



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 280 739**

51 Int. Cl.:  
**C07J 1/00** (2006.01)  
**C07J 21/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03716433 .2**  
86 Fecha de presentación : **21.03.2003**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1562974**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **17.08.2005**

54 Título: **Procedimiento para preparar 5-androstenos sustituidos en C-7.**

30 Prioridad: **07.11.2002 US 424488 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.09.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.09.2007**

73 Titular/es: **Pharmacia & Upjohn Company L.L.C.**  
**7000 Portage Road**  
**Kalamazoo, Michigan 49001, US**

72 Inventor/es: **Wuts, Peter, Gm**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 280 739 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

Procedimiento para preparar 5-androstenos sustituidos en C-7.

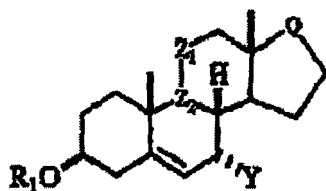
## 5 Antecedentes de la invención

Ciertos esteroides sustituidos en C-7, por ejemplo eplerenona, se conocen bien por su actividad antagonista de aldosterona y por tanto son útiles en el tratamiento y la prevención de enfermedades del sistema circulatorio. La eplerenona es el objeto de varias patentes y solicitudes, por ejemplo, las patentes de los EE.UU. números 4.559.332 y 5.981.744 y las publicaciones internacionales WO98/25948 y WO97/21720. Sin embargo, la llegada de nuevos y expandidos usos clínicos para la eplerenona crean una necesidad de procedimientos mejorados para la fabricación de éste y otros esteroides. Un obstáculo principal a la síntesis eficaz de eplerenona y compuestos esteroides relacionados es la introducción de un grupo carboxilo en C-7 o funcionalidad que puede transformarse en un grupo carboxilo.

Se sabe que los derivados alílicos, y en particular acetatos, benzoatos, pivalatos alílicos y similares, reaccionan con reactivos nucleófilos bajo la influencia de un ácido de Lewis en un procedimiento denominado "alilación" tal como se ha descrito. La reacción de alilación se ha aplicado a varios sustratos. Por ejemplo, se ha mostrado que los glicales proporcionan alilglucósidos, cianuros de glucosilo y azidas de glucósido con la alilación (Yadav, J.S., *et al.*, Tetrahedron Lett., 2001, 42, 4057). Los acetatos y carbonatos alílicos dan los cianuros correspondientes (Yasushi, T., *et al.*, J. Org. Chem., 1993, 58, 16). Los grupos heteroaromáticos y aromáticos ricos en electrones dan los productos alilados correspondientes (Malkov, A.V., *et al.*, J. Org. Chem., 1999, 64, 2751). Sin embargo, la reacción de alilación no se ha aplicado hasta ahora a esteroides para dar esteroides sustituidos en 7 útiles para la conversión en esteroides sustituidos con 7-carboxilo tales como eplerenona. Se ha hecho reaccionar 3,17-diacetoxi-7-hidroxiandrost-5-eno, o los correspondientes 7-metanosulfonatos, con fenol y anisol usando el catalizador agresivo cloruro de aluminio (Negi, A.S., *et al.*, Steroids, 1995, 60, 470). Los derivados 7-arilo se obtuvieron con bajo rendimiento como una mezcla de epímeros en C-7. Además, los derivados 7-arilo serían difíciles de utilizar, en el mejor de los casos, en la preparación de esteroides sustituidos en 7 con carboxilo.

## Sumario de la invención

Esta invención se refiere a procedimientos para la preparación de compuestos esteroides sustituidos en 7 con carboxilo novedosos de fórmula I,



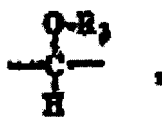
Fórmula I

45

en la que

- R<sub>1</sub> es -COR<sub>2</sub>;
- R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- Z<sub>1</sub> es CH<sub>2</sub> o

55



60

en el que

- OR<sub>3</sub> está en la configuración α;
- R<sub>3</sub> es H o -COR<sub>2</sub>;

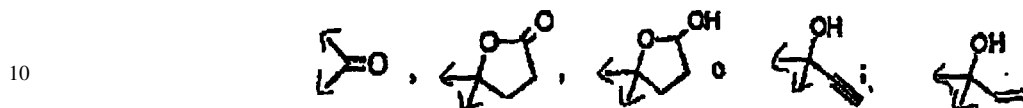
65

ES 2 280 739 T3

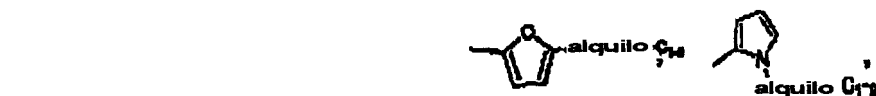
Z<sub>2</sub> es CH; o

Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> pueden tomarse juntos para formar un doble enlace de carbono;

5 Q es



15 Y es -CN, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>,



CHR<sub>4</sub>C(O)Ar, CHR<sub>4</sub>C(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), CHR<sub>4</sub>C(O)XAr, o CHR<sub>4</sub>C(O)X(alquilo C<sub>1-6</sub>);

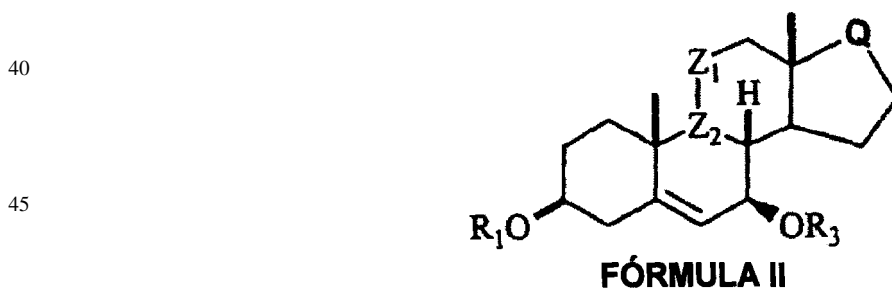
en el que

25 R<sub>4</sub> = O-alquilo C<sub>1-6</sub> o arilo

X=O o S

30 Estos productos intermedios novedosos son útiles en la preparación de compuestos esteroideos sustituidos en 7 con carboxilo, y particularmente, la invención se refiere a procedimientos novedosos y ventajosos para la preparación de ester metílico de la  $\gamma$ -lactona del ácido 9,11- $\alpha$ -epoxi-17- $\alpha$ -hidroxi-3-oxopregn-4-eno- $\alpha$ -21-dicarboxílico (eplerenona; epoximexrenona).

35 Una etapa clave en el procedimiento de la presente invención es hacer reaccionar un producto intermedio esteroide novedoso de fórmula II,



50 en la que

R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente de H, C(O)OR<sub>2</sub> o COR<sub>2</sub> y al menos uno de R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es C(O)OR<sub>2</sub> o COR<sub>2</sub>;

55 Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> y Q son tal como en la fórmula I;

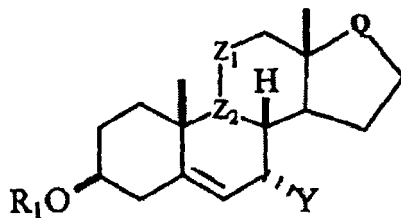
60 con un reactivo nucleófilo seleccionado del grupo de cianuros de trialquilsililo C<sub>1-4</sub>, trialquilsililenol C<sub>1-4</sub> éteres, trialquilsiloxicetenioacetales C<sub>1-4</sub> (es decir RCH=C(OSiR(alquil C<sub>1-6</sub>))SR(alquil C<sub>1-6</sub>)), aliltrialquilsilanos C<sub>1-4</sub>, aliltrialquilestannanos C<sub>1-4</sub>, 2-alquilfuranos C<sub>1-4</sub> y 2-alquilpirroles C<sub>1-4</sub> en presencia de un catalizador de ácido de Lewis.

Dentro de un compuesto de fórmula II reside el elemento estructural de un derivado de alcohol alílico en C-5, -C6, -C7-OR<sub>3</sub>. Los esquemas de síntesis novedosos que aprovechan la reacción de "alilación" se describen en detalle en la descripción de las realizaciones.

65

**Descripción de las realizaciones**

En una realización de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar compuestos esteroides sustituidos en 7 de fórmula I,



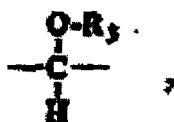
**Fórmula I**

en la que

R<sub>1</sub> es H o -COR<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

Z<sub>1</sub> es CH<sub>2</sub>, o



en el que OR<sub>3</sub> está en la configuración a;

R<sub>3</sub> es H o -COR<sub>2</sub>;

Z<sub>2</sub> es -CH-; o

Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> pueden tomarse juntos para formar a doble enlace carbono-carbono;

Q es



Y es -CN, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>,



CHR<sub>4</sub>C(O)Ar, CHR<sub>4</sub>C(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), CHR<sub>4</sub>C(O)XAr, o CHR<sub>4</sub>C(O)X(alquilo C<sub>1-6</sub>);

en el que

R<sub>4</sub> =O(alquilo C<sub>1-6</sub>) o arilo

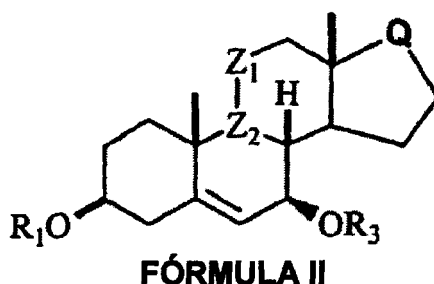
X=O o S

que comprende hacer reaccionar un producto intermedio esteroide de fórmula II;

5

10

15



en la que R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> y Q son tal como en la fórmula I;

20

con un reactivo nucleófilo en presencia de un catalizador de ácido de Lewis.

En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I en la que:

25

R<sub>1</sub> es H o -COR<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

Z<sub>1</sub> es CH<sub>2</sub>, o

30



35

en el que OR<sub>3</sub> está en la configuración a;

40

R<sub>3</sub> es H o -COR<sub>2</sub>;

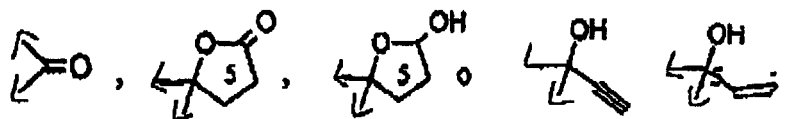
Z<sub>2</sub> es -CH-; o

Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> pueden tomarse juntos para formar un doble enlace carbono-carbono;

45

Q es

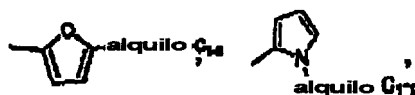
50



55

Y es -CN, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>,

60



CHR<sub>4</sub>C(O)Ar, CHR<sub>4</sub>C(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), CHR<sub>4</sub>C(O)XAr, o CHR<sub>4</sub>C(O)X(alquilo C<sub>1-6</sub>);

65

en el que R<sub>4</sub> = O(alquilo C<sub>1-6</sub>) o arilo

X = O o S.

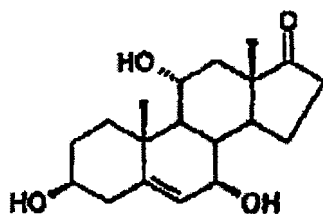
# ES 2 280 739 T3

En otra realización de la invención, el procedimiento comprende además las etapas de:

a) hacer reaccionar un esteroide ceto de fórmula I

5

10



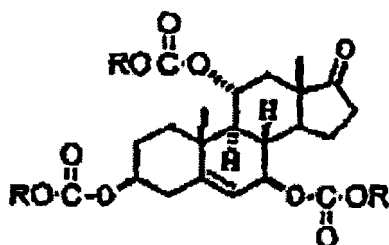
**FÓRMULA I**

15

con un cloroformiato de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cloroformiato de bencilo o un alcóxicarbonilbenzotriazol en presencia de una base orgánica terciara para dar un tricarbonato de fórmula 2 en el que R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o bencilo;

20

25



**FÓRMULA II**

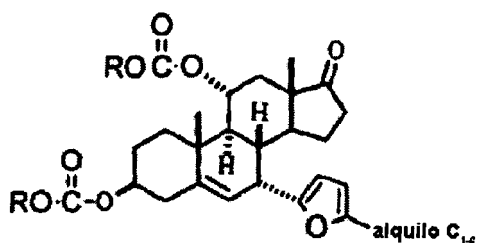
30

b) hacer reaccionar un compuesto triacilo de fórmula 2 con un 2-alquilfurano C<sub>1-6</sub> en presencia de un catalizador de ácido de Lewis para dar un compuesto de éster diacílico de fórmula 3;

35

40

45



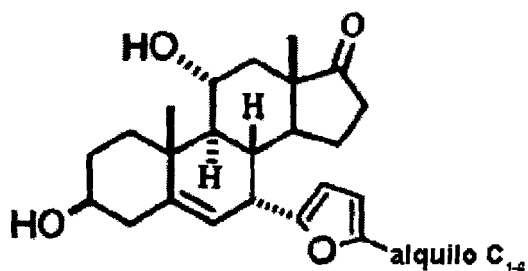
**FÓRMULA 3**

50

c) hidrolizar el compuesto de éster diacílico de fórmula 3 en presencia de una base para dar un éster dihidroxílico de fórmula 4;

55

60



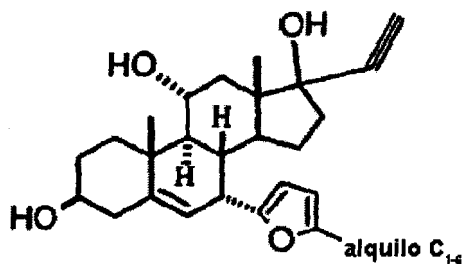
**FÓRMULA 4**

65

d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 4 con acetileno en presencia de una base fuerte para dar un compuesto acetilénico de fórmula 5;

5

10



15

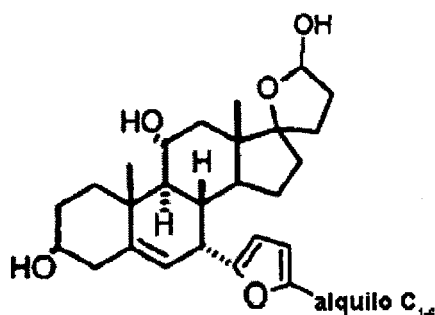
**FÓRMULA 5**

e) hacer reaccionar un compuesto acetilénico de fórmula XVII con monóxido de carbono en presencia de un ligando de catalizador de rodio para dar un lactol de fórmula 6;

20

25

30



35

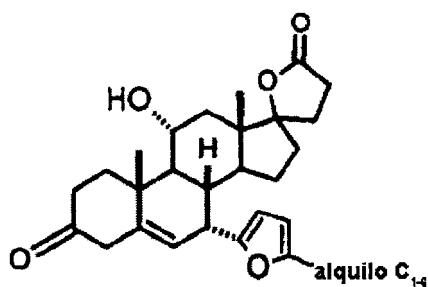
**FÓRMULA 6**

f) oxidar un lactol de fórmula 6 para dar una lactona de fórmula 6a;

40

45

50



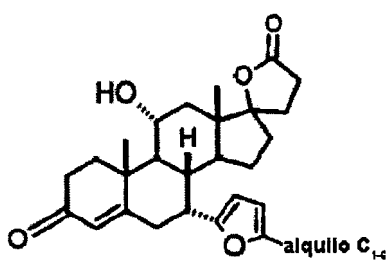
**FÓRMULA 6a**

g) isomerizar el doble enlace en 4,5 de 6a para dar una lactona de fórmula 7

55

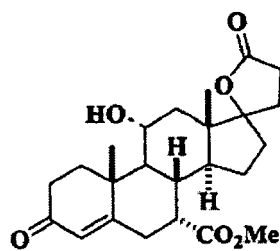
60

65



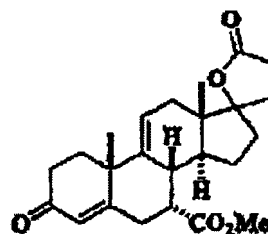
**FÓRMULA 7**

h) brominar, ozonizar, oxidar y esterificar un compuesto de fórmula 7 para dar un éster de fórmula 8;



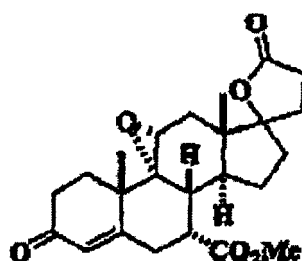
**FÓRMULA 8**

i) deshidratar un compuesto de fórmula 8 para dar un producto intermedio de fórmula 9;



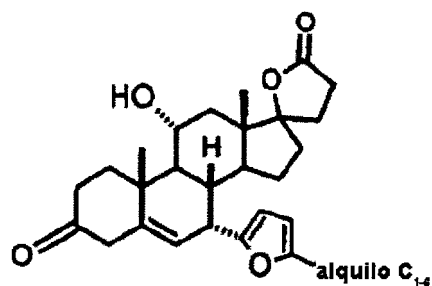
**FÓRMULA 9**

j) oxidar una dienona de fórmula 9 mediante lo cual se obtiene eplerenona (fórmula 10).



**FÓRMULA 10**

En otra realización de la invención se proporciona un compuesto de fórmula 6a.

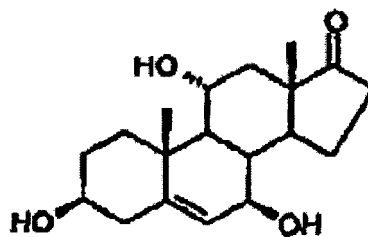


**FÓRMULA 6a**

## ES 2 280 739 T3

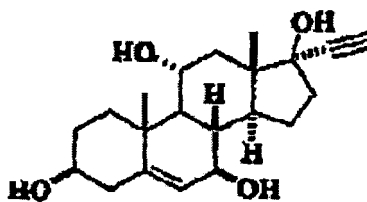
También se proporciona un procedimiento para preparar compuestos esteroides sustituidos en 7 de fórmula I, que comprende además las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 1



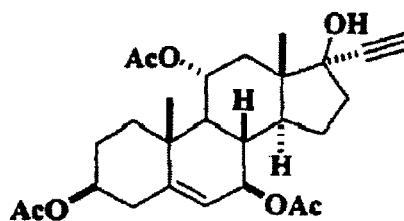
**Fórmula 1**

con acetileno para dar un compuesto de fórmula 11;



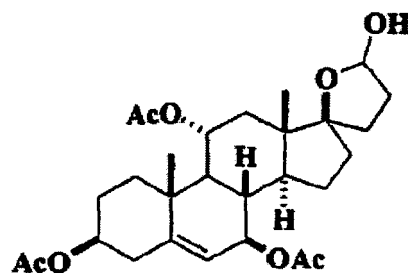
**11**

b) acilar un compuesto de fórmula 11 para dar un compuesto de fórmula 12;



**12**

c) hidroformilar un compuesto de fórmula 12 para dar un compuesto de fórmula 13;



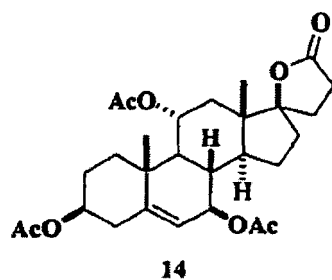
**13**

## ES 2 280 739 T3

d) oxidar un compuesto de fórmula 13 para dar un compuesto de fórmula 14;

5

10

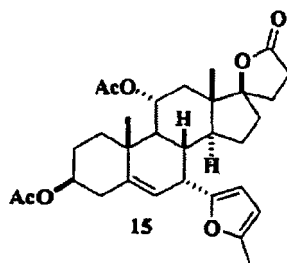


15

e) poner en contacto un compuesto de fórmula 14 con un 2-alkilfurano en presencia de un ácido de Lewis para dar un compuesto de fórmula 15;

20

25

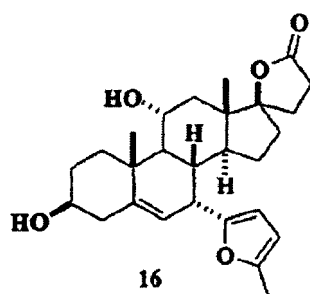


30

f) hidrolizar un compuesto de fórmula 15 para dar un compuesto de fórmula 16;

35

40



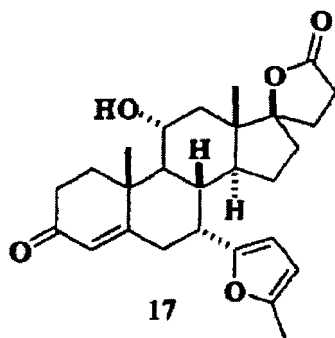
45

50

g) oxidar un compuesto de fórmula 16 para dar un compuesto de fórmula 17;

55

60

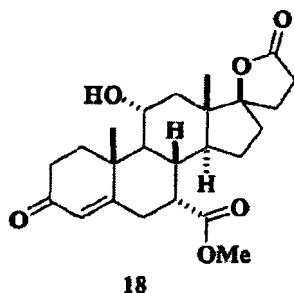


65

h) convertir el anillo de furano de un compuesto de fórmula 17 en un compuesto metoxicarbonilo de fórmula 18;

5

10

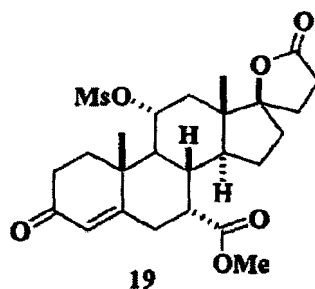


15

i) convertir un compuesto de fórmula 18 en un éster sulfonato de fórmula 19;

20

25

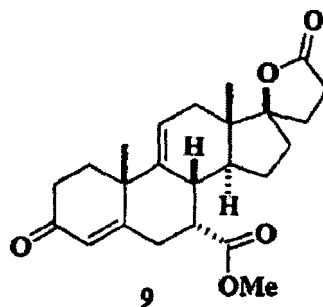


30

j) eliminar el éster sulfonato de fórmula 19 para dar un compuesto de fórmula 9;

35

40

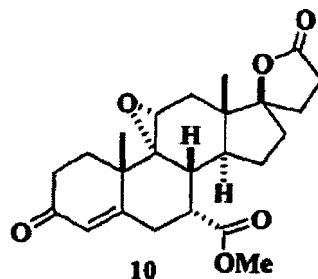


45

k) oxidar un compuesto de fórmula 9 para dar un compuesto de fórmula 10, eplerenona

50

55



comprendiendo adicionalmente de manera opcional la siliación de un compuesto de fórmula 1 antes de la reacción con acetileno para dar un producto intermedio siliado y eliminar dichos grupos sililo durante el aislamiento de un compuesto de fórmula 11.

## 60 Definiciones

En la descripción detallada, se usan las siguientes definiciones. El término “alquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se mencione de otro modo, una cadena lineal o ramificada, o un radical de hidrocarburo cíclico, o una combinación de los mismos. Ejemplos de radicales de hidrocarburo saturados incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)etilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares.

El término "arilo" (Ar), empleado solo o en combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxilo, ariltioxilo, aralquilo), significa, a menos que se mencione de otro modo, un sustituyente aromático que puede ser un anillo único o múltiples anillos (hasta tres anillos) que se condensan juntos o se unen de manera covalente.

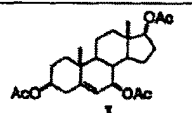
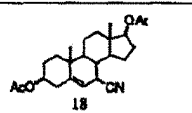
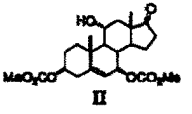
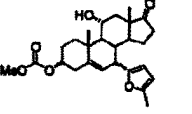
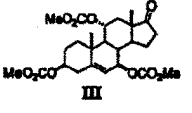
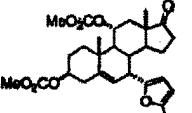
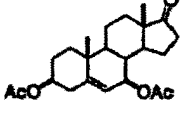
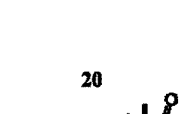
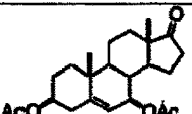
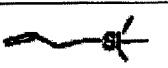
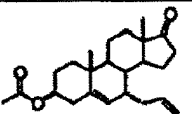
5 El término reactivo nucleófilo significa reactivos ricos en electrones que tienden a atacar los núcleos de carbono tal como se describe en Morrison, R.T., *et al.*, Organic Chemistry, sexta edición, Prentice Hall pub., 1992, pág. 172.

El término ácido de Lewis significa un aceptor de par de electrones tal como se define en McQuarrie, D.A., *et al.*, General Chemistry, tercera edición, W. H. Freeman and Company pub., 1991, pág. 665.

### 10 Descripción de las realizaciones

Sorprendentemente, los inventores han encontrado que derivados carboxílicos de esteroides C-7-hidroxi-C-5<sup>Δ6</sup>-eno de fórmula II experimentan la reacción de alilación con una variedad de reactivos nucleófilos para producir los correspondientes derivados de esteroide sustituidos en C-7 de fórmula I tal como se muestra en la tabla 1. Reactivos nucleófilos adecuados incluyen, pero no se limitan a, cianuros de trialquilsililo C<sub>1-4</sub>, trialquilsililenol C<sub>1-4</sub> éteres, trialquilsililoxicetenioacetales (RCH=C(OSiR<sub>3</sub>)SR), aliltrialquilsilanos C<sub>1-4</sub>, aliltrialquilestannanos C<sub>1-4</sub>, 2-alkilfuranos C<sub>1-4</sub> y 2-alkilpirroles C<sub>1-4</sub> en presencia de un catalizador de ácido de Lewis. Ácidos de Lewis adecuados incluyen, pero no se limitan a, triflatos de elementos de transición (OTf = OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> tal como Sc(OTf)<sub>3</sub>, Ce(OTf)<sub>3</sub>, Fe(CIO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, Cu(CIO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> y Yb(OTf)<sub>3</sub>), y complejos de molibdeno (II) tales como Mo(CO)<sub>5</sub>(OTf)<sub>2</sub> y [Mo(CO)<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>].

TABLA 1

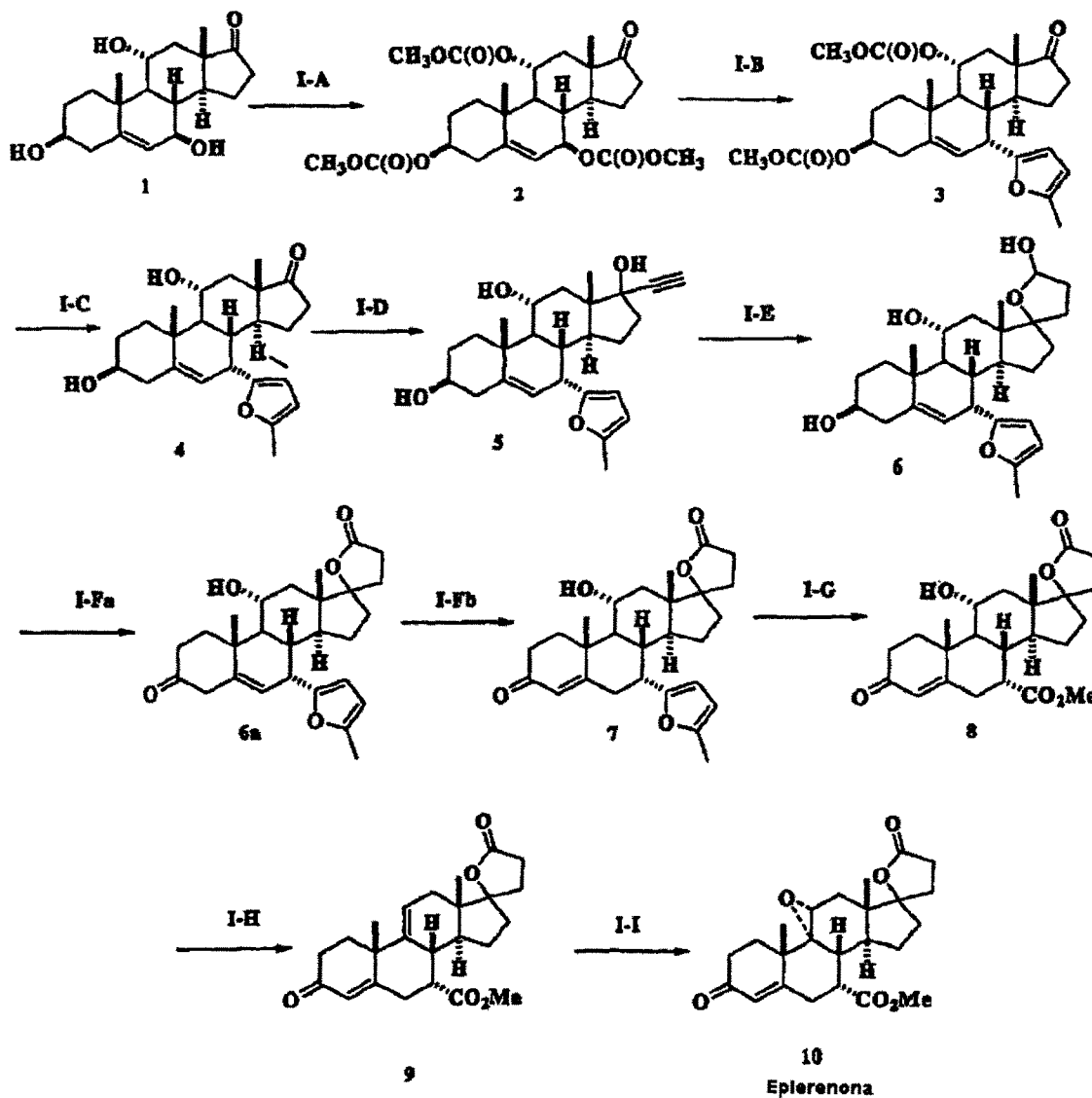
25	Sustrato de esteroide	Reactivo nucleófilo	Catalizador	Disolvente / temp	Producto	Rendimiento %
30		TMSCN	Sc(OTf) <sub>3</sub>	Acetonitrilo / TA		40
35		2-metilfurano	Sc(OTf) <sub>3</sub>	Diclorometano 0-15°C		74
40		2-metilfurano	Sc(OTf) <sub>3</sub>	Acetonitrilo / TA		96
45		2-metilfurano	Sc(OTf) <sub>3</sub>	Diclorometano / TA		63
50		2-metilfurano	Sc(OTf) <sub>3</sub>	Acetonitrilo / TA		87
55		2-metilfurano	Ce(OTf) <sub>3</sub>	Acetonitrilo / -14°C		77
60		2-metilfurano	Yb(OTf) <sub>3</sub>	Acetonitrilo / TA		96
65			Sc(OTf) <sub>3</sub>	Acetonitrilo / TA		83
TMSCN = cianuro de trimetilsililo						

Sin embargo, en condiciones similares, indol y orcinol producen rendimientos <10% y mezclas complejas. Vinil-trimetilsilano y trimetilsililacetileno no lograron reaccionar.

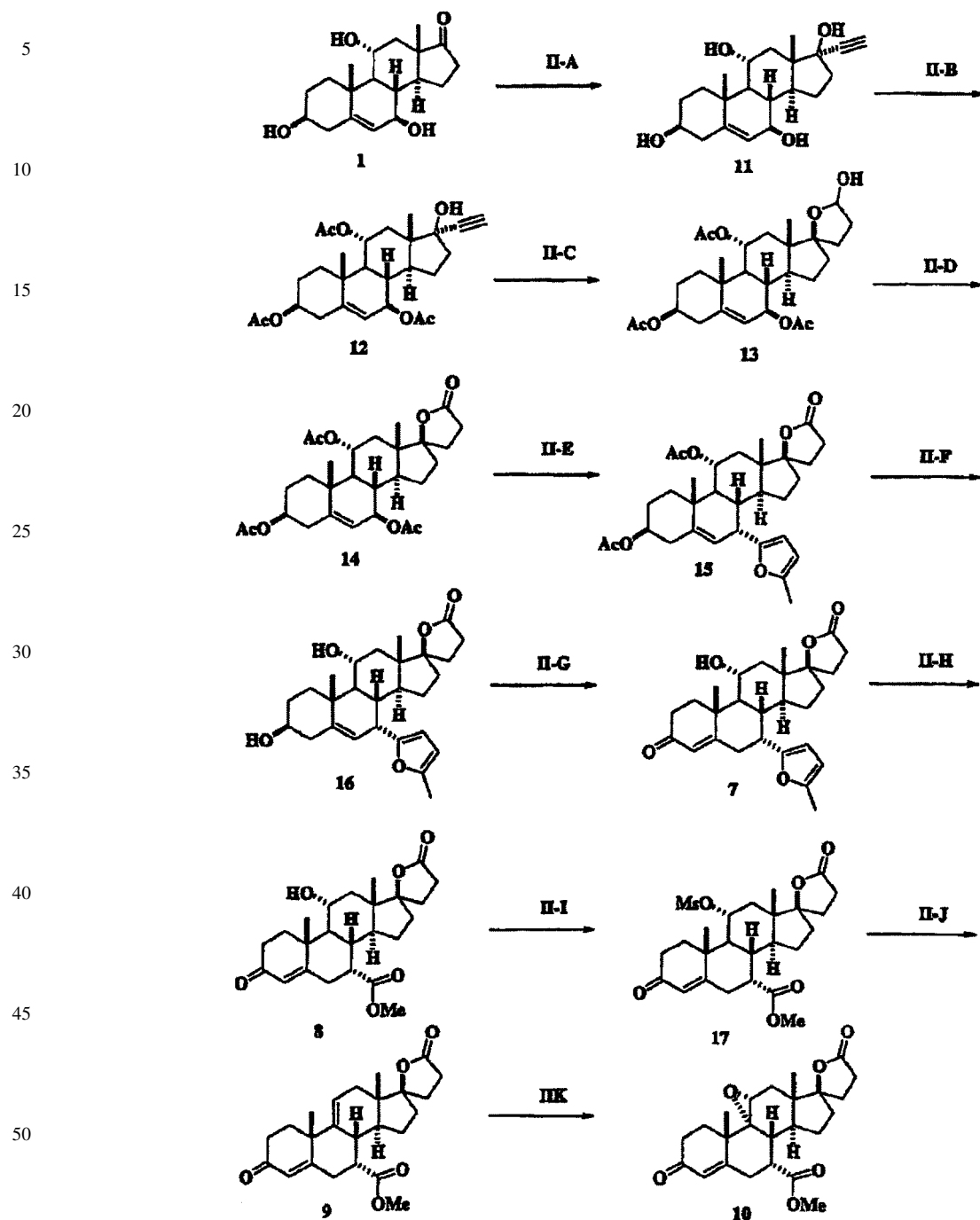
Sumario esquemático

Tal como se observó anteriormente, pueden usarse compuestos de fórmula I como materiales de partida en la síntesis de eplerenona. Los esquemas I y II proporcionan un diagrama de flujo esquemático de ejemplos del uso de un compuesto de fórmula I, producido mediante el procedimiento de esta invención, para la preparación de eplerenona.

Esquema I



Esquema II



55 La preparación del material de partida 1 (esquema I), ( $3\beta,7\beta,11\alpha$ -trihidroxi-5-androsten-17-ona) para los esquemas I-II se obtiene de una de dos maneras. Una manera es poner en contacto en primer lugar 5-androsten- $3\beta$ -ol-17-ona con un cultivo sumergido de *Diplodia gossypina* ATCC 20517 (sinónimo: *Botryodiplodia theobromae* IFO 6469) para generar 5-androsten- $3\beta,7\beta$ -diol-17-ona (véase el ejemplo 10), luego poner en contacto 5-androsten- $3\beta,7\beta$ -diol-17-ona con un cultivo sumergido de *Aspergillus ochraceus* ATCC 18500 para generar 5-androsten- $3\beta,7\beta,11\alpha$ -triol-17-ona 1 (esquema I). Alternativamente, puede ponerse en contacto 5-androsten- $3\beta$ -ol-17-ona con un cultivo sumergido de *Absidia coerulea* ATCC 6647 para generar 5-androsten- $3\beta,7\beta,11\alpha$ -triol-17-ona 1 (esquema I).

#### Etapas IA y IIB

65 Se acilan los productos intermedios hidroxilo 1 y 11 (esquema II) con un reactivo de acilación en presencia de una base orgánica terciaria mediante procedimientos bien conocidos en la técnica para dar 2 y 12. Los reactivos de acilación incluyen anhídridos alcanoicos inferiores, cloruros alcanoicos inferiores, cloruros de alquilcarbonilos inferiores,

## ES 2 280 739 T3

anhídridos alquilcarbónicos inferiores, y similares. Bases orgánicas terciarias incluyen piridina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, diisopropiletilamina y similares. Alternativamente, la preparación de carbonatos mixtos (RO-CO-O-) puede lograrse mediante reacción con un alcocarboniloxibenzotriazol en presencia de una base orgánica terciaria modificando procedimientos publicados (Harada, T., *et al.*, J. Carbohydrate Chem., (1995), 14, 165).

5

### Etapas I-B y II-E

La reacción de los compuestos triacilados 2 (esquema I) y 14 (esquema II) con un reactivo nucleófilo en presencia de un ácido de Lewis, normalmente en un disolvente inerte tal como acetonitrilo o cloruro de metileno, da 3 (esquema I) y 15 (esquema II) respectivamente. Reactivos nucleófilos adecuados incluyen, pero no se limitan a, cianuros de trialquilsililo, alquenos sustituidos en 3 con sililo, acetatos de enol, silil enol éteres, alilestannanos, N-alquilpirroles, N,N-dialquilanilinas, tioésteres sililénolicos, ésteres sililénolicos y compuestos heteroaromáticos ricos en electrones, tales como un furano sustituido en 2 con alquilo. Ácidos de Lewis adecuados incluyen, pero no se limitan a, triflatos de elementos de transición (OTf = OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) tales como Sc(OTf)<sub>3</sub>, Ce(OTf)<sub>3</sub>, y Yb(OTf)<sub>3</sub>, y complejos de molibdeno (II) tales como Mo(CO)<sub>5</sub>(OTf)<sub>2</sub> y [Mo(CO)<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>].

15

### Etapas I-C y II-F

Se logra la hidrólisis de los grupos acilo de 3 (esquema I) y 15 (esquema II) para dar 4 (esquema I) o 16 (esquema II) usando un carbonato, bicarbonato o hidróxido alcalinotérreo tal como hidróxido de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, hidróxido de cesio, bicarbonato de litio y similares, usando metanol como disolvente, opcionalmente con un co-disolvente.

20

### Etapas I-D y II-A

25

Se hacen reaccionar los productos intermedios 17-oxo 4 (esquema I) y 1 (esquema I) con el acetileno para proporcionar los correspondiente compuesto de adición 5 (esquema I) y 11 (esquema II) según los procedimientos descritos en la bibliografía (véase por ejemplo: Schwede, W., *et al.*, Steroids, (1998), 63 166; Corey, E. J. *et al.*, J. Amer. Chem. Soc. (1999), 121, 710-714; Schwede, W. *et al.*, Steroids (1998), 63(3), 166-177; Ali, H. *et al.*, J. Med. Chem. (1993), 36(21), 3061; Turuta, A. M. *et al.*, Mendeleev Commun. (1992), 47-8; Kumar, V. *et al.*, Tetrahedron (1991), 47(28), 5099; Page, P. C., Tetrahedron (1991), 47, 2871-8; Curts, S.W. *et al.*, Steroids (1991), 56, 8; Kataoka, H. *et al.*, Chem. Lett. (1990), 1705-8; Christiansen, R.G. *et al.*, J. Med. Chem. (1990), 33(8), 2094-100). Opcionalmente, el compuesto trihidróxido 1 en la etapa II-A puede someterse a trimetilsililación sin aislamiento antes de la adición de acetileno. Se logra la sililación con hexametildisilazano y con catalizador ácido suave tal como cloruro de trimetilsililo o sacarina. Tras la adición de etileno, se eliminan los grupos trimetilsililos durante el tratamiento final de la reacción con un ácido mineral suave, ácido acético, ácido fosfórico, fluoruro de tetra-alquilamonio y similares.

30

35

### Etapas E

Se logra la formación de productos intermedios latcol 6 (esquema I) y 13 (esquema II) mediante hidroformilación de 5 y 12 con monóxido de carbono e hidrógeno en presencia de una cantidad catalítica de catalizador de rodio y un ligando de coordinación de rodio según procedimientos descritos en la bibliografía (Wuts, P.G.M., *et al.*, J. Org. Chem. 1989, 54,5180; Botteghi, C., *et al.*, Tetrahedron, 2001, 57, 1631). La reacción se lleva a cabo a una presión de desde 96526-3447378 Pa, preferiblemente desde 689475-1378951 Pa. La razón de hidrógeno con respecto a monóxido de carbono es de 1/5 a 5/1, normalmente 1/1. Catalizadores de rodio adecuados incluyen acetato de rodio, cloruro de rodio, y dicarbonilactilacetato de rodio II. Ligandos adecuados incluyen triarilfosfinas, fosfinas bidentadas de fosfitos de trialquilo tales como xantphos, fosfitos bidentados y similares.

45

### Etapas I-Fa y II-D

50

Puede lograrse la oxidación de 6 (esquema I) en 6a (esquema I) y de 16 (esquema II) en 7 (esquema II) con una variedad de reactivos oxidantes habituales. Ejemplos de reactivos oxidantes adecuados incluyen: succinamida de yodo/yoduro de tetrabutylamonio (Kraus, George A. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2000), 10(9), 895-897; Barrett, A.G. M., *et al.*, J. Org. Chem. (1989), 54(14), 3321); reactivo de Jones (ácido crómico en acetona) (Panda, J., *et al.*, Tetrahedron Letters (1999), 40, 6693; Tomioka, K., *et al.*, J. Org. Chem. (1988), 53(17), 4094); carbonato de plata (Chow, T. J., *et al.*, J. Chem. Soc., Perkin Transactions 1, (1999), 1847); clorocromato de piridinio (Uchiyama, M., *et al.*, Tetrahedron Letters (2000), 41(51), 10013; Vanderiei, J. M. de L., Synthetic Communications (1998), 28(16), 3047; Kassou, M., *et al.*, Journal of Organic Chemistry (1997), 62, 3696; Rehnberg, N., *et al.*, J. Org. Chem. (1990), 55(14), 4340-9; RuO<sub>4</sub>/sales de tetraalquilamonio/N-óxido de amins terciarias, Jeewoo, K., *et al.*, Chem. Lett. (1995), (4), 299; dicromato de piridinio, Paquette, L.A., *et al.*, J. Am. Chem. Soc. (1995), 117(4), 1455-6); hipoclorito de sodio/N- óxido de amina terciaria (Waldemar, A., *et al.*, Chem.Rev., (2001), 101, 3499); alcóxidos de aluminio/acetona (Ooi, T., *et al.*, Synthesis (2002), 279); Djerassi, C. *et al.*, Org. React. (1951), 6, 207); triacetoxiperydoindano (Martin, J. C., *et al.*, J. Amer. Chem. Soc., (1991), 113, 7277).

55

65

### Etapas Fb

En aquellos casos en los que la oxidación de la etapa Fa de como resultado el doble enlace 5-6 no conjugado, se consigue la migración del doble enlace en 6a (esquema I) desde la posición C<sub>5-6</sub> hasta la posición C<sub>4-5</sub> poniendo en

contacto 6a (esquema I) con un ácido orgánico o inorgánico en un disolvente orgánico inerte o una mezcla acuosa de disolventes a una temperatura de desde 0°C-80°C. Ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido toluensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trifluoroacético, oxálico, ácido tricloroacético y similares. Ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido perclórico y similares. Alternativamente, el catalizador puede ser una base orgánica terciaria tal como trietilamina, diazabicycloundecano (DBU) y similares o una base inorgánica tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio y similares. Se ha descrito la migración del doble enlace (Bakshi, *et al.*, patente de los EE.UU. número 5.237.064; Pollack, *et al.*, J. Amer. Chem. Soc., 1987, 109, 5048; Tsubuki, *et al.*, J. Org. Chem., 1992, 57, 2930; Zeng, *et al.*, J. Amer. Chem. Soc., 1991, 113, 3838).

10 Etapas I-H y II-I,J

Se logra la deshidratación de productos intermedios 11-hidroxilo 7 (esquema I) y 18 (esquema II) usando pentacloruro de fósforo tal como se describe (patente de los EE.UU. número 4.559.332). Alternativamente, los productos intermedios 11-hidroxilo pueden convertirse a un éster sulfonílico, por ejemplo un metanosulfonato o un p-toluensulfonato, seguido por un tratamiento con una base para realizar la deshidratación tal como se describe en los documentos WO97/21720 y WO98/25948.

20 Etapas I-H y II-H

Se logra la degradación de el anillo de furano en 7 (esquema I) para dar el éster metílico de 8 (esquema II) mediante ozonólisis, oxidación y esterificación tal como se describe en los ejemplos.

25 Etapas I-J y II-K

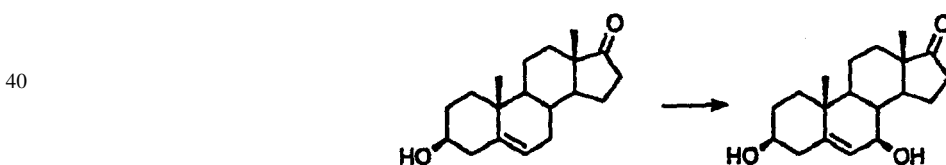
Se describe la conversión del producto intermedio 9 (esquema I) en 10 (esquema I) (eplerenona) en las patentes de los EE.UU. números 4.559.332, y 5.981.744.

### 30 Ejemplos

*Preparación de material de partida 1, procedimiento 1*

Etapa 1

35 *Bioconversión de 5-androsten-3β-ol-17-ona en 5-androsten-3β,7β-diol-17-ona*



45 La bioconversión de 5-androsten-3β-ol-17-ona en 5-androsten-3β,7β-diol-17-ona se realiza usando un cultivo sumergido de *Diplodia gossypina* ATCC 20571 (sinónimo: *Botryodiplodia theobromae* IFO 6469) en una escala de fermentación de 10 l.

50 (A) *Fase de siembra primaria*

Se descongelan células vegetativas congeladas de *Diplodia gossypina* ATCC 20571, se transfieren a placas de patata-dextrosa-agar (PDA), y se incuban a 28°C durante 72 horas. Se usan tapones miceliales sencillos (6-7 mm diámetro) para inocular matraces de agitación en punta de 500 ml siliconizados que contienen 100 ml de medio de siembra primaria. El medio de siembra primaria está constituido por (por litro de agua OI (obtenida por ósmosis inversa)): dextrina, 50 g; harina de soja, 35 g; cerelosa, 5 g; cloruro de cobalto hexahidratado, 2 mg; antiespumante de silicona (SAG 471), 0,5 ml; pH de pre-esterilización 7,0-7,2, ajustado con hidróxido de sodio (2 N). Se incubaba *Diplodia gossypina* ATCC 20571 durante 48 horas a 28°C usando un agitador-incubador en un entorno controlado fijado a 280 r.p.m. (recorrido orbital de 1”).

60 (B) *Fase de siembra secundaria*

Se inoculan diez litros de fermentaciones de siembra secundaria de usando 1,2 ml de un cultivo de siembra primaria vegetativa (tasa de inoculación del 0,012% [v/v]). El medio de siembra secundaria contiene (por litro de agua OI): cerelosa, 60 g; harina de soja, 25 g; aceite de semilla de soja, 30 ml; sulfato de magnesio heptahidratado, 1 g; dihidrogenofostato de potasio, 0,74 g; monooleato de polioxietilensorbitano, 2 ml; antiespumante de silicona (SAG 471), 0,5 ml; pH de pre-esterilización 3,95-4,00, ajustado con ácido sulfúrico concentrado. Los fermentadores, que contienen medio de siembra secundaria, se esterilizan durante 20 minutos a 121°C usando tanto vapor por inyección como por

## ES 2 280 739 T3

camisa. La velocidad de agitación durante la esterilización es de 200 r.p.m.. Tras la esterilización, se ajusta el pH del medio hasta 4,0 usando ácido sulfúrico estéril (5%). Se incuba *Diplodia gossypina* ATCC 20571 a 28°C usando los siguientes parámetros iniciales: agitación, 100 r.p.m.; contrapresión = 33333 Pa; flujo de aire = 2,5 SLM (0,25 VVM); punto de referencia de OD bajo, 30%; control de pH, ninguno. Cuando el OD disminuye por primera vez hasta el 30%, se aumenta el flujo de aire hasta 5 SLM (0,5 VVM). Cuando el cultivo vuelve a alcanzar un OD bajo, se mantiene un 30% de OD usando control de agitación. Se recogen cultivos de siembra secundaria a aproximadamente 60 horas tras la inoculación, cuando la OUR (tasa de captación de oxígeno) está entre aproximadamente 10 y aproximadamente 15 mM/h.

### 10 (C) Bioconversión de esteroides

Se inoculan diez litros de fermentaciones de bioconversión de esteroide usando 500 ml de cultivo de siembra secundaria vegetativo (tasa de inoculación del 5% [v/v]). El medio de bioconversión de esteroide es el mismo que el medio de siembra secundaria. Las condiciones de esterilización y el ajuste del pH son tal como se describen para el medio de siembra secundaria. Se incuba *Diplodia gossypina* ATCC 20571 a 28°C usando esencialmente los mismos parámetros iniciales que los usados para el cultivo de siembra secundaria, con la excepción de que el punto de referencia de OD bajo se aumenta desde el 30% hasta el 50%. Cuando el OD disminuye por primera vez hasta el 50%, se aumenta el flujo de aire desde 2,5 SLM (0,25 VVM) hasta 5 SLM (0,5 VVM). Cuando el cultivo vuelve a alcanzar un OD bajo, se mantiene un 50% de OD usando control de agitación. Empezando 24 horas tras la inoculación, se añade a la fermentación 5-androsten-3 $\beta$ -ol-17-ona micronizada, suspendida en un volumen mínimo de monooleato de polioxietilensorbitano al 0,2% a intervalos de una hora hasta que se añaden un total de 400 g. A aproximadamente 3 días tras la inoculación, se añaden 100 g adicionales de cerelesa a los 10 l de fermentación.

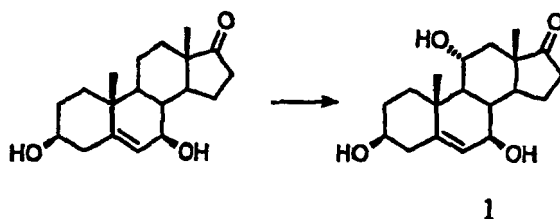
Se someten a ensayo los cultivos de bioconversión diariamente para detectar 5-androsten-3 $\beta$ ,7 $\beta$ -diol-17-ona usando CCF. Se extrae un mililitro de cerveza entera con 10 ml de metanol. Se separan las células de la mezcla acuosa-metanol mediante centrifugación (3.000 x g durante 10 minutos), y se aplican varios microlitros a una placa CCF. Se revela una placa de CCF en ciclohexano:acetato de etilo:metanol (90:60:15) y se visualiza el producto pulverizando la CCF con ácido sulfúrico al 50%, seguido de carbonización en un horno. Se compara el producto con patrón auténtico, que se vuelve azul al pulverizarlo con ácido sulfúrico al 50%. La bioconversión de 5-androsten-3 $\beta$ -ol-17-ona en 5-androsten-3 $\beta$ ,7 $\beta$ -diol-17-ona se completa aproximadamente 4 días tras la inoculación.

### (D) Procedimiento de aislamiento

En la recogida se centrifuga la cerveza entera y se recuperan los sólidos ricos mediante centrifugación. Se extraen los sólidos ricos con 10 litros de cloruro de metileno y el se recupera extracto rico mediante centrifugación. Se pule el extracto y se concentra hasta aproximadamente 1 litro mediante destilación y se enfría la suspensión de cristal hasta -10°C. Se recuperan los cristales mediante filtración, se lavan con cloruro de metileno frío para eliminar el color y se secan para dar 227 gramos de 5-androsten-3 $\beta$ ,7 $\beta$ -diol-17-ona cristalina purificada.

### 40 Etapa 2

#### Bioconversión de 5-androsten-3 $\beta$ ,7 $\beta$ -diol-17-ona en 5-androsten-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,11 $\alpha$ -triol-17-ona



La bioconversión de 5-androsten-3 $\beta$ ,7 $\beta$ -diol-17-ona en 5-androsten-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,11 $\alpha$ -triol-17-ona se realiza usando un cultivo sumergido de *Aspergillus ochraceus* ATCC 18500 (sinónimo: NRRL 405) a una escala de fermentación de 10 l.

#### (A) Fase de siembra primaria

60 Se preparan cultivos de siembra primaria de *Aspergillus ochraceus* ATCC 18500 tal como se describe para *Diplodia gossypina* ATCC 20571 en ejemplo 12.

#### (B) Fase de siembra secundaria

65 Se inoculan diez litros de fermentaciones de siembras secundarias usando 1,2 ml de cultivos de siembra primaria vegetativa (tasa de inoculación al 0,012% [v/v]). El medio de siembra secundaria contiene (por litro de agua OI): cerelesa, 40 g; harina de soja, 25 g; aceite de semilla de soja, 30 ml; sulfato de magnesio heptahidratado, 1 g; dihidro-

## ES 2 280 739 T3

genofosfato de potasio, 0,74 g; nonilfenoxipolietoxietanol, 0,25 ml; antiespumante de silicona (SAG 471), 0,5 ml; pH de pre-esterilización 3,95-4,00, ajustado con ácido sulfúrico concentrado. Los fermentadores, que contienen medio de siembra secundaria, se esterilizan durante 20 minutos a 121°C usando tanto vapor por inyección como por camisa. La velocidad de agitación durante la esterilización es de 200 r.p.m.. Tras la esterilización, se ajusta el pH del medio hasta 4,0 usando ácido sulfúrico estéril (5%). Se incuba *Aspergillus ochraceus* ATCC 18500 a 28°C usando los siguientes parámetros iniciales: agitación, 100 r.p.m.; contrapresión = 33333 Pa; flujo de aire = 2,5 SLM (0,25 VVM); punto de referencia de OD bajo, 50%; control de pH, ninguno. Cuando el OD disminuye por primera vez hasta el 50%, se aumenta el flujo de aire hasta 5 SLM (0,5 VVM). Cuando el cultivo vuelve a alcanzar un OD bajo, se mantiene un 50% de OD usando control de agitación. Se recogen los cultivos de siembra secundaria entre 50 y 54 horas tras la inoculación, cuando la OUR es de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 26 mM/l/h.

### (C) Bioconversión de esteroide

Se inoculan diez litros de fermentaciones de bioconversión de esteroide usando 500 ml de cultivo de siembra secundaria vegetativo (tasa de inoculación del 5% [v/v]). El medio de bioconversión de esteroide es esencialmente el mismo que el medio de siembra secundaria, con la excepción de que se aumenta el nonilfenoxipolietoxietanol desde 0,25 ml/l hasta 2 ml/l, y se ajusta el pH de pre-esterilización hasta 2,95-3,00 con ácido sulfúrico concentrado. Las condiciones de esterilización son tal como se describen para el medio de siembra secundaria. Tras la esterilización, se ajusta el pH del medio hasta 3,0 usando ácido sulfúrico estéril (5%). Se incuba *Aspergillus ochraceus* ATCC 18500 a 28°C usando esencialmente los mismos parámetros iniciales que los usados para el cultivo de siembra secundaria, con la excepción de que la agitación se fija inicialmente a 200 r.p.m.. A aproximadamente 18 horas tras la inoculación, se añaden 200 g de 5-androsten-3 $\beta$ ,7 $\beta$ -diol-17-ona micronizada, suspendidos en un volumen mínimo de nonilfenoxipolietoxietanol al 0,2%, a los 10 l de fermentación.

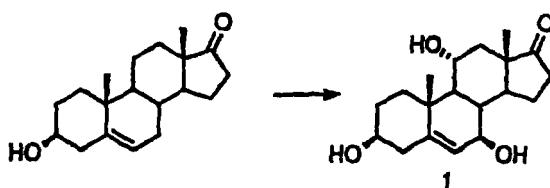
Se someten a ensayo los cultivos de bioconversión diariamente para detectar 5-androsten-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,11 $\alpha$ -triol-17-ona usando CCF, tal como se describe en el ejemplo 10. La bioconversión de 5-androsten-3 $\beta$ ,7 $\beta$ -diol-17-ona en 5-androsten-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,11 $\alpha$ -triol-17-ona se completa aproximadamente 4 días tras la inoculación.

### (D) Procedimiento de aislamiento

Se recuperan los sólidos de cerveza entera mediante centrifugación. Se desecha el líquido. Se extraen los sólidos ricos con 10 litros de acetona al 80%-agua al 20% a de 45°C a 50°C y se clarifica el extracto templado mediante filtración. Se concentra el filtrado rico mediante destilación para eliminar acetona generando una suspensión acuosa de cristales en bruto. Se recuperan los cristales en bruto mediante filtración y se desechan las aguas madres. Se trituran los cristales humedecidos con agua en 600 mililitros de cloruro de metileno para eliminar impurezas, se disuelven en 700 mililitros de metanol (calentando hasta 55°C), y después se descoloran con 5 gramos de carbono Darco G-60. Tras la filtración para eliminar el carbono, se concentra el filtrado para cristalizar el producto. Se elimina el metanol añadiendo adicionalmente 300 ml de acetato de n-butilo y concentrando hasta obtener una suspensión de cristal grueso. Entonces se filtran los cristales, se lavan con acetato de n-butilo y se secan para dar 158 gramos de 5-androsten-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,11 $\alpha$ -triol-17-ona cristalina purificada.

Preparación de 1, Procedimiento 2

Bioconversión de 5-androsten-3 $\beta$ -ol-17-ona en 5-androsten-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,11 $\beta$ -triol-17-ona



1

La bioconversión de 5-androsten-3 $\beta$ -ol-17-ona en 5-androsten-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,11 $\alpha$ -triol-17-ona se realiza usando un cultivo sumergido de *Absidia coerulea* ATCC 6647 a una escala de fermentación de 10 l.

### (A) Fase de siembra primaria

Se preparan cultivos de siembra primaria de *Absidia coerulea* ATCC 6647 tal como se describe para *Diplodia gossypina* ATCC20571 en el ejemplo 12.

## ES 2 280 739 T3

### (B) Fase de siembra secundaria

Se inoculan diez litros de fermentaciones de siembras secundarias usando 1,2 ml de cultivos de siembra primaria vegetativa (tasa de inoculación del 0,012% [v/v]). El medio de siembra secundaria contiene (por litro de agua OI):  
5 dextrina, 50 g; harina de soja, 35 g; cerelesa, 5 g; cloruro de cobalto hexahidratado, 2 mg; antiespumante de silicona (SAG 471), 0,5 ml; pH de pre-esterilización 4,95-5,00, ajustado con ácido sulfúrico concentrado. Los fermentadores, que contienen medio de siembra secundaria, se esterilizan durante 20 minutos a 121°C usando tanto vapor por inyección como por camisa. La velocidad de agitación durante la esterilización es de 200 r.p.m.. Tras la esterilización, se ajusta el pH del medio hasta 5,0 usando ácido sulfúrico estéril (5%). Se incuba *Absidia coerulea* ATCC 6647 a 28°C  
10 usando los siguientes parámetros iniciales: agitación, 100 r.p.m.; contrapresión = 33333 Pa; flujo de aire = 2,5 SLM (0,25 VVM); punto de referencia de OD bajo, 50%; control de pH, ninguno. Cuando el OD disminuye por primera vez hasta el 30%, se aumenta el flujo de aire hasta 5 SLM (0,5 VVM). Cuando el cultivo vuelve a alcanzar un OD bajo, se mantiene un 30% de OD usando control de agitación. Se recogen los cultivos de siembra secundaria aproximadamente 76 horas tras la inoculación, cuando la OUR es de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 7 mM/l/h.

15

### (C) Bioconversión de esteroide

Se inoculan diez litros de fermentaciones de siembras secundarias usando 500 ml de cultivos de siembra primaria vegetativa (tasa de inoculación del 5% [v/v]). El medio de bioconversión de esteroide contiene (por litro de agua OI):  
20 dextrina, 50 g; harina de soja, 35 g; cerelesa, 20 g; antiespumante de silicona (SAG 471), 0,5 ml; pH de pre-esterilización 2,95-3,00, ajustado con ácido sulfúrico concentrado. Las condiciones de esterilización son tal como se describen para el medio de siembra secundaria. Tras la esterilización, se ajusta el pH del medio hasta 3,0 usando ácido sulfúrico estéril (5%). Se incuba *Absidia coerulea* ATCC 6647 a 28°C usando los mismos parámetros iniciales que aquellos usados para el cultivo de siembra secundaria. A aproximadamente 17 horas tras la inoculación, se añaden 200  
25 g 5-androsten-3 $\beta$ -ol-17-ona micronizada, suspendidos en un volumen mínimo de octilfenoxipolietoxietanol al 0,2%, a los 10 l de fermentación.

Se someten a ensayo los cultivos de bioconversión diariamente para detectar 5-androsten-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,11 $\alpha$ -triol-17-ona usando CCF, tal como se describe en el ejemplo 1. La bioconversión de 5-androsten-3 $\beta$ -ol-17-ona en 5-androsten-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,11 $\alpha$ -triol-17-ona se completa aproximadamente a 6-7 días tras la inoculación.

30

### (D) Procedimiento de aislamiento

Se recuperan los sólidos de cerveza entera mediante centrifugación. Se desechan los líquidos. Se extraen los sólidos ricos usando 10 litros de acetona al 85%-agua al 15% a de 45°C a 50°C y se clarifica el extracto templado mediante  
35 filtración. Se concentra el filtrado rico mediante destilación para eliminar acetona generando una suspensión acuosa de cristales en bruto. Se filtra la suspensión de cristales y se desechan las aguas madres. Se trituran los cristales humedecidos con agua en 600 mililitros de cloruro de metileno para eliminar impurezas, se disuelven en 700 mililitros de metanol (calentando hasta 55°C), y después se descoloran con 5 gramos de carbono Darco G-60. Tras la filtración  
40 para eliminar carbono, se concentra el filtrado para cristalizar el producto. Se elimina además el metanol añadiendo 300 ml de acetato de n-butilo y concentrando hasta obtener una suspensión de cristal grueso. Se filtran los cristales, se lavan con acetato de n-butilo y se secan para dar 75,5 gramos de 5-androsten-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,11 $\alpha$ -triol-17-ona cristalina cruda.

Se trituran los cristales en bruto en 600 mililitros de cloruro de metileno para eliminar impurezas adicionales, se disuelven en 700 mililitros de metanol (calentando hasta 55°C), y después se descoloran con 5 g de carbono Darco G-60. Tras la filtración para eliminar carbono, se concentra el filtrado para cristalizar el producto. Se elimina además el metanol añadiendo 300 ml de acetato de n-butilo y concentrando hasta obtener una suspensión de cristales gruesos. Se filtran los cristales, se lavan con acetato de n-butilo y se secan para dar 42,1 gramos de 5-androsten-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,11 $\alpha$ -triol-17-ona cristalina purificada.

50

### Ejemplo 1

#### Formación de tricarbonato 2

55

Se cargó en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml triol 1 (esquema 1) (10,0 g, 31 mmol) disuelto en piridina (100 ml). Se añadió a esta disolución trietilamina (31 ml, 218 mmol), carbometoxibenzotriazol (24,2 g, 125 mmol), y 4-N,N-dimetilaminopiridina (1,2 g, 9,4 mmol). Se agitó la suspensión durante 2 horas, momento en el que todo estaba disuelto. Se añadieron carbometoxibenzotriazol (12 g, 62 mmol) y trietilamina (10 ml, 73 mmol)  
60 adicionales. Una vez se disolvieron los sólidos la reacción se había completado.

Se añadió lentamente agua (300 ml) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo. Se filtró el precipitado y se lavó con HCl al 10% (2 x 35 ml) y hexano (3 x 50 ml) y se secó en un horno a vacío durante 24 horas para dar el compuesto 2 del título (esquema I). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  217,8, 155,60, 155,23, 154,88, 144,48, 122,35, 78,58, 76,81, 75,39, 55,29,  
65 54,93, 51,09, 49,47, 47,79, 38,48, 37,89, 36,19, 36,08, 27,96, 23,58, 19,07, 14,40.

## ES 2 280 739 T3

### Ejemplo 2

#### *Formación de furano 3 (esquema I)*

5 Se trató una disolución de tricarbonato 2 (1,0 g, 2,02 mmol) en 7 ml de acetonitrilo a TA con 2-metilfurano (0,2 ml, 2,22 mmol) y 0,298 g de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  durante 1 h. La CCF (EtOAc al 30%/Hex) muestra que la reacción se ha completado. La cromatografía en gel de sílice con EtOAc al 25%/Hex proporciona 0,92 g (rendimiento del 96%) del furano 3.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  217,88, 171,08, 155,34, 154,93, 152,38, 151,49, 140,72, 123,98, 110,56, 106,45, 77,50, 75,89, 60,51, 54,98, 54,71, 47,45, 46,57, 38,73, 37,66, 36,21, 35,91, 27,96, 22,22, 19,14, 13,98, 13,77.

10

### Ejemplo 3

#### *Formación de diol 4 (esquema I)*

15 Se trata una disolución de dicarbonato 3 (1,0 g) en 10 ml de MeOH con 500 mg de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y se calienta hasta 40°C. Se deja la mezcla con agitación hasta que la CCF muestre que la reacción se ha completado. Una vez completa, se vierte la suspensión en agua y se aísla el producto con EtOAc. La concentración de la fase orgánica da el diol 4 como un aceite viscoso.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,7 (s, H), 5,45 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,29 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 2,09 (s, 3 H), 1,1 (s, 3 H); 0,75 (s, 3 H).

20

### Ejemplo 4

#### *Formación de alquino 5 (esquema I)*

25 Se roció una disolución de 2,8 g (25,0 mmol) de t-BuOK en 50 ml de THF a -10°C con acetileno durante 30 min. Después se añadió lentamente una disolución de la cetona 11 en 10 ml de THF mientras se continuaba rociando con acetileno. Se agitó la mezcla a -10°C durante 1 h y después de añadieron 2,0 ml de ácido acético en 10 ml de agua. Se aisló el producto mediante extracción con EtOAc tras verter la mezcla en agua. Se usó tolueno para eliminar el ácido acético mediante destilación azeotrópica. El espectro de RMN demuestra la presencia de pequeñas cantidades de ácido acético y tolueno; rendimiento de 2,25 g.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153,77, 151,21, 142,66, 122,83, 110,12, 106,1, 87,3, 79,42, 74,03, 72,29, 69,48, 50,61, 47,49, 45,70, 43,64, 42,87, 39,38, 39,06, 38,29, 37,68, 31,84, 23,7, 21,26, 19,27, 14,19, 13,9.

30

### Ejemplo 5

35

#### *Formación de lactol 6 (esquema I)*

Se presurizó una disolución de 1,55 g del alquino 5 (esquema I), 27 mg de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_2$  y 92 mg de  $\text{Ph}_3\text{P}$  en 20 ml de EtOAc hasta 689475 Pa con  $\text{CO}$  y 689475 Pa con  $\text{H}_2$  y se calentó hasta 80°C durante la noche. Se concentró la mezcla y se sometió a cromatografía en sílice con EtOAc al 90%/Hex para dar 2 fracciones. Se demostró mediante RMN que la fracción 1 era material de partida recuperado. La fracción 2 era el lactol deseado. RMC muestra señales para la mezcla de lactol a 94,8 y 94,5 ppm.

40

### Ejemplo 6

45

#### *Formación de 5,6-enona 6a (esquema I)*

Se enfría una mezcla de 2,0 g del lactol, 50 mg de KBr, 12 mg de TEMPO, 800 mg de  $\text{NaHCO}_3$  en 20 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 5 ml de agua hasta 5°C. Entonces se trata lentamente esta mezcla con 8 ml de NaOCl 1,1 M mientras se mantiene la temperatura inferior a 6°C. Tras la adición, se agita la mezcla 30 min adicionales y después se aísla el producto con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para proporcionar 6a (esquema I).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  209,82, 176,37, 153,19, 151,78, 143,34, 128,15, 121,41, 110,62, 106,53, 94,35, 72,0, 55,39, 50,44, 47,99, 44,41, 42,26, 39,03, 38,63, 37,1, 35,67, 31,9, 29,19, 23,39, 18,33, 15,69, 14,07.

50

### Ejemplo 7

55

#### *Formación de 4,5-enona 7 (esquema I) con ácido*

Se calienta una mezcla de 5,6-enona 6a (esquema I) (500 mg) y ácido oxálico (200 mg) en etanol (10 ml) a 60 40°C durante 3 h. Se elimina el etanol a presión reducida y se disuelve el residuo en acetato de etilo (50 ml), se lava la disolución orgánica con agua (2 X 50 ml), se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar la 4,5-enona 7 (esquema I).

65

## ES 2 280 739 T3

### Ejemplo 8

#### Formación de 4,5-enona 7 con base

- 5 Se calienta una mezcla de 5,6-enona 6a (500 mg) y DBU (200 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) a reflujo durante 3 h, luego se enfría, se diluye con disolución de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. Se seca el extracto sobre sulfato de sodio y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar la 4,5-enona 7.

### Ejemplo 9

#### Formación de dienona 9 (esquema I)

- 15 Se disuelve una disolución de 1,2 g del alcohol 7 en 10 ml de THF y se enfría hasta  $-33^{\circ}\text{C}$ . Entonces se añade de una vez  $\text{PCl}_5$  (950 mg). Se agita la disolución durante 3 h a  $-33^{\circ}\text{C}$  y luego se extingue añadiendo agua. Se aísla el producto con EtOAc para dar el dieno 9 (esquema I). Se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/Hexano.

### Ejemplo 10

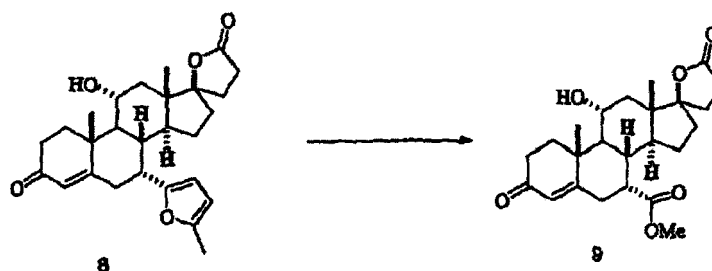
- 20 *Formación de ésteres metílicos a partir de sustituyentes de furano*

#### Procedimiento A

25

30

35



40

45

Se enfrió una disolución de derivado 8 de furano (esquema I) (1,0 g, 2,280 mmoles) en 100 ml de cloruro de metileno hasta  $-79^{\circ}\text{C}$ . Se hizo pasar una corriente de  $\text{O}_3/\text{O}_2$  a través de la disolución durante 10 min, entonces se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró hasta dar un residuo sólido, que se llevó a 50 ml de metanol/cloruro de metileno 1/1, se trató con 1,0 ml de piridina, y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Entonces se enfrió la disolución hasta  $-80^{\circ}\text{C}$ . Se hizo pasar una corriente de  $\text{O}_3/\text{O}_2$  a través de la disolución durante 4 minutos. Entonces se diluyó la mezcla con 100 ml de acetato de etilo y se extrajo con 70 ml de bicarbonato de sodio acuoso. Se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso hasta pH 0,5, entonces se extrajo con cloruro de metileno y se concentró hasta dar una espuma (peso: 250 mg). Se disolvió la espuma en tolueno/metanol, se trató con trimetilsilildiazometano (0,5 ml de disolución de hexano 2,0 M, 1,0 mmoles) a temperatura ambiente, luego se concentró la disolución para dar ester 9 como un aceite.

#### Procedimiento B

50

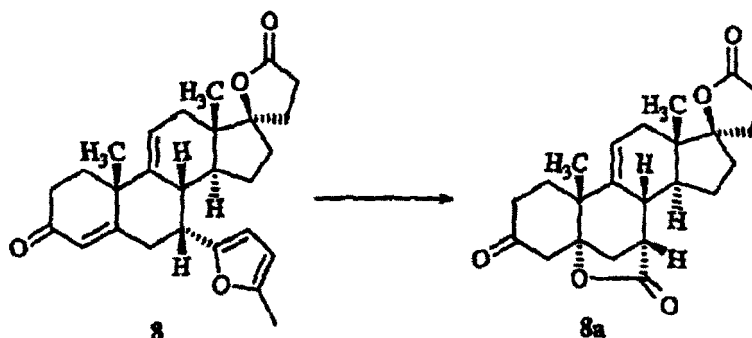
#### Etapas 1)

*Bis- $\gamma$ -lactona del ácido 5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -dihidroxipregn-9(11)-eno-3-ona-7 $\alpha$ ,21-dicarboxílico 8a (esquema I).*

55

60

65

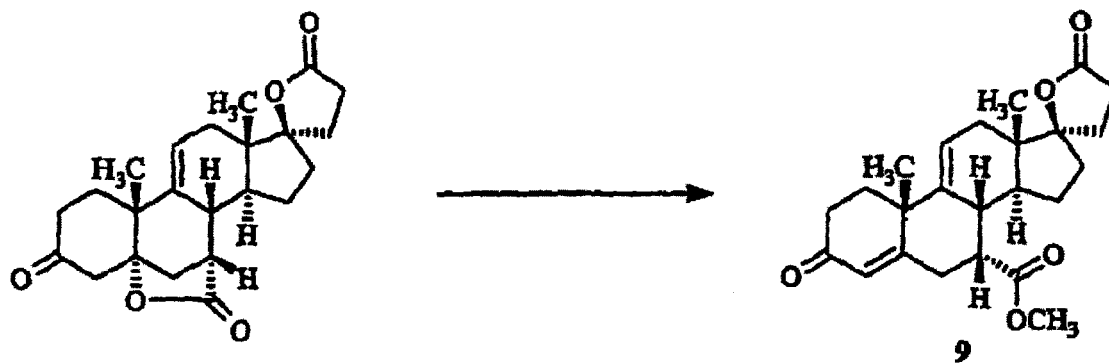


## ES 2 280 739 T3

Se enfría una mezcla de  $\gamma$ -lactona del ácido  $17\beta$ -hidroxi- $7\alpha$ -(5'-metil-2'-furyl)-pregna-4,9(11)-dien-3-ona-21-carboxílico (100 g, 0,23778 moles) y acetato de potasio (50,0 g, 0,5094 moles, 2,14 equivalentes) en acetona (500 ml) y agua (150 ml) hasta  $-10^{\circ}\text{C}$  y se trata con una suspensión de dibromantina (1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína) (34,0 g, 0,1189 moles, 0,50 equivalentes molares) en agua (100 ml) hasta que se produce un aumento del potencial redox. En este punto, el análisis de LC indicó una conversión completa en enodiona (III-cis). Entonces se extingue la mezcla de reacción que contiene la enodiona (III-cis) con isobutil vinil éter (1,0 ml, 0,768 g, 7,668 mmoles, 0,032 equivalentes), se concentra hasta una suspensión espesa, se diluye con cloruro de metileno (200 ml), y se trata con ácido clorhídrico concentrado a  $20^{\circ}\text{C}$  (50,0 ml, 0,50 moles, 2,10 equivalentes). Se agita la mezcla a  $20$ - $25^{\circ}\text{C}$  durante 2 h, momento en el que el análisis de LC indicó una conversión completa en enodiona (III-trans). Se separa la fase orgánica que contiene la enodiona (III-trans), se diluye con cloruro de metileno (80 ml) y metanol (300 ml), y se enfría hasta  $-48^{\circ}\text{C}$ . Se burbujea una corriente de  $\text{O}_3/\text{O}_2$  a través de esta mezcla hasta que el análisis de LC indica la desaparición completa de la enodiona (III-trans), entonces se extingue la mezcla con dimetilsulfuro (30,0 ml, 25,38 g, 0,4085 moles, 1,72 equivalentes), se agita a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 16 h, se concentra hasta un volumen de  $\sim 300$  ml, se diluye con metanol (350 ml), se concentra hasta un volumen de aproximadamente 300 ml, se diluye con isopropanol (40 ml) y metanol (80 ml), luego se trata con una disolución caliente ( $55$ - $60^{\circ}\text{C}$ ) de bicarbonato de potasio (120 g, 1,1986 moles, 5,04 equivalentes) en agua (240 ml). Se enfría esta suspensión hasta  $5$ - $10^{\circ}\text{C}$ , luego se añade peróxido de hidrógeno (50%, 66,0 g, que contiene 33,0 g (0,9703 moles, 4,08 equivalentes) de peróxido de hidrógeno) a lo largo de 3 horas. Se agita la mezcla durante cuatro horas y se extingue con dimetilsulfuro (40 ml, 33,84 g, 0,5447 moles, 2,29 equivalentes). Tras agitar a  $20$ - $25^{\circ}\text{C}$  durante 23 h, se diluye la mezcla con cloruro de metileno (100 ml) y agua (80 ml), y se acidifica hasta  $\text{pH} = 3,0$  con ácido clorhídrico concentrado. Se calienta la mezcla de dos fases hasta  $36^{\circ}\text{C}$ , luego se separan las fases y se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno (100 ml). Se combinan las fases orgánicas, se lavan con agua (75 ml), y vuelve a extraerse la fase acuosa con cloruro de metileno (25 ml). Se combinan las fases orgánicas, se concentran hasta un volumen de 150 ml, luego se tratan con ácido benzenosulfónico (1,0 g de material puro al 90%, que contiene 0,90 g (5,690 mmoles, 0,0239 equivalentes) de ácido benzenosulfónico) y acetona (50 ml). Entonces se concentra la mezcla atmosféricamente hasta un volumen de 160 ml, luego se diluye con acetona (250 ml), se concentra hasta un volumen de 200 ml, se enfría hasta  $12^{\circ}\text{C}$ , y se filtra. Se lava la torta de filtrado con acetona fría ( $2 \times 25$  ml) y se seca mediante corriente de nitrógeno para dar el compuesto del título, RMC (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 206,08, 176,47, 175,41, 139,63, 124,00, 94,89, 90,97, 47,08, 43,90, 42,36, 41,58, 41,07, 38,93, 36,97, 35,16, 33,01, 32,42, 32,42, 31,35, 29,10, 23,08, 22,98 y 14,23 d; RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0,94, 1,40, 1,4-2,8 y 5,70; EM (CI,  $\text{NH}_3$ )  $m/e = 385$  (P + H, 100%).

Etapa 2)

$\gamma$ -lactona 9 del ácido  $17\beta$ -hidroxi- $7\alpha$ -carbometoxipregna-4,9(11)-dien-3-ona-21-carboxílico (esquema I)



Se agita una mezcla de bis- $\gamma$ -lactona del ácido  $5\alpha,17\beta$ -dihidroxi- $9(11)$ -en-3-ona- $7\alpha,21$ -dicarboxílico (50,0 g, 0,13005 moles) y bicarbonato de potasio (16,92 g, 0,1690 moles, 1,30 equivalentes) en acetona (200 ml) y agua (100 ml) a  $45^{\circ}\text{C}$  durante 2 h, momento en el que la conversión de la 5,7-lactona (VII) en el ácido carboxílico (VI) es completa según LC. Entonces se trata la mezcla resultante con sulfato de dimetilo (22,92 g, 0,1817 moles, 1,40 equivalentes), se agita a  $45^{\circ}\text{C}$  durante 3 h, luego se trata con una disolución de bicarbonato de potasio (1,3 g, 0,0130 moles, 0,100 equivalentes) en agua (10 ml) seguido por trietilamina pura (1,81 ml, 1,314 g, 0,0130 moles, 0,100 equivalentes). Se agita la mezcla a  $45^{\circ}\text{C}$  durante 1 h, se extingue con ácido clorhídrico concentrado (1,92 ml, 2,304 g, que contiene 0,852 g (0,0234 moles, 0,180 equivalentes) de ácido clorhídrico), se enfría hasta  $0^{\circ}\text{C}$ , se concentra a presión reducida hasta un volumen de 150 ml (temperatura del recipiente de  $13^{\circ}\text{C}$ ), luego se filtra y se lava la torta de filtro con agua ( $2 \times 25$  ml) y se seca para dar el compuesto 9 del título (esquema I).

Ejemplo 11

*Formación de eplerenona*

Se oxida la dieneona 9 (esquema I) tal como se describe en las patentes de los EE.UU. números 4.559.332, y 5.981.744, y los documentos WO97/21720 y WO98/25948 para dar eplerenona.

## Ejemplo 12

*Alilación de cianuro de trimetilsililo con I*

5 Se enfrió una disolución del triacetato I (tabla 1) (1,0 g, 2,24 mmol) en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  hasta  $14^\circ\text{C}$  y se trató con 0,6 ml de TMSCN y 100 mg de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ . Se agitó la mezcla durante 5 h y se extrajo con acetato de etilo. Durante la concentración del extracto, precipitaron cristales de la disolución. Éstos se filtraron y secaron para proporcionar el nitrilo 18 como una mezcla de isómeros.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , como la mezcla)  $\delta$  147,31, 146,0, 131,68, 129,39, 128,12, 119,23, 115,47, 115,04, 62,74, 82,50, 51,13, 49,0, 47,72, 44,38, 43,67, 43,05, 37,32, 37,04, 36,32, 33,58, 32,09, 32,0, 27,92, 27,79, 26,75, 23,68, 23,32, 20,45, 19,13, 18,26, 12,30.

## Ejemplo 13

*Alilación de aliltrimetilsilano con V*

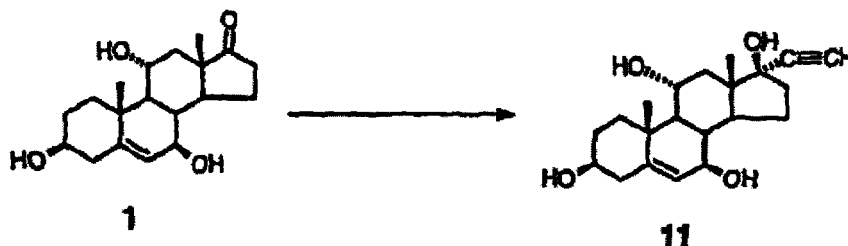
15 Se trata una disolución del triacetato V (tabla 1) y aliltrimetilsilano en acetonitrilo a temperatura ambiente con  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ . Tras 1 hora se añade agua lentamente para precipitar el producto. La filtración y secado proporciona el derivado 19 de alilo.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  221,05, 170,89, 193,87, 137,62, 127,15, 116,36, 74,26, 47,81, 46,29, 38,61, 37,49, 36,23, 35,61, 35,31, 31,57, 28,04, 22,61, 20,56, 19,64, 13,48.

## Ejemplo 14

*Adición de acetileno a productos intermedios 17-oxo*

25

30



35

## Etapa 1

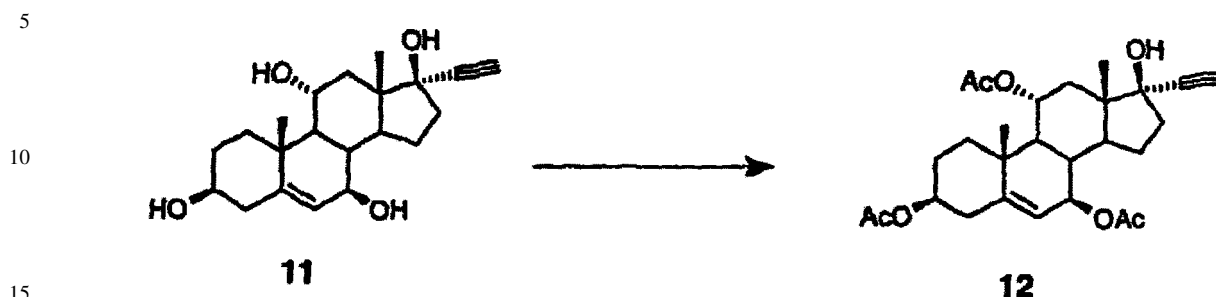
40 Se añade hexametildisilazano (HMDS) (100 ml) a una suspensión con agitación de 50,0 g de triol 1 en 400 ml de cloruro de metileno. Se añade sacarina (0,57 g) y se calienta la mezcla a reflujo durante 3 horas, tiempo durante el que se disuelve gradualmente la suspensión para dar una disolución transparente, ámbar. Se añade agua (5 ml) para extinguir cualquier exceso de HMDS. Tras 5 minutos a reflujo, se filtra la mezcla a través de una capa de 32,6 g magnesol humectada con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sobre un embudo filtrante con placa porosa gruesa de 350 ml. El filtrado debe ser transparente y casi incoloro. Se lava la torta de filtrado con 2 x 100 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se concentran los filtrados combinados a presión reducida y se elimina el cloruro de metileno residual mediante evaporación con 2 x partes de 45 500 ml de tetrahidrofurano (THF), concentrando hasta sequedad tras cada adición para dar un sólido blanco.

## Etapa 2

50 Se enfría una suspensión de t-butoxido de potasio (42,0 g) en 500 ml de THF hasta  $-9^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$  con un baño de hielo/metanol. Se burbujea acetileno dentro de la mezcla justo bajo la superficie con agitación moderada durante al menos 1 hora. Se añade el producto intermedio esteroide sililado anterior en THF (400 ml) a lo largo de 30 min mientras se mantiene una temperatura de reacción de  $0^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ . Tras la adición, se agita la mezcla durante otra hora a  $5^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ . Se añade agua (100 ml) lentamente dejando calentarse la mezcla de reacción hasta  $15^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ . Se añaden lentamente 125 ml de HCl al 10% para reducir el pH hasta de 2,5 a 3. Se agita la mezcla a pH de 2,5 a 3, añadiendo pequeñas cantidades de HCl al 5% según se necesite para mantener un pH de 2,5 a 3, durante de 1 a 2 horas a  $20^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ . Cuando la hidrólisis es completa, se añade una disolución de  $\text{NaHCO}_3$  medio saturada para aumentar el pH hasta de 5,5 a 6. Se diluye la mezcla con acetato de etilo (500 ml) y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo y se lavan las fases combinadas de acetato de etilo con agua, salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran para dar el producto 2 de adición.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  141,99, 127,38, 89,37, 77,73, 75,24, 72,13, 70,54, 67,68, 54,13, 49,57, 47,43, 43,94, 42,58, 40,52, 40,22, 39,01, 38,09, 31,95, 25,8, 18,58, 14,09.

65

## Ejemplo 15

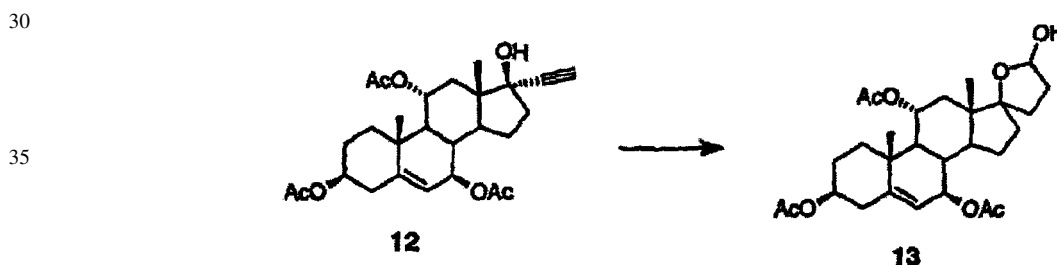
*Hidroxiacetilaciones*

20

25

Se enfría una mezcla del tetraol 11 (esquema II) (50,00 g, 144 mmol) disuelto en piridina (150 ml) hasta <math><10^{\circ}\text{C}</math> en un baño de hielo. Se añade dimetilaminopiridina (DMAP) (1,7 g, 14 mmol) seguido de la adición lenta de anhídrido acético (41,4 ml, 439 mmol) a una velocidad para mantener la temperatura de disolución inferior a \text{H}\_2\text{O} (2 x 50 ml), se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentra. Se recristaliza el producto en tolueno (100 ml).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,68, 170,10, 143,48, 128,90, 128,10, 125,17, 122,59, 86,63, 78,21, 75,07, 74,40, 72,79, 71,47, 50,16, 48,07, 47,02, 38,76, 38,06, 37,83, 37,67, 36,92, 27,66, 24,18, 21,74, 21,44, 18,65, 13,06.

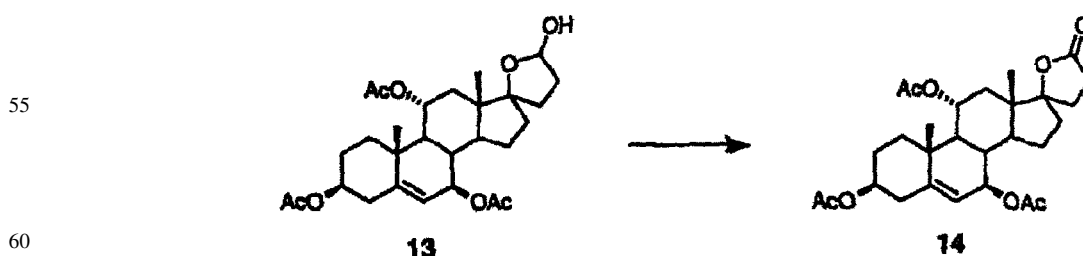
## Ejemplo 16

*Hidroformilación de aductos de acetileno*

45

Se calienta una disolución del triacetato 12 (esquema II) (25,4 g, 54 mmol),  $\text{PPh}_3$  (2,13 g, 8,1 mmol) y  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  (716 mg, 1,62 mmol) en acetato de etilo (200 ml) a  $80^{\circ}\text{C}$  bajo una mezcla 1/1 de hidrógeno/monóxido de carbono a una presión de 1172108 Pa durante 12 horas. Se concentra la mezcla a presión reducida y se purifica el producto 13 (esquema II) mediante cromatografía en columna (70/30 EtOAc/Hex y 500 g de sílice). El espectro de RMC de este compuesto se complicó por los isómeros de anillo abierto y anillo cerrado y por tanto no se caracterizó completamente.

## Ejemplo 17

*Oxidación de lactol en lactona*

65

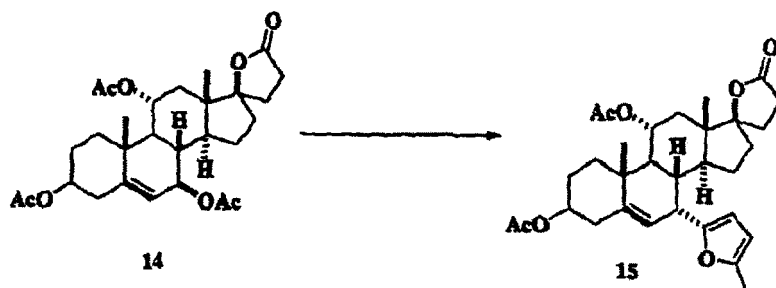
Se enfría una mezcla del lactol 4 (esquema I) (25 g, 50 mmol), cloruro de metileno (250 ml), agua (38 ml), 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO) (156 mg, 1 mmol), KBr (595 mg, 5 mmol), y  $\text{NaHCO}_3$  (5,5 g, 65 mmol) hasta  $\leq 10^{\circ}\text{C}$  en un baño de hielo. Se añade lentamente una disolución de hipoclorito de sodio 1,1 M ( $\text{NaOCl}$ ) (50 ml, 55 mmol). Se deja calentarse la mezcla hasta temperatura ambiente y se diluye con agua (50 ml). Se separan las fases y se lava la fase orgánica con salmuera (2 x 50 ml). Se seca la fase orgánica con  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se concentra para proporcionar 5 como una espuma blanquecina.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177,94, 172,60, 172,15, 171,58, 145,49, 124,36,

## ES 2 280 739 T3

96,18, (79,22, 78,90, 78,59 CDCl<sub>3</sub>), 76,59, 74,57, 72,63, 52,14, 49,55, 47,75, 40,00, 39,75, 39,61, 38,65, 37,47, 32,74, 30,85, 29,56, 26,01, 23,61, 23,37, 23,17, 23,11, 20,52, 16,19.

### Ejemplo 18

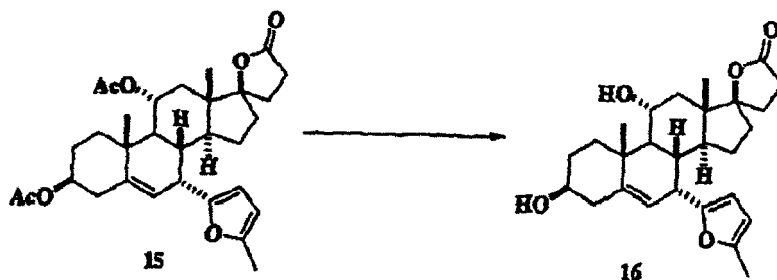
#### Furanilación



Se trató una disolución del triacetato 14 (esquema I) (1,30 g, 2,58 mmol), 2-metilfurano (0,8 ml) en 25 ml de acetonitrilo a 20°C con 250 mg de Sc(OTf)<sub>3</sub> y se dejó agitar durante 1 h. Se aisló el producto mediante extracción con EtOAc y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc al 40%/Hex para proporcionar 1,0 g (rendimiento del 74%) del furano 15. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 176,27, 170,45, 169,85, 152,53, 150,96, 140,60, 123,45, 110,05, 106,01, 94,95, 73,39, 71,37, 46,50, 45,40, 44,60, 38,55, 38,37, 38,06, 37,78, 37,74, 36,89, 35,41, 31,81, 30,72, 28,96, 28,93, 27,69, 23,07, 22,63, 21,74, 20,98, 18,80, 14,83, 14,13, 14,06, 13,62.

### Ejemplo 19

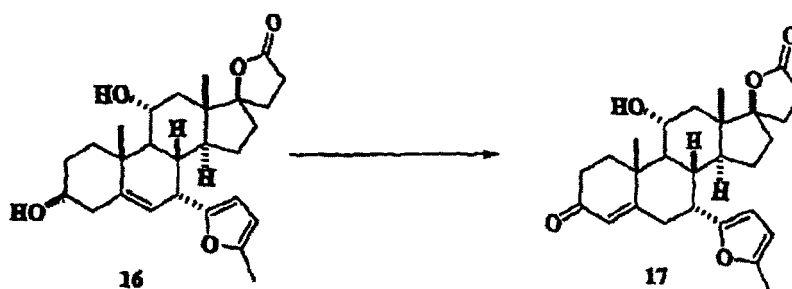
#### Hidrólisis de acetato



Se agitó una mezcla de 810 mg del diacetato 15 (esquema II), 112 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 20 ml de metanol a TA durante la noche. La CCF indicó que la reacción no era completa de modo que se añadieron 100 mg adicionales de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se continuó la agitación hasta que la CCF mostró una reacción completa. Se acidificó la mezcla con HCl 1 M y se extrajo el producto con EtOAc. La cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc al 100% proporciona 610 mg (rendimiento del 89,5%) del diol 16 (esquema II). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 176,68, 153,20, 150,79, 142,05, 122,32, 109,80, 105,94, 95,3, 71,83, 68,64, 50,13, 45,81, 44,88, 42,73, 42,62, 39,01, 38,56, 37,73, 36,81, 35,44, 31,57, 30,84, 29,06, 23,13, 18,81, 15,27, 13,64.

### Ejemplo 20

#### Oxidación de 16 para formar 17



## ES 2 280 739 T3

Se disolvió el diol 16 (esquema II) en 2 ml de tolueno y 0,1 ml de acetona y se trató con 50 mg de isopropóxido de aluminio y se calentó hasta 100°C. Tras varias horas pareció no haber conversión, de modo que se añadieron 0,1 ml de ciclohexanona y se calentó la mezcla durante la noche. Se aisló el producto 17 (esquema II) mediante cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 199,96, 177,05, 170,32, 153,34, 150,74, 126,7, 109,14, 106,33, 95,54, 69,08, 52,50, 46,26, 46,0, 43,58, 40,13, 39,05, 38,8, 37,93, 36,92, 35,66, 34,59, 31,33, 29,47, 23,06, 18,83, 16,01, 13,90.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

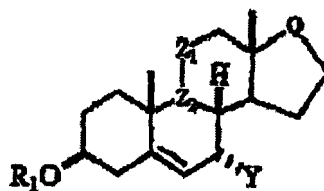
65

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar compuestos esteroideos sustituidos en 7 de fórmula I,

5

10



Fórmula I

15

en la que

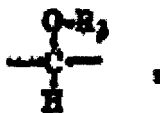
$R_1$  es H o  $-COR_2$ ;

20

$R_2$  es alquilo  $C_1-C_6$  o alcoxilo  $C_1-C_6$ ;

$Z_1$  es  $CH_2$  o

25



30

en el que

$OR_3$  está en la configuración  $\alpha$ ;

35

$R_3$  es H o  $-COR_2$ ;

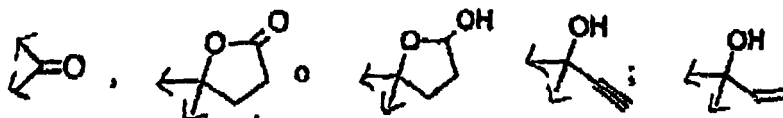
$Z_2$  es  $CH$ ; o

40

$Z_1$  y  $Z_2$  pueden tomarse juntos para formar un doble enlace carbono-carbono;

Q es

45



50

Y es  $-CN$ ,  $-CH_2-CH=CH_2$ ,

55



60

$CHR_4C(O)Ar$ ,  $CHR_4C(O)(alquilo C_{1-6})$ ,  $CHR_4C(O)XAr$ , o  $CHR_4C(O)X(alquilo C_{1-6})$ ;

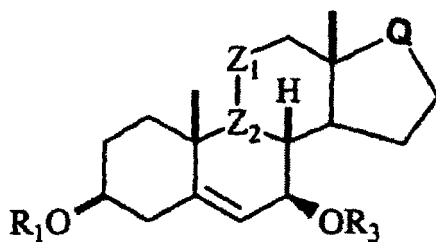
en el que

$R_4 = O$ -alquilo  $C_{1-6}$  o arilo

65

$X=O$  o  $S$

comprendido por hacer reaccionar un producto intermedio esteroide de fórmula II,



**FÓRMULA II**

en la que  $R_1$  y  $R_3$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $R_2$  y  $Q$  son como para la fórmula I;

con un reactivo nucleófilo en presencia de un catalizador de ácido de Lewis.

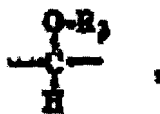
2. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 en el que:

en el que

$R_1$  es H o  $-\text{COR}_2$ ;

$R_2$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o alcoxilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ;

$Z_1$  es  $\text{CH}_2$ , o



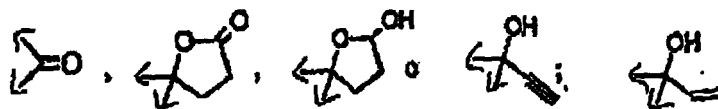
en el que  $\text{OR}_3$  está en la configuración a;

$R_3$  es H o  $-\text{COR}_2$ ;

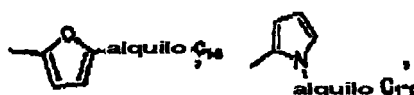
$Z_2$  es  $-\text{CH}-$ ; o

$Z_1$  y  $Z_2$  pueden tomarse juntos para formar un doble enlace carbono-carbono;

$Q$  es



$Y$  es  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$ ,



$\text{CHR}_4\text{C(O)Ar}$ ,  $\text{CHR}_4\text{C(O)(alquilo C}_{1-6})$ ,  $\text{CHR}_4\text{C(O)XAr}$ , o  $\text{CHR}_4\text{C(O)X(alquilo C}_{1-6})$ ;

en el que  $R_4 = \text{O(alquilo C}_{1-6})$  o arilo

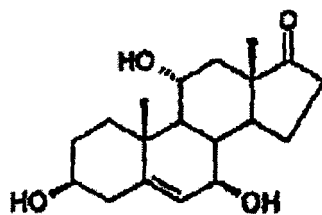
$X = \text{O}$  o  $\text{S}$

3. Procedimiento según la reivindicación 1 que comprende además las etapas de:

a) hacer reaccionar un esteroide ceto de fórmula 1

5

10



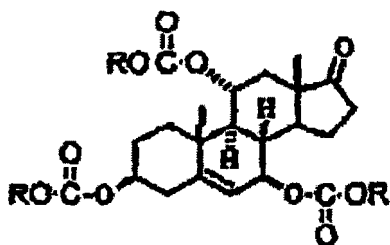
**Fórmula 1**

15

con un cloroformiato de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cloroformiato de bencilo o un alcocarbonilbenzotriazol en presencia de una base orgánica terciara para dar un tricarbonato de fórmula 2 en el que R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o bencilo;

20

25



**Fórmula 2**

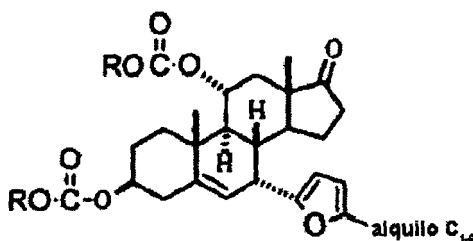
30

b) hacer reaccionar un compuesto triacilo de fórmula 2 con un 2-alquilfurano C<sub>1-6</sub> en presencia de un catalizador de ácido de Lewis para dar un compuesto de éster diacílico de fórmula 3;

35

40

45



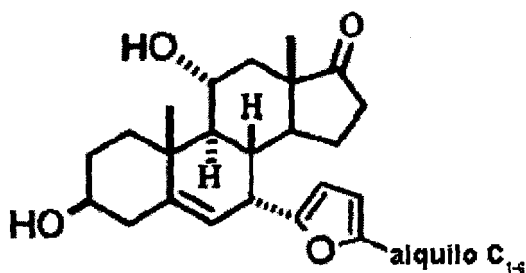
**Fórmula 3**

50

c) hidrolizar el compuesto de éster diacílico de fórmula 3 en presencia de una base para dar un éster dihidroxílico de fórmula 4;

55

60



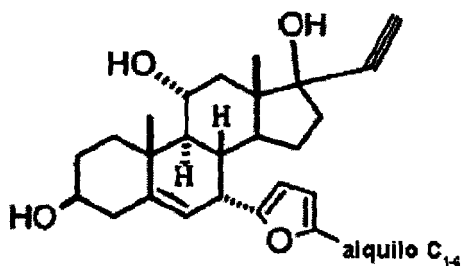
**Fórmula 4**

65

d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 4 con acetileno en presencia de una base fuerte para dar un compuesto acetilénico de fórmula 5;

5

10



15

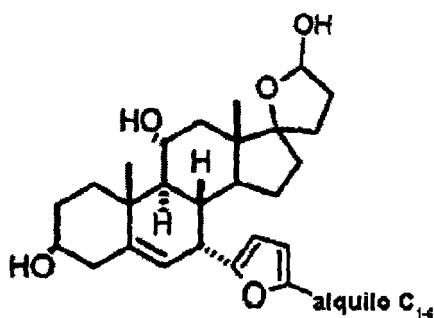
**Fórmula 5**

e) hacer reaccionar un compuesto acetilénico de fórmula XVII con monóxido de carbono en presencia de un ligando de catalizador de rodio para dar un lactol de fórmula 6;

20

25

30



35

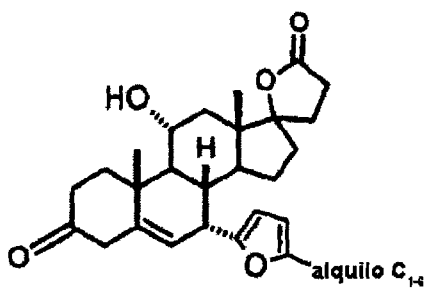
**Fórmula 6**

f) oxidar un lactol de fórmula 6 para dar una lactona de fórmula 6a;

40

45

50



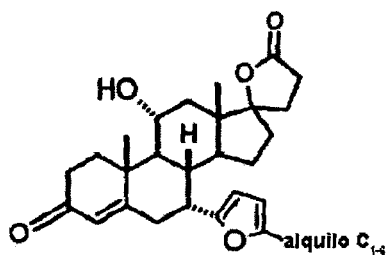
**Fórmula 6a**

55

g) isomerizar el doble enlace en 4,5 de 6a para dar una lactona de fórmula 7

60

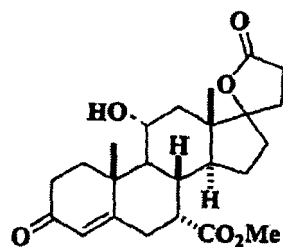
65



**Fórmula 7**

h) brominar, ozonizar, oxidar y esterificar un compuesto de fórmula 7 para dar un éster de fórmula 8;

5



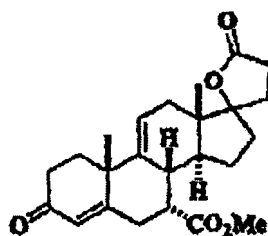
10

**Fórmula 8**

15

i) deshidratar un compuesto de fórmula 8 para dar un producto intermedio de fórmula 9;

20



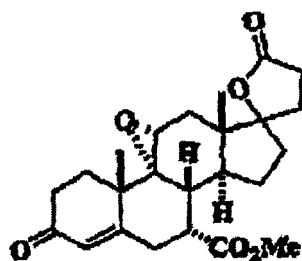
25

**Fórmula 9**

30

j) oxidar una dienona de fórmula 9 mediante lo cual se obtiene eplerenona (fórmula 10).

35



40

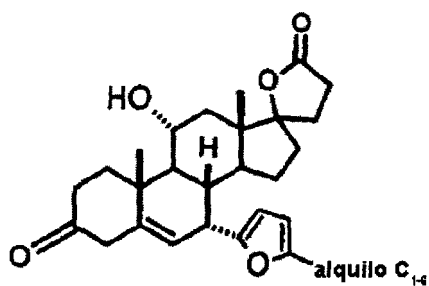
**Fórmula 10**

45

50

4. Compuesto de fórmula 6a.

55



60

**Fórmula 6a**

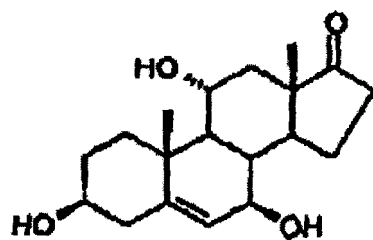
65

5. Procedimiento según la reivindicación 1 que comprende además las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 1

5

10



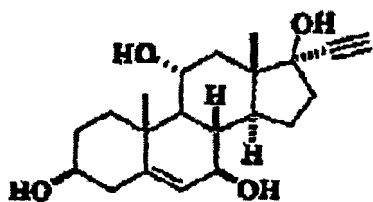
15

**Fórmula 1**

con acetileno para dar un compuesto de fórmula 11;

20

25



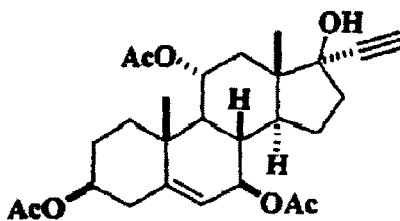
30

**11**

b) acilar un compuesto de fórmula 11 para dar un compuesto de fórmula 12;

35

40



45

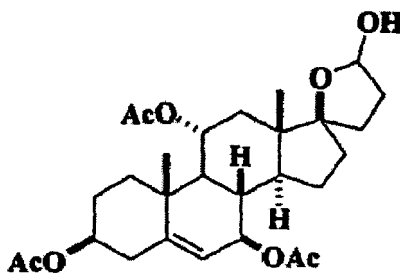
**12**

c) hidroformilar un compuesto de fórmula 12 para dar un compuesto de fórmula 13;

50

55

60



65

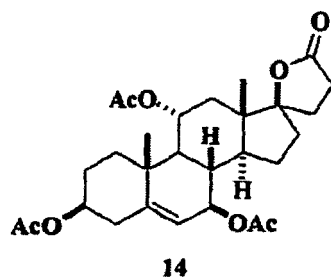
**13**

## ES 2 280 739 T3

d) oxidar un compuesto de fórmula 13 para dar un compuesto de fórmula 14;

5

10

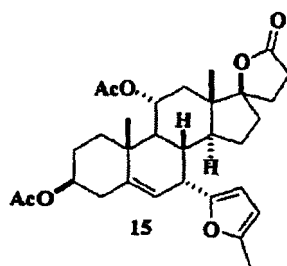


15

e) poner en contacto un compuesto de fórmula 14 con un 2-alkilfurano en presencia de un ácido de Lewis para dar un compuesto de fórmula 15;

20

25

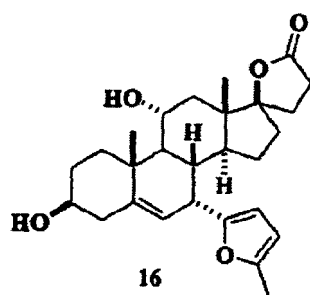


30

f) hidrolizar un compuesto de fórmula 15 para dar un compuesto de fórmula 16;

35

40



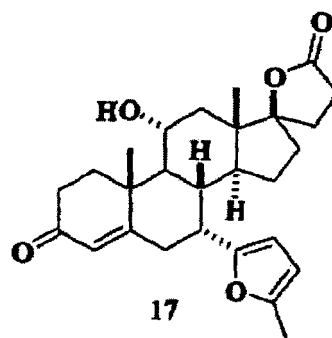
45

g) oxidar un compuesto de fórmula 16 para dar un compuesto de fórmula 17;

50

55

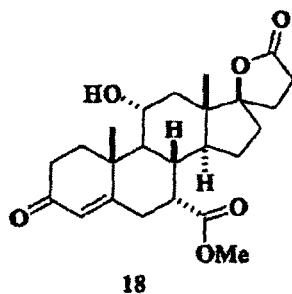
60



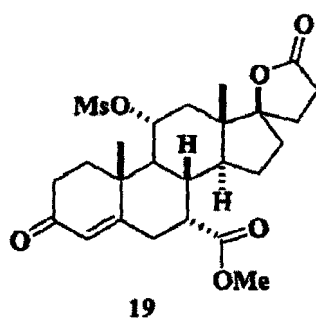
65

## ES 2 280 739 T3

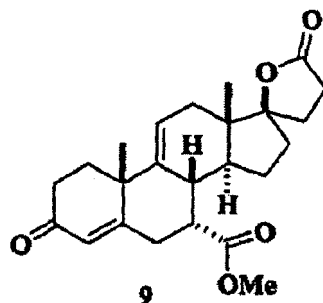
h) convertir el anillo de furano de un compuesto de fórmula 17 en un compuesto metoxicarbonilo de fórmula 18;



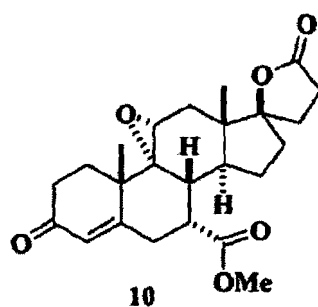
i) convertir un compuesto de fórmula 18 en un éster sulfonato de fórmula 19;



j) eliminar el éster sulfonato de fórmula 19 para dar un compuesto de fórmula 9;



k) oxidar un compuesto de fórmula 9 para dar un compuesto de fórmula 10, eplerenona.



65 6. Procedimiento para preparar eplerenona según la reivindicación 5 que comprende además la sililación de un compuesto de fórmula 1 antes de la reacción con acetileno para dar un producto intermedio sililado y eliminar dichos grupos sililo durante el aislamiento de un compuesto de fórmula 11.