

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 477**

21 Número de solicitud: 201890028

51 Int. Cl.:

C07J 75/00 (2006.01)

C07D 311/78 (2006.01)

C07C 45/29 (2006.01)

C07C 49/643 (2006.01)

C07C 49/733 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

28.10.2016

30 Prioridad:

30.10.2015 IT 102015000067307

43 Fecha de publicación de la solicitud:

30.05.2018

71 Solicitantes:

INDUSTRIALE CHIMICA S.R.L. (100.0%)
Via Abbondio Sangiorgio, 12
20145 Milán IT

72 Inventor/es:

LENNA , Roberto y
DI BRISCO, Roberto

74 Agente/Representante:

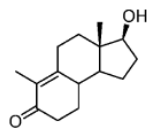
RUO , Alessandro

54 Título: **Procedimiento para la preparación de la 17 β -hidroxi-des-A-androst-9,10-en-5-ona**

57 Resumen:

Procedimiento para la preparación de la 17 β -hidroxi-des-A-androst-9,10-en-5-ona.

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la síntesis de la 17 β -hidroxi-des-A-androst-9,10-en-5-ona, el compuesto con la siguiente fórmula (1):



(1)

que se puede usar como intermedio en la síntesis de las retroprogesteronas.

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de la 17 β -hidroxi-des-A-androst-9,10-en-5-ona

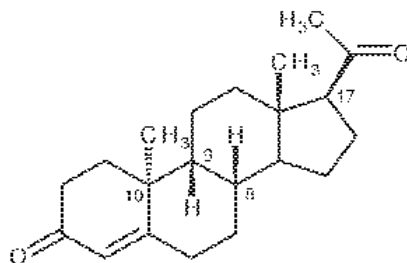
5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de los procedimientos para la síntesis de principios activos para uso farmacéutico y, en particular, a un procedimiento para la preparación a escala industrial de la 17 β -hidroxi-des-A-androst-9,10-en-5-ona, un
10 intermedio útil para la síntesis de las retroprogesteronas.

Técnica Anterior

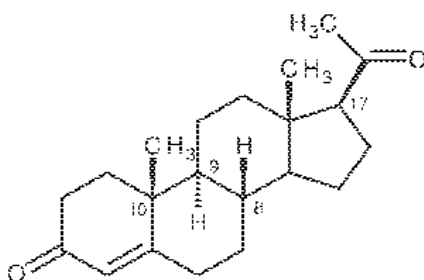
Las retroprogesteronas son una clase de esteroides con actividad hormonal
15 usadas en la terapia y el tratamiento de disfunciones del aparato genital femenino y en la gestación.

El compuesto precursor de la familia es la retroprogesterona, un compuesto que tiene una estructura esteroide de 4 anillos del tipo mostrado en la siguiente figura:



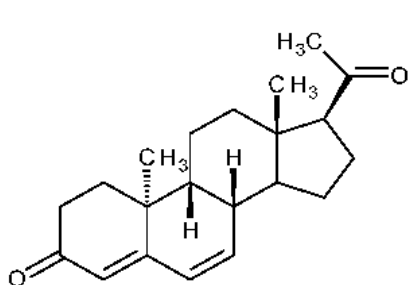
Retroprogesterona

20 en la que la orientación espacial de los átomos de hidrógeno en las posiciones 8 y 9 es beta mientras que la del metilo en la posición 10 es alfa; esta estructura se diferencia de la de la progesterona, que tiene la configuración denominada "natural" mostrada en la siguiente figura, en la orientación opuesta del átomo de hidrógeno en la posición 9 (alfa) y la del metilo en la posición 10 (beta).

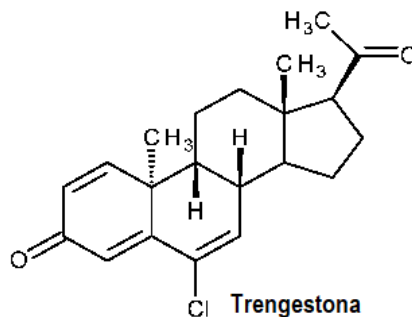


Progesterona

Retroprogesteronas útiles en el campo terapéutico son, por ejemplo, la didrogesterona y la trengestona, que tiene las siguientes fórmulas estructurales:



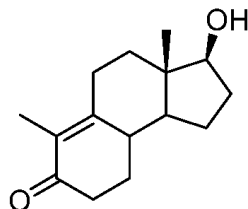
Didrogesterona



Trengestona

- 5 La didrogesterona ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de diversas afecciones asociadas a una deficiencia de progesterona, incluyendo infertilidad debida a una insuficiencia del cuerpo lúteo, aborto (amenaza de aborto o aborto recurrente), trastornos menstruales, síndrome premenstrual y endometriosis, mientras que la trengestona se ha empleado para el tratamiento de trastornos relacionados con el ciclo
- 10 menstrual.

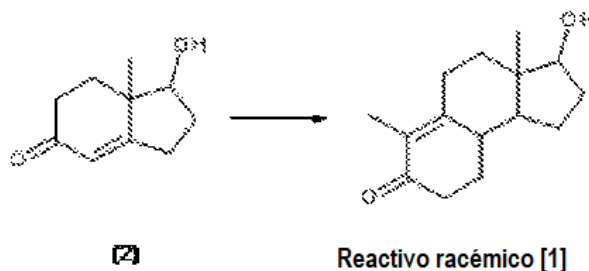
Un intermedio útil en la síntesis de retroprogesteronas es el compuesto con la siguiente fórmula (1), cuyo nombre químico es 17β-hidroxi-des-A-androst-9,10-en-5-ona:



(1)

- 15 descrito en *J. Org. Chem*, 32, 3008 (1967); el uso del compuesto como precursor de la síntesis de retroprogesteronas fue notificado en *J. Org. Chem*, 33 (9), 1968.

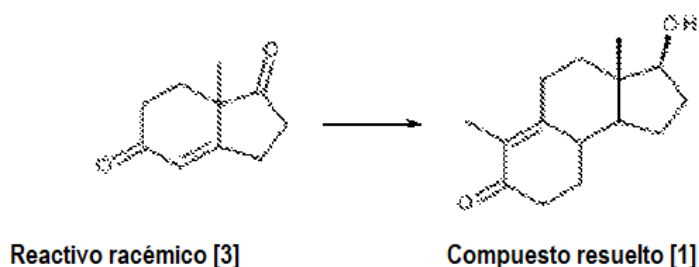
El compuesto (1) se puede sintetizar de acuerdo con las fórmulas dadas en *J. Org. Chem*, 32, 3008 (1967) partiendo de un intermedio bicíclico (2) con una serie de reacciones químicas que llevan a una mezcla racémica del compuesto (1):



5 Tal mezcla racémica no se puede usar como tal para la preparación de retroprogesteronas ya que es una mezcla de los dos antípodos ópticos.

En el citado artículo, los autores notificaron también que el compuesto (1) se había obtenido previamente en la forma "ópticamente activa" mediante degradación química de acetato de testosterona. Este método solamente tiene valor científico, ya que permite obtener el producto ópticamente puro por primera vez pero no se puede
10 aplicar a la producción industrial de esteroides: de hecho, el acetato de testosterona (estructura de 4 anillos) se debe sintetizar y el primer anillo (estructura de 3 anillos) se debe degradar y reconstruir después.

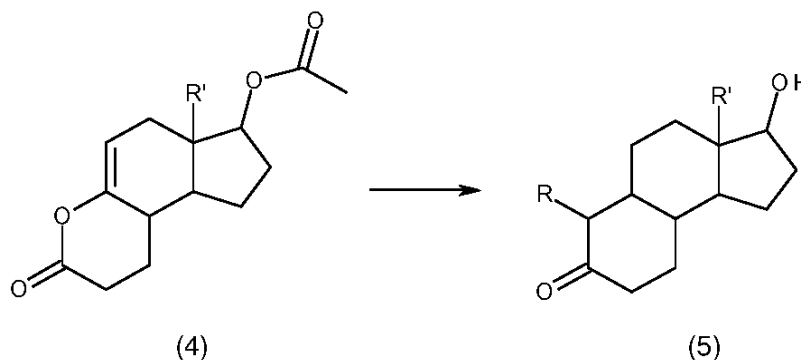
La preparación del compuesto de fórmula (1) en su forma ópticamente activa se describe en *Tetrahedron* vol. 24, págs. 2039-2046, 1968; de acuerdo con el método descrito, partiendo del intermedio racémico (3) y resolviendo los antípodos ópticos a lo largo de la síntesis con sales de brucina, se obtiene el compuesto (1) en forma ópticamente pura:



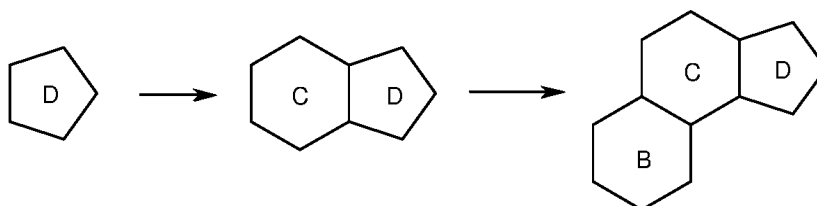
20 Aunque esta síntesis se puede aplicar para la preparación de retroprogesteronas, tiene el inconveniente de que parte de un reactivo racémico; la resolución de un racemato, incluso en el caso ideal de un rendimiento de separación cuantitativa, lleva a un máximo del 50 % de rendimiento.

En *J MED CHEM* 1985, 28, 1796-1803, esquema (1), se preparan los

compuestos de estructura general (5) a fin de estudiarlos y verificar su potencial actividad farmacológica. De acuerdo con las enseñanzas del artículo, estos compuestos se pueden preparar partiendo del precursor (4):



- 5 A su vez, los compuestos de fórmula general (4) se pueden preparar, tal como se describe en el documento US 3413314, mediante síntesis total de acuerdo con el esquema:



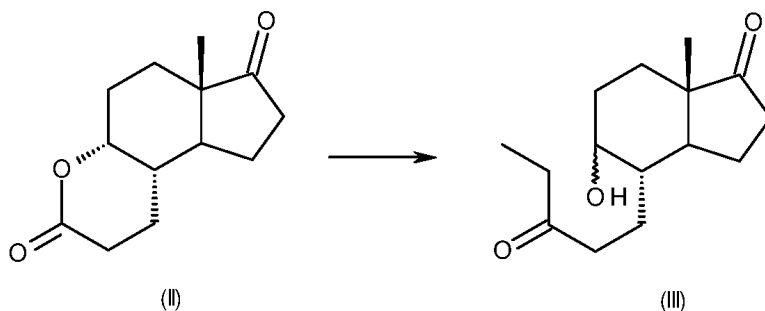
- 10 Esta ruta de síntesis, sin embargo, presenta también el problema de que una de las etapas (US 3413314, columna 2, etapa d) consiste en la separación de los antípodas ópticos mediante salificación con una amina quiral, con la pérdida consiguiente de al menos la mitad del material de partida.

- El objeto de la presente invención es proporcionar una ruta de síntesis mejorada para la preparación de la 17β-hidroxi-des-A-androst-9,10-en-5-ona, en particular más sencilla que la de los procedimientos de la técnica anterior y que se puede aplicar industrialmente.
- 15

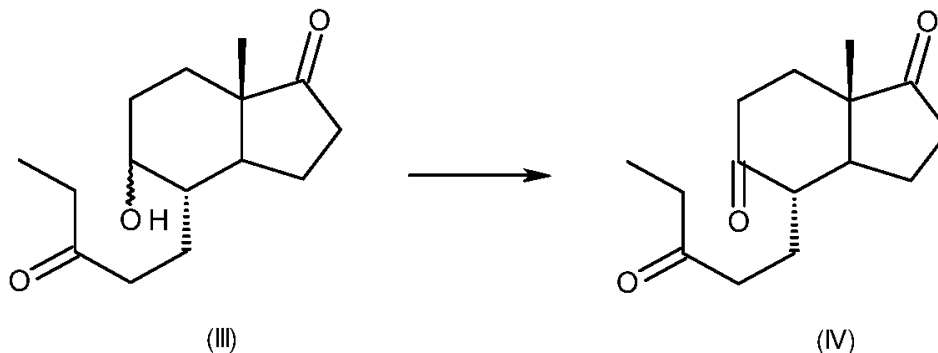
Sumario de la invención

- 20 Este y otros objetos se consiguen mediante la presente invención que, en un primer aspecto de la misma, se refiere a un procedimiento para la síntesis de la 17β-hidroxi-des-A-androst-9,10-en-5-ona, compuesto (1), que comprende las siguientes etapas:

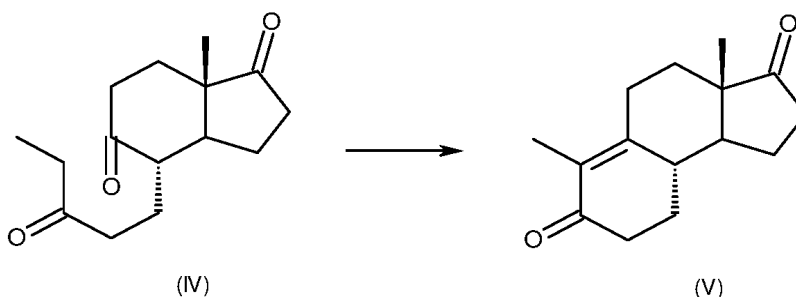
- 5 a) reacción del compuesto (4aR,6aS,9aS,9bS)-decahidro-6a-metil-ciclopenta[f][1]benzopiran-3,7-diona, compuesto (II), con bromuro de etilmagnesio o cloruro de etilmagnesio para dar la mezcla de isómeros (4S,5R,7aS)-5-hidroxi-7a-metil-4-(3-oxopentil)octahidro-1H-inden-1-ona y (4S,5S,7aS)-5-hidroxi-7a-metil-4-(3-oxopentil)octahidro-1H-inden-1-ona, mezcla de intermedios (III):



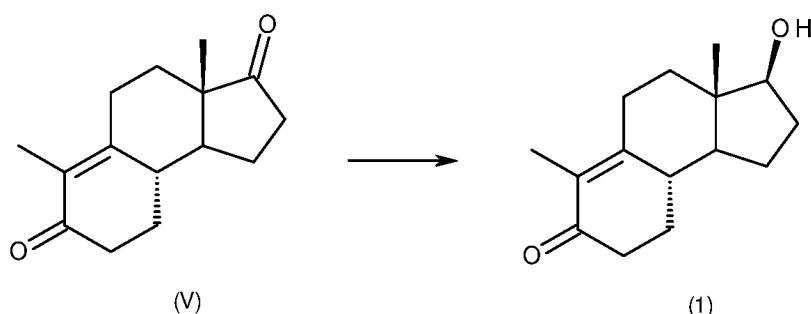
- b) oxidación de la mezcla de intermedios (III) para dar la (4S,7aS)-7a-metil-4-(3-oxopentil)hexahidro-1H-inden-1,5(4H)-diona, intermedio (IV):



- 10 c) ciclación del intermedio (IV) para dar la des-A-androst-9,10-en-5,17-diona, intermedio (V):



- 15 d) reducción del intermedio (V) para dar la 17β-hidroxi-des-A-androst-9,10-en-5-ona (1):



Un objeto adicional de la presente invención es la mezcla de intermedios (III), producto de reacción de la etapa a) del procedimiento.

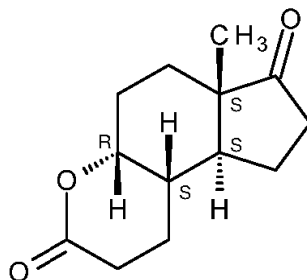
5 Breve descripción de las figuras

- La Fig. 1 muestra el espectro de RMN ^1H de la mezcla de intermedios (III);
- La Fig. 2 muestra el patrón de difracción de XRD del compuesto (1) obtenido de acuerdo con la invención.

10 Descripción detallada de la invención

En la presente descripción y en las reivindicaciones, en el caso de una discrepancia entre el nombre de un compuesto y la fórmula estructural dada al mismo, esta última deberá ser considerada la correcta.

El material de partida del procedimiento de la invención es el compuesto (II), la (4aR,6aS,9aS,9bS)-decahidro-6a-metil-ciclo-penta[f][1]benzopiran-3,7-diona], conocido también como sitolactona, nombre que se adoptará en adelante en la descripción; la estructura del compuesto, completa con toda la información estereoquímica relevante, se muestra a continuación:



La sitolactona es un producto disponible en el mercado obtenido mediante degradación microbológica de fitoesteroides que son un producto residual procedente del procesamiento de la soja.

La reacción de la etapa a) se lleva a cabo en un disolvente seleccionado entre etil éter, isopropil éter, tetrahidrofurano, o metiletrahidrofurano, bien puros o bien mezclados entre sí, que opera en atmósfera inerte a una temperatura de entre -50 °C y 0 °C. Preferentemente, se lleva a cabo en tetrahidrofurano a una temperatura de entre

5 -45 °C y -20 °C, en una corriente leve de nitrógeno.

La sitolactona se hace reaccionar con un reactivo organometálico (reactivo de Grignard) en el que la parte orgánica es el radical etilo, seleccionado entre cloruro de etilmagnesio y bromuro de etilmagnesio en solución. Preferentemente, se usa bromuro de etilmagnesio en tetrahidrofurano, añadiendo esta solución en porciones a la mezcla

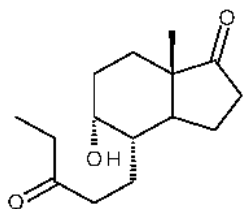
10 de reacción.

La cantidad de reactivo que se ha de añadir y el tiempo de reacción se definen mediante los controles de reacción que muestran el progreso de la misma, por ejemplo controles por TLC o HPLC; la mezcla de intermedios (III) es adecuada para la reacción posterior cuando el residuo de sitolactona es $\leq 5\%$ de la cantidad de partida. La

15 relación molar entre el reactivo organometálico y la sitolactona es de entre 1 y 2, preferentemente de entre 1,05 y 1,25.

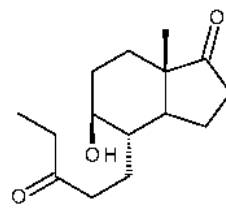
El tiempo de reacción entre el reactivo organometálico y la sitolactona es generalmente de entre 30 minutos y 2 horas, preferentemente de entre 40 y 90 minutos.

20 La mezcla de intermedios (III) está formada por los dos isómeros (4S,5R,7aS)-5-hidroxi-7a-metil-4-(3-oxopentil)octahidro-1H-inden-1-ona y (4S,5S,7aS)-5-hidroxi-7a-metil-4-(3-oxopentil)octahidro-1H-inden-1-ona, que llevan el grupo OH en la posición 5 de la molécula en las dos posibles orientaciones, tal como se muestra a continuación en el presente documento:



(4S,5R,7aS)-5-hidroxi-7a-metil-4-(3-oxopentil)
octahidro-1H-inden-1-ona

25



(4S,5S,7aS)-5-hidroxi-7a-metil-4-(3-oxopentil)
octahidro-1H-inden-1-ona

Esta mezcla se puede usar como tal sin necesidad de separar los dos componentes.

De modo sorprendente, en las condiciones de reacción, el carbonilo en la posición 7 de la sitolactona reacciona solamente en un grado ínfimo con el reactivo

30 organometálico, haciendo que esta protección no sea necesaria.

La reacción de la etapa b) se lleva a cabo en un disolvente seleccionado entre etil éter, isopropil éter, tetrahidrofurano, metiletrahidrofurano, acetona, metil isobutil cetona, tolueno, heptano puro o mezcla de isómeros, ciclohexano, dimetilacetamida, dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno, dimetilsulfóxido y agua, bien puros o bien mezclados entre sí.

Como oxidante se puede usar ácido tricloroisocianúrico (TCCA) en presencia de una base orgánica tal como piridina o trietilamina; compuestos de cromo (VI) en presencia de bases tales como piridina, 3,5-dimetilpirazol o trietilamina, o ácidos tales como ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido acético o ácido clorhídrico; el radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, conocido comúnmente como TEMPO, o un derivado del mismo tal como el radical 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, el radical 4-metoxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo y el radical 4-(benzoiloxi)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo en presencia de una solución acuosa básica y un co-oxidante tal como oxígeno o hipoclorito de sodio o de calcio; hipocloritos como oxidantes principales tales como hipoclorito de sodio, hipoclorito de calcio o hipoclorito de tetrabutilamonio; oxígeno gaseoso o mezclas oxígeno-nitrógeno en presencia de sales de cobre (I) tales como CuCl; peroximonosulfato de potasio KHSO₅, comercializado con el nombre de Oxone[®] (marca registrada por E.I. du Pont de Nemours and Company); cloro gaseoso disuelto en un disolvente halogenado, tal como cloroformo o tetracloruro de carbono; isopropilato de aluminio en presencia de un compuesto de carbonilo tal como ciclohexanona, benzaldehído, benzofenona o acetona; dimetilsulfóxido y un activador tal como cloruro de oxalilo, anhídrido benzoico, anhídrido trifluoroacético, P₂O₅ y el complejo SO₃-piridina en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina; compuestos de yodo hipervalentes tales como ácido yodobenzoico, conocido también con el acrónimo IBX, peryodinano de Dess-Martin, conocido también con el acrónimo DMP, o IBX estabilizado con ácido benzoico y ácido isoftálico, conocido también con el acrónimo SIBX.

Preferentemente, se lleva a cabo empleando ácido tricloroisocianúrico (TCCA) como oxidante en acetona a una temperatura de entre 5 y 40 °C en presencia de agua y piridina.

El oxidante se añade en porciones a la solución de reacción; la cantidad de reactivo y el tiempo de reacción se definen mediante los controles de reacción que muestran el progreso de la misma. La calidad del intermedio (IV) es adecuada para la reacción posterior cuando el residuo de la mezcla de intermedios (III) sin reaccionar ≤ 5 % de la cantidad de partida.

En el caso preferente de usar TCCA, los moles requeridos de este reactivo con respecto a los moles de intermedio (III) que se va a oxidar están en el intervalo entre 0,5 y 5, preferentemente entre 0,5 y 1,5; el tiempo de reacción, tras la adición del TCCA, es de entre 30 minutos y 3 h, preferentemente de entre 45 minutos y 1,5 h.

- 5 La reacción de ciclación de la etapa c) se puede efectuar tanto sobre el intermedio (IV), que se puede obtener directamente de la reacción previa, como sobre el producto aislado.

La reacción se lleva a cabo en un disolvente seleccionado entre etil éter, isopropil éter, tetrahidrofurano, metiletrahidrofurano, tolueno, ciclohexano, n-heptano, 10 mezcla de isómeros de heptano, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético, acetonitrilo, cloruro de metileno, agua, bien puros o bien mezclados entre sí, que operan en presencia de catalizadores básicos tales como NaOCH_3 , KOCH_3 , KOH , NaOH , Na_2CO_3 , K_2CO_3 o NaNH_2 , o catalizadores ácidos tales como HClO_4 , H_2SO_4 o HCl .

- 15 La temperatura de reacción es de entre 0 y 40 °C, preferentemente de entre 10 y 30 °C.

La reacción se lleva a cabo preferentemente usando KOH como catalizador en solución alcohólica o hidroalcohólica, preferentemente metanol y agua. Preferentemente, se lleva a cabo directamente sobre la solución orgánica del 20 intermedio (IV) obtenida en la etapa previa, sin aislamiento.

La ciclación requiere un tiempo de entre 1 y 4 h, preferentemente de entre 1,5 y 3 h.

La calidad del intermedio (V) es adecuada para la reacción posterior cuando el residuo de intermedio (IV) sin reaccionar es $\leq 5\%$ de la cantidad de partida.

- 25 La reducción de la etapa d) se lleva a cabo usando hidruros metálicos de sodio, litio o potasio, tales como borohidruro de sodio, borohidruro de potasio, o hidruro de litio y aluminio; es preferente el borohidruro de sodio.

La temperatura de reacción es de entre -10 y 40 °C, preferentemente de entre 10 y 20 °C.

- 30 La reacción se efectúa en un disolvente seleccionado entre alcoholes, en particular metanol, etanol, isopropanol o ciclohexanol; o alcoholes mezclados con disolventes tales como etil éter, isopropil éter, tetrahidrofurano, metiletrahidrofurano, cloruro de metileno, tolueno, ciclohexano, n-heptano, mezcla de isómeros de heptano, dimetilformamida o dimetilacetamida. El disolvente preferente es el metanol.

- 35 El hidruro se añade en porciones a la solución de reacción; la cantidad de

reactivo y el tiempo de reacción se definen mediante los controles de reacción que muestran el progreso de la misma.

Los moles de borohidruro de sodio usados con respecto a los moles de intermedio (IV) están en el intervalo de entre 0,3 y 1,5, preferentemente de entre 0,35 y 0,9; el tiempo de reacción es de entre 1 y 5 h, preferentemente de entre 2 y 3,5 h.

La calidad del compuesto (1) se considera aceptable cuando el residuo de intermedio (V) sin reaccionar es ≤ 5 % de la cantidad de partida.

La invención se describirá a continuación mediante los siguientes ejemplos, proporcionados con fines ilustrativos no limitantes.

Los reactivos usados en los ejemplos están normalmente disponibles en el mercado y se usan sin necesidad de una purificación para incrementar la pureza de los mismos.

MÉTODOS Y CONDICIONES EXPERIMENTALES

15

RMN:

Espectrómetro de RMN JEOL 400 YH (400 MHz);

Tubos de RMN Aldrich® ColorSpec®;

Software JEOL Delta v5.1.1;

20

Espectros registrados en cloroformo deuterado Sigma-Aldrich: Cloroformo-d, D 99,8 % atómico, que contiene un 0,1 % (v/v) de tetrametilsilano (TMS) como patrón interno; y cloroformo-d, "100%", D 99,96 % atómico, que contiene un 0,03 % (v/v) de TMS.

MS

25

Sistema HPLC-masas AB Sciex API 2000 LC/MS/MS;

Muestras inyectadas directamente y químicamente ionizadas (CI) con ácido fórmico.

DSC

Instrumento Perkin Elmer mod. Diamond;

30

Cápsulas y tapas de aluminio estándar Perkin Elmer, código 02190041;

Velocidad de barrido: 10 °C/min;

Intervalo de temperaturas: de 20 °C a 200 °C.

IR

Espectrómetro Thermo Scientific Nicolet 6700;

35

Espectros de FT-IR registrados en KBr (sólido) y reflectancia difusa iTR

inteligente (ATR);

Bromuro de potasio Sigma-Aldrich Código 221864 (para análisis IR).

HPLC

Sistema cromatográfico Agilent modelo 1200

5 Detector UV MODELO 1260 DAD VL y Detector láser 1290 Infinity ELSD

TLC

MERCK: Gel de sílice TLC 60 F₂₅₄ Placas de aluminio 20 x 20 cm, código 1.0554.0001.

HPTLC

10 MERCK: Gel de sílice HPTLC 60 F₂₅₄ con zona de concentración 10 x 2,5 cm, código 1.13727.0001.

TLC-RP

MERCK: Gel de sílice TLC 60 RP-18 F₂₅₄S, código 1.15685.0001.

Detectores TLC

15 Solución ácida de fosfomolibdato de cerio;

Preparación: Se agitan 25 g de hidrato de ácido fosfomolibdico (Aldrich P7390), 10 g de hidrato de sulfato de cerio (IV) (Aldrich 31606) y 600 ml de agua hasta su disolución con 60 ml de ácido sulfúrico del 95-98 % (Aldrich 258105); esto se lleva a un volumen final de 1000 ml con agua; la placa se impregna después con la solución, y se calienta posteriormente hasta que se tiñe de azul.

20

Luz UV a 254 y 366 nm.

XRD

Bruker D₂Phaser;

Fuente de rayos X, tubo de cobre con $\lambda = 1,54184 \text{ [Å]}$ alimentada con 30 kV y

25 10 mA;

Velocidad de barrido: 0,02° 2 θ /segundo

Intervalo de barrido de 5° a 35° 2 θ ;

Tiempo de ensayo 1478 etapas en 1704 segundos;

Rotación 10° [1°/min];

30 Detector SSD160 (modo 1D) con PSD (detector sensible a la posición) apertura de 4,6°.

Se usan las siguientes abreviaturas en los ejemplos:

EtMgBr: bromuro de etilmagnesio;

MTBE: metil terc-butil éter;

35 TCCA: ácido tricloroisocianúrico;

THF: tetrahidrofurano;

R_f: factor de retardo en cromatografía de capa fina.

EJEMPLO 1

Este ejemplo se refiere a la etapa a) del procedimiento de la invención.

5 Se disponen 300 g de sitolactona con agitación con 3,6 l de THF en atmósfera inerte.

La solución se enfría a una temperatura de entre -40 y -30 °C (la sitolactona precipita parcialmente de nuevo) con agitación.

Se añaden 1,35 l de EtMgBr en THF (solución 1 M) durante 90 minutos y con
10 agitación, manteniendo la temperatura de reacción entre -40 < T < -30 °C (exotermia durante la adición).

Tras la adición, se continúa la agitación durante 20 minutos manteniendo la temperatura de reacción entre -40 < T < -30 °C.

El progreso se comprueba mediante HPTLC (eluyente 100 % acetato de
15 isopropilo) detectando todavía aproximadamente un 20 % de sitolactona y la formación de una mancha a un R_f mayor que el de la sitolactona y algunas manchas de intensidad apenas detectables.

Se añaden 300 ml adicionales de EtMgBr en THF (solución 1 M), manteniendo la temperatura de reacción entre -40 < T < -30 °C.

20 Tras la adición, se continúa la agitación durante 20 minutos manteniendo la temperatura de reacción entre -40 < T < -30 °C.

El progreso se comprueba mediante HPTLC (eluyente 100 % acetato de
isopropilo) detectando una cantidad residual de sitolactona inferior al 5 % con respecto a la cantidad de partida, el aumento de la intensidad de la mancha a un R_f mayor y la
25 persistencia de algunas manchas de intensidad apenas detectables.

La solución de reacción se vierte entonces lentamente y con agitación en 3,4 l de solución acuosa al 4 % de cloruro de amonio enfriada previamente a 0 < T < 5 °C. Las fases se separan.

La fase acuosa se extrae en primer lugar con MTBE (3 x 1,5 l), y después las
30 fases orgánicas combinadas se lavan con 1,5 l de solución acuosa de NaCl y se hacen anhidras con sulfato de sodio. Se filtra y el filtro se lava con 1 l de MTBE y se concentra a sequedad a P reducida, obteniendo de este modo 350,7 g de un residuo amarillo que se puede usar como tal en la etapa siguiente.

Se purifica 1 g del residuo con fines analíticos mediante cromatografía
35 instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con mezcla 1:1 de acetato de isopropilo -

isómeros de heptano, y se seca a presión reducida hasta peso constante (sólido incoloro de bajo punto de fusión).

RMN (CDCl_3): se confirma que la muestra es una mezcla 54:46 de los dos isómeros en el hidroxilo de la mezcla (III) (singlete ancho a 4,166 ppm y singlete ancho a 3,736 ppm).

El espectro completo de RMN ^1H se muestra en la Figura 1.

Espectro de masas (CI): $[\text{M}^++1] = 253$; $[\text{M}^++1] - \text{H}_2\text{O} = 235$; $[\text{M}^++1] - 2\text{H}_2\text{O} = 217$; $[\text{M}^++1] - 3\text{H}_2\text{O} = 199$.

FT-IR (ATR): 1735 cm^{-1} y 1702 cm^{-1} .

10 **EJEMPLO 2**

Este ejemplo se refiere a las etapas b) y c) del procedimiento de la invención.

Se disuelven 63,42 g de la mezcla de intermedios (III), obtenida tal como se ha descrito en el ejemplo previo, mediante agitación en 286 ml de acetona en atmósfera inerte.

15 Se añaden 120 ml de piridina y 2,95 ml de agua. La temperatura se ajusta a $20\text{ }^\circ\text{C}$.

En otro recipiente se prepara una solución con 29,24 g de TCCA con 95,3 ml de acetona y se vierte gota a gota lentamente sobre la solución de mezcla de intermedios (III) mientras se mantiene la temperatura a $< 25\text{ }^\circ\text{C}$.

20 Al final de la adición, se agita durante 1 h (formación de sólido ya durante la adición gota a gota) y exotermia leve; la temperatura se mantiene a $\leq 25\text{ }^\circ\text{C}$.

El progreso se comprueba mediante HPTLC (eluyente MTBE/heptano 8:2) detectando la desaparición completa del reactivo de partida, la formación de una mancha principal a un R_f menor que el de la mezcla (III) de partida y algunas manchas de intensidad apenas detectables.

25 La mezcla se enfría a $T = 0\text{ }^\circ\text{C}$ y se filtra, lavando el sólido sobre el filtro con 60 ml de acetona. La solución se mantiene a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h, el sólido precipitado se filtra de nuevo y se lava con 60 ml de acetona.

La fase orgánica se vierte gota a gota, mientras se mantiene la $T \leq 20\text{ }^\circ\text{C}$, en una solución acuosa preparada con 97,3 g de Na_2CO_3 , 117 g de Na_2SO_3 y 672 ml de agua.

30 La suspensión resultante se filtra y el sólido se lava sobre el filtro con 100 ml de acetona y se observa la presencia de dos fases.

Las fases se separan, la fase orgánica se concentra hasta un pequeño volumen y se deja aparte.

35 La fase acuosa se extrae con 482 ml de tolueno y la fase orgánica se añade

entonces a la fase orgánica apartada anteriormente (solución orgánica C).

En otro recipiente, se prepara una solución de 103,5 g de KOH, 92 ml de agua y 434 ml de metanol y se vierte gota a gota lentamente en la solución orgánica C obtenida previamente. La mezcla se agita manteniendo la $T < 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h y 40 minutos.

El progreso se comprueba mediante TLC-RP (eluyente acetona/agua 7:3) detectando la desaparición completa del intermedio (IV), y la formación de una mancha visible al UV (producto principal) y algunas manchas de intensidad apenas detectable.

10 Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con 380 ml de tolueno.

Las fases orgánicas se combinan y se lavan en primer lugar con 160 ml de una solución acuosa al 10 % de NaCl y después se concentran a presión reducida para dar 51,34 g de un producto oleoso que, con el tiempo, cristaliza espontáneamente a temperatura ambiente.

15 El residuo se recupera añadiendo una mezcla de 100 ml de heptano y 5 ml de MTBE, agitando durante 30 minutos y evaporando los disolventes a P reducida hasta sequedad.

El residuo sólido se recupera de nuevo añadiendo una mezcla de 100 ml de heptano y 5 ml de MTBE, agitando durante 30 minutos a temperatura ambiente.

20 El sólido se filtra después en un embudo Büchner y se lava con 20 ml de una mezcla heptano/MTBE 4:1 enfriada previamente a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. El producto se seca a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a P reducida para dar 39,4 g de un sólido amarillo (intermedio V).

Se obtienen 3,28 g de aceite naranja a partir de las aguas madre tras la eliminación del disolvente. El aceite se comprobó mediante TLC que muestra la presencia de producto y otras manchas.

25 Análisis:

RMN ^1H (CDCl_3): 1,03 ppm, singlete, 3H; 1,41-1,54 ppm, multiplete, 2H; 1,54-1,74 ppm, multiplete, 2H; 1,80-1,82 ppm, 3H, triplete, $J = 1,83\text{ Hz}$; 1,92-1,97 ppm, doblete de dobletes, 1H; 2,01-2,1 ppm, multiplete, 1H; 2,1-2,4 ppm, multiplete, 4H; 2,4-2,6 ppm, multiplete, 3H; 2,86-2,91 ppm, 1H, doblete de dobletes.

30 RMN ^{13}C (CDCl_3): 219,6 ppm, 198,65 ppm; 156,92 ppm; 130,89 ppm; 50,56 ppm; 47,08 ppm; 38,32 ppm; 36,89 ppm; 35,85 ppm; 30,61 ppm; 26,43 ppm; 21,98 ppm; 12,99 ppm; 11,21 ppm.

Espectro de masas (CI): $[\text{M}^+ + 1] = 233$.

35 FT-IR (KBr): 1735 cm^{-1} ; 1652 cm^{-1} ; 1604 cm^{-1} .

El espectro de DRX muestra la presencia de una fase cristalina (picos principales a valores de 11,178°, 11,435°, 14,501°, 16,332°, 18,671°, 19,579°, 21,553°, 28,738° del ángulo 2θ) y de un producto amorfo.

DSC: la transición comienza a 121 °C y es máxima a 124 °C.

5 **EJEMPLO 3**

Este ejemplo se refiere a la etapa b) del procedimiento de la invención.

Se repite el procedimiento del ejemplo previo hasta obtener la solución orgánica C que, en este caso se evapora (residuo líquido).

Se purifica una muestra con fines analíticos mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con mezcla 1:1 de acetato de isopropilo - isómeros de heptano, y se seca a presión reducida hasta peso constante (se obtiene un sólido amarillo, intermedio IV).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,04-1,08 ppm, 3H, doblete de tripletes, J = 7,8 Hz; 1,17 ppm, 3H, singlete; 1,6-1,86 ppm, 5H, multiplete; 1,96-2,12 ppm, 2H, multiplete; 2,18-2,28 ppm, 1H, multiplete; 2,38-2,72 ppm, 8H, multiplete.

RMN ¹³C (CDCl₃): 218,1 ppm, 211,54 ppm; 211,102 ppm; 49,59 ppm; 49,14 ppm; 47,59 ppm; 39,84 ppm; 37,54 ppm; 36,19 ppm; 35,99 ppm; 30,51 ppm; 22,36 ppm; 20,28 ppm; 13,62 ppm; 7,89 ppm.

Espectro de masas (CI): [M⁺+1] = 251.

20 FT-IR (ATR): 1730 cm⁻¹

EJEMPLO 4

Este ejemplo se refiere a la etapa b) del procedimiento de la invención.

Se disuelven 500 mg del intermedio (III) a 20 °C en 38 ml de acetona

Se añade 1 ml de reactivo de Jones con agitación durante 50 min manteniendo la temperatura de reacción entre 15 y 25 °C.

El reactivo de Jones se preparó con anticipación disolviendo 27 g de anhídrido crómico (Cr^{VI}O₃) en 100 ml de agua añadiendo 23 ml de ácido sulfúrico al 98 %.

Al final de la adición, la mezcla se agita durante 10 min, después se comprueba el final de la reacción mediante TLC (eluyente MTBE/n-heptano 8:2).

30 Se añaden 20 ml de MTBE y 40 ml de una solución acuosa de NaHCO₃ al 5 % a la mezcla de reacción.

El sólido se filtra y se lava con 10 ml de MTBE.

Las fases se separan y la fase orgánica se lava con 20 ml de una solución acuosa de NaHCO₃ al 5 % y con 20 ml de una solución acuosa saturada de NaCl.

35 La fase orgánica se concentra a P reducida para dar 370 mg del intermedio (IV).

EJEMPLO 5

Este ejemplo se refiere a la etapa b) del procedimiento de la invención.

Se disuelven 100 mg del intermedio (III) a 20 °C en 5 ml de diclorometano.

Se añaden en porciones 205 mg de peryodinano de Dess-Martin con agitación
5 durante 2,5 h manteniendo la temperatura de reacción entre 15 y 25 °C.

El final de la reacción (residuo de intermedio (III) inferior al 5 % con respecto a la cantidad de partida) se comprueba mediante TLC (eluyente MTBE/n-heptano 8:2).

La suspensión de reacción se filtra y el sólido se lava con 5 ml de diclorometano.

La fase orgánica se concentra a P reducida y se cromatografía sobre gel de
10 sílice (eluyente MTBE/n-heptano 8:2) para dar, tras la eliminación del disolvente, 60 mg de intermedio (IV).

EJEMPLO 6

Este ejemplo se refiere a la etapa d) del procedimiento de la invención.

Se disuelven 5 g de intermedio (V), obtenido tal como se describe en el ejemplo
15 2, con agitación en 50 ml de metanol a temperatura ambiente.

La solución se enfría a $T < 15\text{ °C}$ y, sin superar nunca esta temperatura, se añaden 204 mg de NaBH_4 con agitación en 4 porciones durante 20 minutos.

La mezcla se agita durante 30 minutos a $10 < T < 15\text{ °C}$ y después se comprueba el progreso mediante HPTLC (eluyente heptano/acetato de isopropilo 1:1)
20 detectando la formación de una mancha principal a un R_f menor que el del intermedio (V), la presencia del intermedio (V) y algunas manchas con intensidad apenas detectable.

La reacción se mantiene con agitación a $10 < T < 15\text{ °C}$, añadiendo 50, 20 y 10 mg de NaBH_4 , respectivamente, a intervalos de 30 minutos.

El progreso de la reacción se comprueba tras cada adición mediante HPTLC tal como se ha descrito anteriormente. La reacción, comprobada 30 minutos después de la última adición, se considera finalizada.
25

Se enfría hasta $0 < T < 5\text{ °C}$ y, mientras se agita, se añaden 100 ml de agua.

Se agita a $0 < T < 5\text{ °C}$ durante 1 h y el sólido precipitado se filtra en un embudo
30 Büchner.

Tras secar a P reducida hasta peso constante, se obtienen 4,2 g de compuesto (1) en forma de un sólido amarillo, que contiene menos de un 5 % de intermedio (V) sin reaccionar.

EJEMPLO 7

35 Este ejemplo se refiere a la etapa d) del procedimiento de la invención.

Se suspenden 294 g de intermedio (V), obtenido tal como se describe en el ejemplo 2, en 2,5 ml de metanol y se agita durante 30 min a temperatura ambiente (disolución incompleta).

La solución se enfría a $T < 15\text{ }^{\circ}\text{C}$ y, sin superar nunca esta temperatura, se
5 añade un total de 18 g de NaBH_4 en 10 porciones durante 160 minutos, comprobando el progreso de la reacción mediante HPTLC (eluyente heptano/acetato de isopropilo 1:1).

Al final de la adición, se enfría a $0 < T < 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y, mientras se agita, se añaden 5 l de agua.

10 Se agita a $0 < T < 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h y el sólido precipitado se filtra en un embudo Büchner lavándolo con agua (600 ml).

Tras secar a $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a P reducida hasta peso constante, se obtienen 241 g de compuesto (1) (sólido amarillo), que contiene menos de un 5 % de intermedio (V) sin reaccionar.

15 Una muestra del producto así obtenido se purifica con fines analíticos mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con la mezcla 60:40 de isómeros de heptano: acetato de isopropilo.

El producto se recuperó mediante evaporación del disolvente de elución y después se suspendió en MTBE a $0 < T < 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos.

20 Tras filtrar y secar ($T = 45\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P < 1\text{ atm}$) a peso constante, se obtiene un sólido blanco.

RMN ^1H (CDCl_3): 0,91 ppm, 3H, singlete; 1,11-1,72 ppm, 7H, multiplete; 1,79-1,80 ppm, 3H, triplete $J = 1,6\text{ Hz}$, $J = 2\text{ Hz}$; 1,9-2,05 ppm, 2H, multiplete; 2,08-2,2 ppm, 1H, multiplete; 2,2-2,37 ppm, 3H, multiplete; 2,45-2,54 ppm, 1H, doblete de tripletes;
25 2,79-2,84 ppm, 1H, doblete de dobletes; 3,68-3,72 ppm, 1H, triplete, $J = 8,8\text{ Hz}$.

RMN ^{13}C (CDCl_3): 199,16 ppm, 158,59 ppm; 130,10 ppm; 81,28 ppm; 50,48 ppm; 42,44 ppm; 39 ppm; 37,1 ppm; 35,7 ppm; 30,5 ppm; 27,04 ppm; 27 ppm; 23,5 ppm; 11,1 ppm; 10,3 ppm.

Espectro de masas (CI): $[\text{M}^+ + 1] = 235$.

30 FT-IR (KBr): 3451 cm^{-1} , 1647 cm^{-1} , 1604 cm^{-1}

El espectro de DRX muestra la presencia de una fase cristalina con picos característicos a valores de $11,482^{\circ}$, $16,958^{\circ}$, $17,899^{\circ}$, $18,483^{\circ}$, $19,401^{\circ}$ y $24,583^{\circ}$ del ángulo 2θ .

El patrón de difracción completo se muestra en la Figura 2.

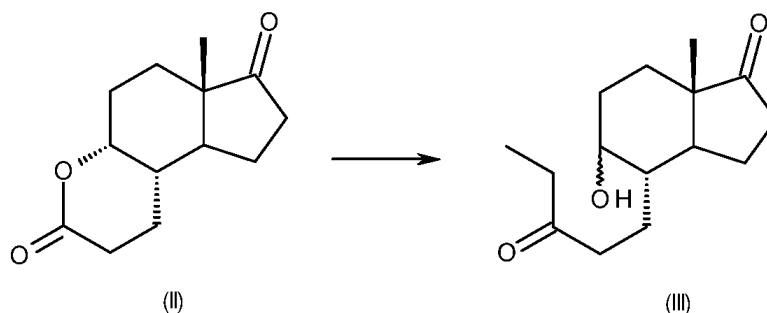
35 DSC: la transición comienza a $167,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, máximo a $169,5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -37,5^{\circ} (1 \% \text{ CH}_3\text{Cl}).$$

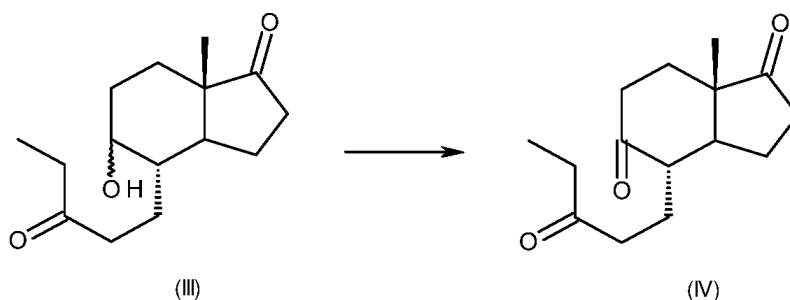
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de la 17 β -hidroxi-des-a-androst-9,10-en-5-ona, compuesto (1), **caracterizado por que** comprende las siguientes etapas:

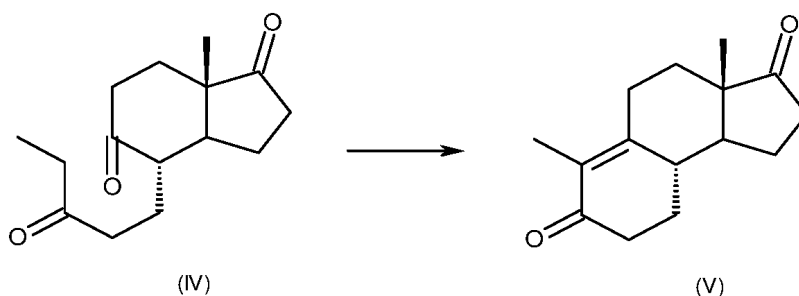
- 5 a) reacción del compuesto (4aR,6aS,9aS,9bS)-decahidro-6a-metil-ciclopenta[f][1]benzopiran-3,7-diona, compuesto (II), con bromuro de etilmagnesio o cloruro de etilmagnesio para dar la mezcla de isómeros (4S,5R,7aS)-5-hidroxi-7a-metil-4-(3-oxopentil)octahidro-1H-inden-1-ona y (4S,5S,7aS)-5-hidroxi-7a-metil-4-(3-oxopentil)octahidro-1H-inden-1-ona,
- 10 mezcla de intermedios (III):



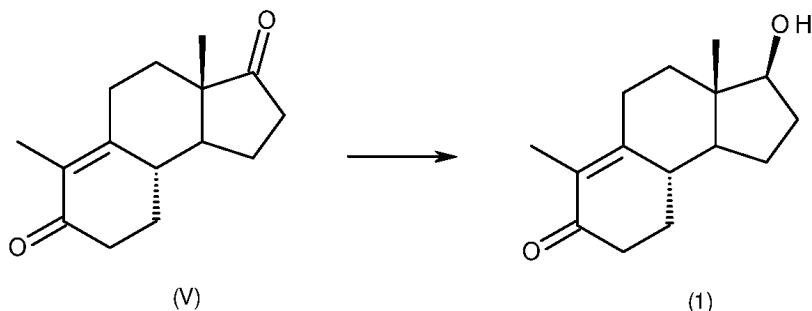
- b) oxidación de la mezcla de intermedios (III) para dar la (4S,7aS)-7a-metil-4-(3-oxopentil)hexahidro-1H-inden-1,5(4H)-diona, intermedio (IV):



- 15 c) ciclación del intermedio (IV) para dar la des-A-androst-9,10-en-5,17-diona, intermedio (V):



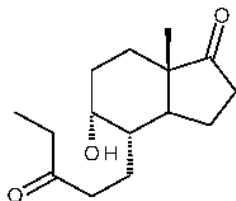
- d) reducción del intermedio (V) para dar la 17 β -hidroxi-des-A-androst-9,10-en-5-ona, compuesto (1):



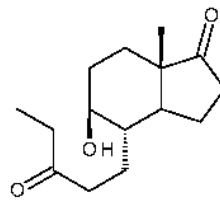
- 5 2. Procedimiento para la preparación de la 17 β -hidroxi-des-a-androst-9,10-en-5-ona, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la etapa a) se lleva a cabo en un disolvente seleccionado entre etil éter, isopropil éter, tetrahidrofurano, metiletrahidrofurano o mezclas de los mismos, en atmósfera inerte y a una temperatura de entre -50 °C y 0 °C.
- 10 3. Procedimiento para la preparación de la 17 β -hidroxi-des-a-androst-9,10-en-5-ona, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** en la etapa a) la relación molar entre el bromuro de etilmagnesio o el cloruro de etilmagnesio y el compuesto (II) es de entre 1 y 2.
- 15 4. Procedimiento para la preparación de la 17 β -hidroxi-des-a-androst-9,10-en-5-ona, de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado por que** dicha relación está comprendida entre 1,05 y 1,25.
- 20 5. Procedimiento para la preparación de la 17 β -hidroxi-des-a-androst-9,10-en-5-ona, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la etapa b) se lleva a cabo en un disolvente seleccionado entre etil éter, isopropil éter, tetrahidrofurano, metiletrahidrofurano, acetona, metil isobutil cetona, tolueno, heptano puro o mezcla de isómeros, ciclohexano, dimetilacetamida, 25 dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno, dimetilsulfóxido, agua y mezclas de los mismos.
6. Procedimiento para la preparación de la 17 β -hidroxi-des-a-androst-9,10-en-5-ona, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado**

- por que** en la etapa b) se emplea como oxidante: ácido tricloroisocianúrico (TCCA) en presencia de una base orgánica; compuestos de cromo (VI) en presencia de bases o ácidos; el radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo o un derivado del mismo en presencia de una solución acuosa básica y un co-oxidante seleccionado entre oxígeno e hipoclorito de sodio o hipoclorito de calcio; hipoclorito de sodio, hipoclorito de calcio o hipoclorito de tetrabutilamonio; oxígeno gaseoso o mezclas oxígeno-nitrógeno en presencia de sales de cobre (I); peroximonosulfato de potasio KHSO_5 ; cloro gaseoso disuelto en un disolvente halogenado; isopropilato de aluminio en presencia de un compuesto de carbonilo; dimetilsulfóxido y un activador seleccionado entre cloruro de oxalilo, anhídrido benzoico, anhídrido trifluoroacético, P_2O_5 y el complejo SO_3 -piridina en presencia de una base; un compuesto de yodo hipervalente seleccionado entre peryodinano de Dess-Martin, y ácido yodobenoico posiblemente estabilizado con ácido benzoico y ácido isoftálico.
- 5
- 10
- 15 7. Procedimiento para la preparación de la 17 β -hidroxi-des-a-androst-9,10-en-5-ona, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la etapa b) se lleva a cabo empleando de 0,5 a 5 moles de ácido tricloroisocianúrico (TCCA) en acetona por mol de mezcla de intermedios (III) a una temperatura de entre 5 y 40 °C.
- 20
- 25 8. Procedimiento para la preparación de la 17 β -hidroxi-des-a-androst-9,10-en-5-ona, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la etapa c) se lleva a cabo en un disolvente seleccionado entre etil éter, isopropil éter, tetrahidrofurano, metiletrahidrofurano, tolueno, ciclohexano, n-heptano, mezcla de isómeros de heptano, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético, acetonitrilo, cloruro de metileno, agua y mezclas de los mismos, en presencia de un catalizador ácido o básico, a una temperatura de entre 0 y 40 °C.
- 30 9. Procedimiento para la preparación de la 17 β -hidroxi-des-a-androst-9,10-en-5-ona, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la etapa d) se lleva a cabo con un hidruro metálico a una temperatura de entre -10 y 40 °C en un disolvente seleccionado entre alcoholes o una mezcla de un alcohol y un segundo disolvente seleccionado entre etil éter, isopropil éter, tetrahidrofurano, metiletrahidrofurano, cloruro de metileno, tolueno, ciclohexano, n-
- 35 heptano, mezcla de isómeros de heptano, dimetilformamida y dimetilacetamida.

10. Procedimiento para la preparación de la 17 β -hidroxi-des-a-androst-9,10-en-5-ona, **caracterizado por que** comprende la Mezcla (III) de los isómeros (4S,5R,7aS)-5-hidroxi-7a-metil-4-(3-oxopentil)octahidro-1H-inden-1-ona y (4S,5S,7aS)-5-hidroxi-7a-metil-4-(3-oxopentil)octahidro-1H-inden-1-ona:



(4S,5R,7aS)-5-hidroxi-7a-metil-4-(3-oxopentil)
octahidro-1H-inden-1-ona



(4S,5S,7aS)-5-hidroxi-7a-metil-4-(3-oxopentil)
octahidro-1H-inden-1-ona

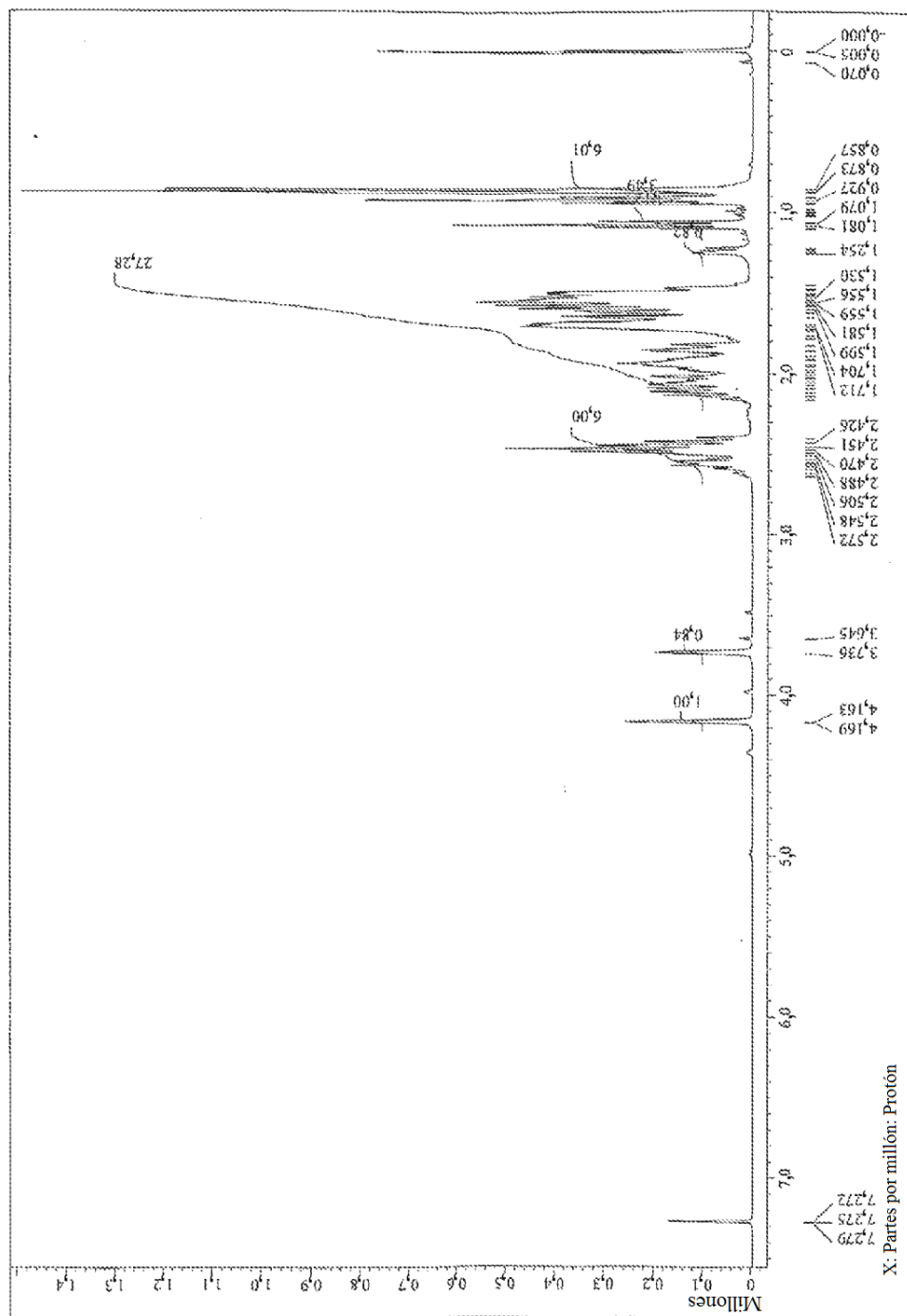


Fig. 1

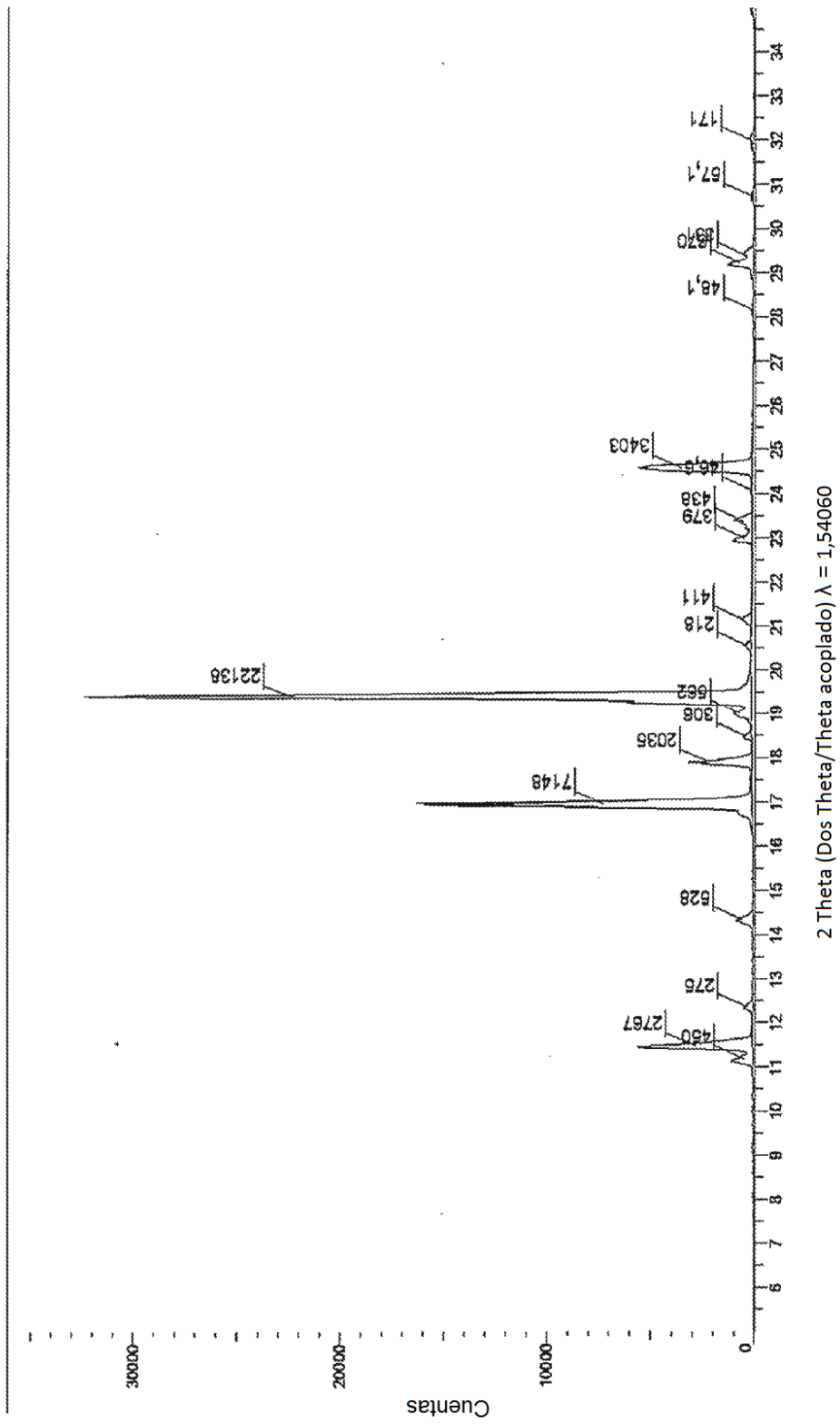


Fig. 2