatamente anterior, en una placa de microtitulación de fondo liso negra de 384 pocillos, se añadieron 20 μ l del complejo de ES2-ER β (concentración de DMSO final de 0,5%) seguido de incubación en la oscuridad a 20-30 °C durante 1-4 h. El compuesto del ensayo se trató análogamente excepto en que la concentración de partida de 10 mM. Los valores de la polarización por fluorescencia se obtienen usando filtros de interferencia de 485 nm de excitación y 530 nm de emisión. El ensayo de unión para ER α se realizó como para ER β con la excepción de que se usó baculovirus expresado, 2,8 pmol/ μ l de ER α humano de longitud completa como reactivo con el complejo de ER α -ES2 formado a partir de 20 μ l de 30 nM (0,030 pmol/ μ l) y 20 μ l de ES2 2 nM (0,002 pmol/ μ l).

Ejemplo 20. Ensayos de unión a receptores de AR, GR y PR. El ensayo de competición de AR se realizó según el protocolo del fabricante (Lit. n° L0844, Rev. 05/02) de la manera descrita para ER β con las siguientes excepciones. Los reactivos usados fueron ligando de receptor de andrógenos de rata recombinante con dominio de unión etiquetado con His y GST [AR-LBD (His-GST)], 0,38 pmol/ μ l en tampón que contenía agentes estabilizadores de proteínas y glicerol (pH= 7,5), FUORMONE® AL Green 200 nM, que es un ligando de andrógenos fluorescentemente marcado, en Tris 20 mM, metanol al 90% y tampón de selección de AR que contiene agentes estabilizadores y glicerol (pH= 7,5) con 2 μ l de DTT 1 mM añadido por ml de tampón de selección (tampón de selección de AR 2 mM en DTT añadido) se usaron como reactivos. El complejo AL Green-AR se formó con 20 μ l de AR 50 nM (0,050 pmol/ μ l) y 20 μ l de AL Green 2 nM (0,002 pmol/ μ l). La K_i se calculó usando, para la constante de disociación para la unión del fluoróforo al receptor, K_d = 20 ± 10 nM.

El ensayo de competición de PR se realizó según el protocolo del fabricante (Lit. n° L0503, Rev. 06/03) de la manera descrita para ER β con las siguientes excepciones. Los reactivos usados fueron ligando de receptor de progesterona humano recombinante con dominio de unión etiquetado con GST [PR-LBD (GST)], 3,6 pmol/ μ l en Tris 50 mM (pH= 8,0), KCl 500 mM, urea 1 M, DTT 5 mM, EDTA 1 mM y glicerol al 50%, FLUORMONE® PL Green 400 nM, que es un ligando de progesterona fluorescentemente marcado, en Tris 20 mM, metanol al 90% (pH= 6,8) y tampón de selección de PR que contenía agentes estabilizadores de proteínas y glicerol (pH= 7,4) con 4 μ l de DTT 1 mM añadidos por ml de tampón de selección (tampón de selección de PR 4 mM en DTT añadido). El complejo de PL Green-PR se formó con μ l de PR 80 nM (0,080 pmol/ μ l) y 20 μ l de PL Green 4nM (0,004 pmol/ml). La K_i se calculó usando, para la constante de disociación para la unión del fluoróforo al receptor, K_d = 40 nM.

El ensayo de competición de GR se realizó según el protocolo del fabricante (Lit. n° L0304, Rev. 12/01) de la manera descrita para ER β con las siguientes excepciones. Los reactivos usados fueron receptor de glucocorticoide humano de longitud completa recombinante, 0,240 pmol/ μ l en tampón de fosfato 10 mM (pH= 7,4), Na₂MoO₄ 200 mM, EDTA 0,1 mM, DTT 5 mM y glicerol al 10%, FUORMONE® GS1 200 nM, que es un ligando de glucocorticoide fluorescentemente marcado, en metanol al 75%, y tampón de selección de GR que contenía fosfato de potasio 100 mM (pH= 7,4), Na₂MoO₄ 200 mM, EDTA 1 mM, DMSO al 20% con 5 μ l de DTT 1 mM por ml de tampón de selección añadido (tampón de selección de GR 5 mM en DTT añadido), péptido estabilizador de GR 1 mM, que es un péptido relacionado co-activador [véase Chang, C.Y. *Mol. Cell Biol.* 19: 8226-36 (1999)] en tampón de fosfato 10 mM (pH= 7,4) y DTT 1 M en agua se usaron como reactivos. A 2,5 ml del tampón de selección de GR se añaden 2,5 ml de solución de péptido estabilizador de GR y 125 μ l de DTT 1 M para formar el complejo de receptor de péptido-glucocorticoide estabilizador de GR. El orden de adición a la placa de microtitulación fue 20 μ l de compuesto del ensayo en DMSO al 1%, 10 μ l de GR 16 nM (0,016 pmol/ μ l) y finalmente 10 μ l GS1 4 nM, seguido de incubación en la oscuridad a 20-30 °C durante 4 h (el tiempo total del experimento no debe sobrepasar las 7 h). K_i se calculó

usando, para la constante de disociación para la unión del fluoróforo al receptor, $K_d = 0,3 \pm 0,1$ nM.

Ejemplo 21. Formación del perfil de impurezas de las preparaciones de 17 α -etnil-5-androsteno-3 β ,7 β ,17 β -triol (Compuesto 1).

- 5 Procedimiento A: Las condiciones de HPLC para la formación de perfiles de impurezas de las preparaciones de Compuesto 1 a partir del Procedimiento B se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1. Condiciones de HPLC para formación del perfil de impurezas de preparaciones de Compuesto 1 a partir del Procedimiento A

Columna	Waters XTERA® RP18, 3,5 μ m, 4,6 mm(ID) x 150 mm (l)			
Fase Móvil A	Agua desionizada al 100% (desgasificada)			
Fase Móvil B	Acetonitrilo al 100% (desgasificado)			
Temperatura de la Columna	30 °C			
Longitud de onda de detección	210 nm			
Fase Móvil (inicial)	Fase móvil A 90%; Fase móvil B 10%			
Caudal (inicial)	10 ml/min			
Programa de gradiente de bombeo	Tiempo (min)	% A	% B	Caudal
	0,00	90,0	10,0	1,00
	40,0	20,0	80,0	1,00
	43,00	20,0	80,0	1,00
	43,01	90,0	10,0	1,00
	50,00 (final)	90,0	10,0	1,00
Volumen de inyección	10 μ l			
Tiempo del experimento	50 minutos			

Tabla 2. Impurezas en la preparación de ejemplo de Compuesto 1 preparado según el Procedimiento A, Vía 1, antes de la recristalización

10

Compuesto	RRT*	Área del pico %
Desconocido	0,63	0,59
Androst-5-en-17-ona-3 β ,7 β -diol	0,87	0,12
17 α -etnil-androst-5-eno-3 β ,7 β ,17 β -triol (Compuesto 1)	1,00	96,58
17 α -etnil-androst-5-eno-3 β ,7 α ,17 β -triol	1,04	0,99
17 α -etenil-androst-5-eno-3 β ,7 β ,17 β -triol	1,09	0,93
17 α -etnil-androst-5-en-7-ona-3 β ,17 β -diol	1,16	0,06
Desconocido	1,47	0,04
Desconocido	1,60	0,06
17 α -etnil-androst-5-eno-3 β ,17 β -diol	1,75	0,63

*RRT-tiempo de retención relativo (aproximado) referido al Compuesto 1 (es decir, RRT de Compuesto 1 arbitrariamente ajustado a 1,00)

Tabla 3. Impurezas identificadas en la preparación de ejemplo de Compuesto 1 preparado según el Procedimiento A, Vía 1, después de la recristalización

5

Compuesto	RRT*	Área del pico %
Desconocido	0,55	0,13
Androst-5-eno-3 β ,7 β ,17 β -triol	0,87	0,06
17 α -etnil-androst-5-eno-3 β ,7 β ,17 β -triol (Compuesto 1)	1,00	97,67
17 α -etnil-androst-5-eno-3 β ,7 α ,17 β -triol	1,05	0,72
17 α -etenil-androst-5-eno-3 β ,7 β ,17 β -triol	1,09	0,65
17 α -etnil-androst-5-en-7-ona-3 β ,17 β -triol	1,16	0,05
Desconocido	1,60	0,05
17 α -etnil-3 β -acetoxi-androst-5-eno-17 β -diol	1,72	0,05**
17 α -etnil-androst-5-eno-3 β ,17 β -diol	1,75	0,61**

*RRT-Tiempo de retención relativo (aproximado) referido al Compuesto 1 (es decir, RRT de Compuesto 1 arbitrariamente ajustado a 1,00)

** Impurezas con capacidad de unión determinada a receptores de estrógenos (directamente o bien a partir del producto derivado después la hidrólisis del éster)

10 Procedimiento B: Las condiciones de HPLC para la formación de perfiles de impurezas de preparaciones de Compuesto 1 a partir del Procedimiento B son iguales a las de la Tabla 1.

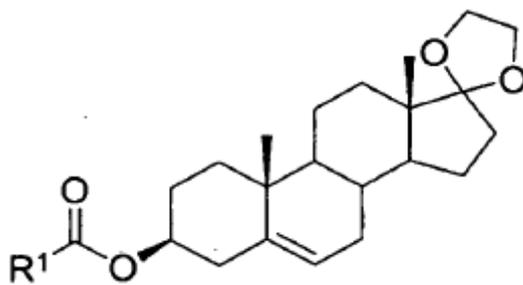
Tabla 4. Impurezas identificadas en la preparación de ejemplo de Compuesto 1 preparado según el Procedimiento B, Vía 1, antes de la recristalización

Compuesto	RRT*	Área del pico %
androst-5-en-17-ona-3 β ,7 β -diol	0,94	0,80
17 α -etnil-androst-5-eno-3 β ,7 β ,17 β -triol (Compuesto 1)	1,00	98,30
17 α -etnil-androst-5-eno-3 β ,7 α ,17 β -triol	1,02	0,26
17 α -etnil-androst-5-en-7-ona-3 β ,17 β -diol	1,06	0,08
3 β -acetoxi-androst-5-en-17-ona-7 β -ol	1,24	0,10
DHEA	1,27	0,03
3 β -acetoxi-androst-5-en-17-ona	1,46	0,09
3 β -acetoxi-17-etilenodioxo-androst-5-eno	1,50	0,12
3 β ,7 β -bis-(trimetilsililoxi)-androst-5-en-17-ona	1,68	0,21

15 *RRT-Tiempo de retención relativo (aproximado) referido al Compuesto 1 (es decir, RRT de Compuesto 1 arbitrariamente ajustado a 1,00).

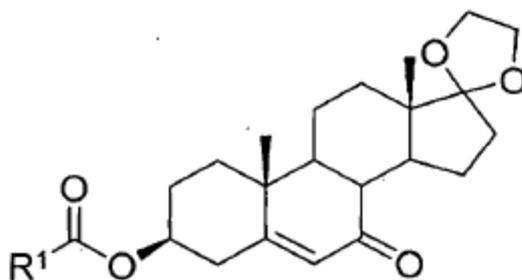
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un 17 α -alquinil-androst-5-eno-3 β ,7 β ,17 β -triol esencialmente exento de productos secundarios de esteroides que carece de un sustituyente de oxígeno en la posición 7, que comprende las etapas de
- 5 (a) poner en contacto una 3 β -hidroxi-androst-5-eno-17-ona adecuadamente protegida con un agente oxidante para introducir directamente el grupo funcional =O (cetona) en la posición 7;
- (b) poner en contacto un androst-5-en-7,17-diona-3 β -ol adecuadamente protegido con un agente reductor para convertir el grupo funcional =O (cetona) en la posición 7 en hidroxilo predominantemente en la configuración β ; y
- 10 (c) poner en contacto un anión alquinilo opcionalmente protegido con androst-5-en-17-ona-3 β ,7 β -diol adecuadamente protegido para introducir un sustituyente alquinilo en la posición 17 predominante en la configuración α mediante la adición del anión alquinilo al grupo funcional =O (cetona) en la posición 17.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el 17 α -alquinil-androst-5-eno-3 β ,7 β ,17 β -triol es 17 α -etilil-androst-5-eno-3 β ,7 β ,17 β -triol.
3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la 3 β -hidroxi-androst-5-eno-17-ona adecuadamente protegida
- 15 tiene la estructura

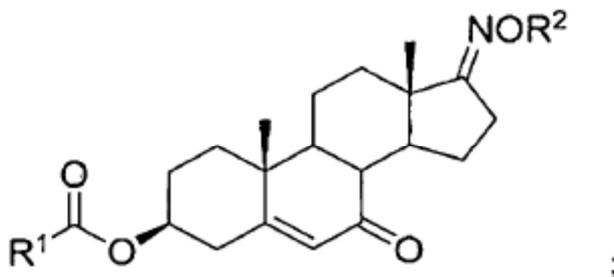


en la que R¹ es -H, alquilo saturado C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₃₋₆, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

4. El procedimiento de la reivindicación 1, en que el androst-5-en-7,17-diona-3 β -ol adecuadamente protegido tiene la estructura
- 20



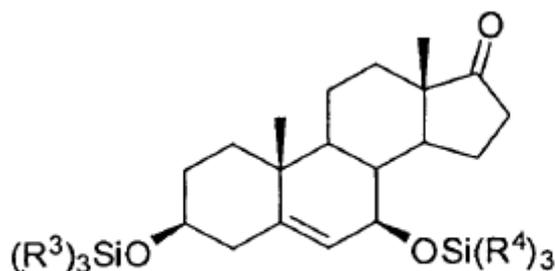
5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el androst-5-en-7,17-diona-3 β -ol adecuadamente protegido tiene la estructura



en la que R^1 es -H, alquilo saturado C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalqueno C_{3-6} , arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido y R^2 es -H, alquilo saturado C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalqueno C_{3-6} o arilo.

5 6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que R^1 es alquilo saturado C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalqueno C_{3-6} o fenilo.

7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el androst-5-en-17-ona-3 β ,7 β -diol adecuadamente protegido tiene la estructura



10 en la que cada R^3 y cada R^4 son independiente alquilo saturado C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalqueno C_{3-6} , o arilo.

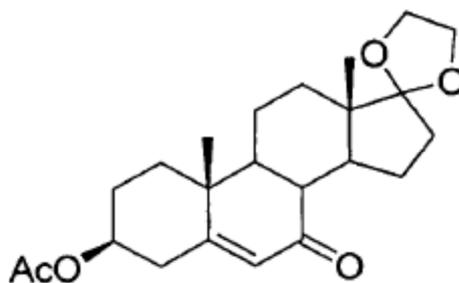
8. El procedimiento de la reivindicación 7, en que el anión alquino tiene la estructura de $M-C\equiv C-Si(R^5)_3$ en la que R^5 es independientemente alquilo saturado C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalqueno C_{3-6} o arilo y M es un metal del grupo I, grupo II o de transición.

9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que M es Li, Mg o Zn.

15 10. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son $-CH_3$.

11. Un procedimiento para la preparación de 17 α -etnil-androst-5-eno-3 β ,7 β ,17 β -triol esencialmente exento de 17 α -etnil-androst-5-eno-3 β ,17 β -diol, que comprende las etapas de

(a) poner en contacto androst-5-en-7,17-diona-3 β -ol adecuadamente protegido que tiene la estructura



20 con un agente reductor para convertir el grupo funcional =O (cetona) en la posición 7 en hidroxilo predominantemente en la configuración β ;

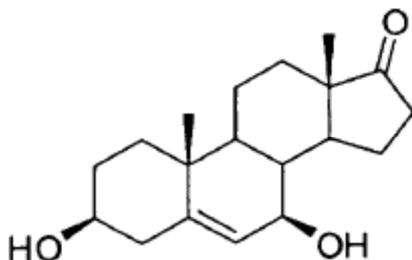
(b) convertir el funcional cetal en la posición 17 en el producto de la etapa (a) en el grupo funcional =O (cetona); y

(c) convertir el grupo acetoxi en la posición 3 en 3 β -hidroxilo, o

(b') convertir el grupo acetoxi en la posición 3 en el producto de la etapa (a) en 3 β -hidroxilo; y

25 (c') convertir el grupo cetal en la posición 17 en el grupo funcional =O (cetona); y

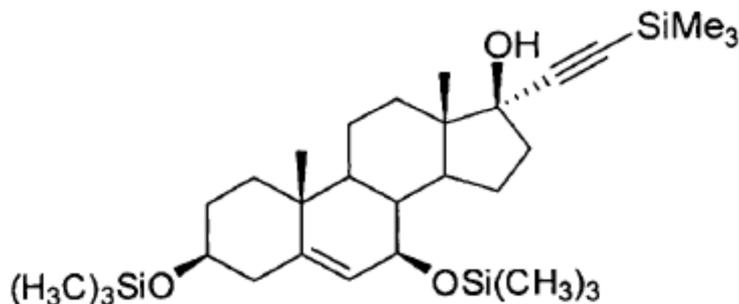
(d) convertir los grupos hidroxilos en las posiciones 3 β y 7 β en el producto de las etapas (b) y (c) o las etapas (b') y (c') que tiene la estructura



en grupos $\text{Me}_3\text{SiO}-$; y

- 5 (e) poner en contacto el producto de la etapa (d) con trimetilsilil-acetilido de litio para introducir un sustituyente etinilo en la posición 17 predominantemente en la configuración α mediante la adición del acetilido al grupo funcional $=\text{O}$ (cetona) en la posición 17;

(f) poner en contacto el producto de reacción de la etapa (e) que tiene la estructura

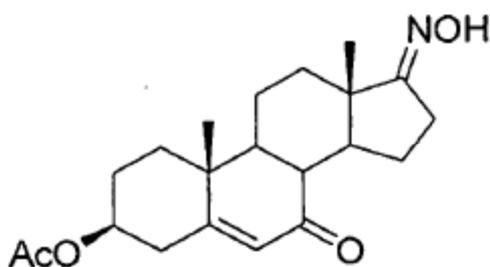


con un ácido acuoso para sustituir $-\text{SiMe}_3$ con $-\text{H}$,

- 10 con lo que se obtiene el 17 α -etinil-androst-5-eno-3 β ,7 β ,17 β -triol esencialmente exento de 17 α -etinil-androst-5-eno-3 β ,17 β -diol.

12. Un procedimiento para la preparación de 17 α -etinil-androst-5-eno-3 β ,7 β ,17 β -triol esencialmente exento de 17 α -etinil-androst-5-eno-3 β ,17 β -diol, que comprende las etapas de

(a) poner en contacto una androst-5-en-7,17-diona adecuadamente protegida que tiene la estructura



- 15 con un agente reductor para convertir el grupo funcional $=\text{O}$ (cetona) en la posición 7 en hidroxilo predominantemente en la configuración β ;

(b) convertir la oxima en la posición 17 en el producto de reacción de la etapa (a) en el grupo funcional $=\text{O}$ (cetona);

(c) convertir el grupo aciloxi en el producto de reacción de la etapa (b) en 3 β -hidroxilo;

(d) convertir los grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 7 en el producto de la etapa (c) en grupos $\text{Me}_3\text{SiO}-$; y

- 20 (e) poner en contacto el producto de reacción de la etapa (d) con trimetilsilil-acetilido de litio para introducir un sustituyente etinilo en la posición 17 predominantemente en la configuración α mediante la adición del acetilido al grupo funcional $=\text{O}$ (cetona) en la posición 17,

con lo que se obtiene 17 α -etinil-androst-5-eno-3 β ,7 β ,17 β -triol esencialmente exento de 17 α -etinil-androst-5-eno-

3 β ,17 β -diol.

13. Procedimiento de la reivindicación 1, 11 ó 12, que comprende la etapa adicional de purificar el producto de 17 α -alquinil-androst-5-eno-3 β ,7 β ,17 β -triol mediante recristalización.

5 14. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que el producto de 17 α -alquinil-androst-5-eno-3 β ,7 β ,17 β -triol es purificado mediante recristalización en metanol-agua.

15. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el 17 α -alquinil-androst-5-eno-3 β ,7 β ,17 β -triol es 17 α -etnil-androst-5-eno-3 β ,7 β ,17 β -triol.