



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 306 488**

(51) Int. Cl.:

**C07J 5/00** (2006.01)

**C07J 7/00** (2006.01)

**C07J 51/00** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **99108237 .1**

(86) Fecha de presentación : **30.05.1995**

(87) Número de publicación de la solicitud: **0969012**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **05.01.2000**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de  $\Delta^{9,11}$  y 21-cloro corticosteroides.**

(30) Prioridad: **01.06.1994 US 252302**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.11.2008**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.11.2008**

(73) Titular/es: **Schering Corporation**  
**2000 Galloping Hill Road**  
**Kenilworth, New Jersey 07033-0530, US**

(72) Inventor/es: **Fu, Xiaoyong;**  
**Thiruvengadam, Tiruvettipuram K.;**  
**Tann, Chou-Hong;**  
**Lee, Junning y**  
**Colon, Cesar**

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 306 488 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 la preparación de  $\Delta^{9,11}$  y 21-cloro corticosteroides.

## 5 Antecedentes de la invención

La síntesis de corticosteroides con utilidad terapéutica, tal como la mometasona, betametasona y beclometasona, requiere la funcionalización de las posiciones C-9 y C-11 de la molécula de esteroide. La funcionalidad se introduce generalmente vía intermediarios de  $\Delta^{9,11}$  esteroide.

10 En la técnica se conocen métodos para preparar esteroides con un doble enlace 9,11. Por ejemplo, se puede convertir un 11-hidroxi esteroide en el correspondiente mesilato (por tratamiento con cloruro de mesilo) que se transforma en un  $\Delta^{9,11}$  esteroide vía una reacción de eliminación. Sin embargo, los métodos de la técnica anterior no son regioespecíficos en el caso de los 11 $\alpha$ -hidroxi esteroides y conducen típicamente a mezclas de  $\Delta^{9,11}$  esteroide que contienen 10-15% de los esteroides  $\Delta^{9,12}$  análogos. La separación de estos productos regioisoméricos es dificultosa, requiriendo en general procedimientos laboriosos de separación física, que llevan a costos mayores y a rendimientos menores. Por lo tanto, sería deseable desarrollar un método regioselectivo eficiente para preparar  $\Delta^{9,11}$  esteroides, ya sea a partir de 11 $\alpha$ - u 11 $\beta$ -hidroxi-esteroides, para el uso como intermediarios en la síntesis de los corticosteroides.

20 La introducción de un grupo 21-cloro también tiene importancia comercial, por ejemplo para la preparación de intermediarios y compuestos terapéuticamente importantes tales como la mometasona. La conversión de 21-hidroxi esteroides en el 21-cloro esteroide análogo por desplazamiento de cloruro de un intermediario 21-metansulfonilo es conocida. Sin embargo, esta reacción no es regioselectiva en el caso de los 11-hidroxi esteroides, dado que el cloruro de metanosulfonilo reacciona tanto con los grupos 11- como 21-hidroxi. Además, Wuts *et al.*, *Syn. Comm.* 23, (15) 2199-2211 (1993) describe un método para preparar 21-cloro esteroides usando el reactivo de Vilsmeier (preparado a partir de DMF y POCl<sub>3</sub> o fosgeno).

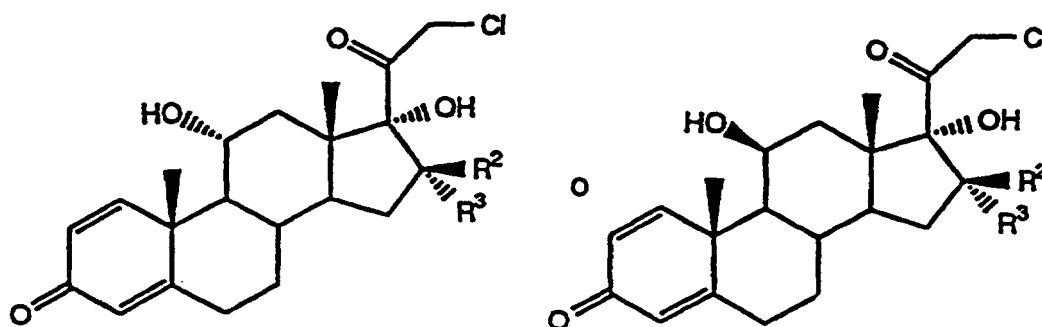
El documento EPA 3.341 describe la 21-cloración de pregnanos sin sustituir en la posición 16.

30 Teniendo en cuenta la importancia tanto de los grupos 21-cloro como de los dobles enlaces 9,11 sería deseable desarrollar un procedimiento de una etapa para introducir en forma eficiente ambos grupos funcionales en una única molécula de esteroide.

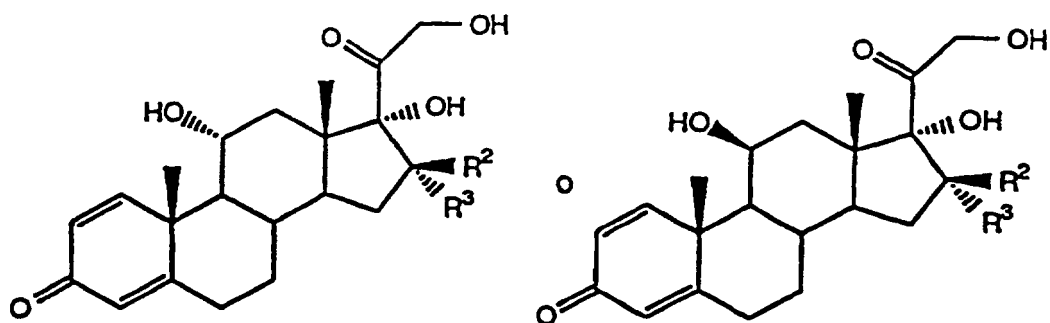
## 35 Compendio de la invención

El procedimiento de la presente invención es químicamente eficiente y, cuando se requiere un grupo  $\Delta^{9,11}$  y un grupo 21-cloro, permite la introducción en una sola etapa de ambos grupos funcionales.

40 La presente invención proporciona un procedimiento para preparar regioselectivamente un 21-cloro esteroide de la fórmula



en la que uno de  $R^2$  o  $R^3$  es  $CH_3$  y el otro es H, que comprende tratar un triol de la fórmula



en la que  $R^2$  y  $R^3$  son como se ha definido anteriormente, con trifenilfosfina y  $CCl_4$  o cloruro de p-toluensulfonilo y  $LiCl$ .

#### Descripción detallada

Tal como se usa aquí, el término “alquilo” significa una cadena de hidrocarburo, insaturada, lineal o ramificada, con 1 a 6 átomos de carbono y “alcoxi” se refiere en forma similar a un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono;

“halógeno” significa bromo, cloro o iodo;

“base de amina terciaria” significa piridina o una trialquilamina, tal como trietilamina, N-etilpiperidina, DMAP o base de Hünig o combinaciones de éstos.

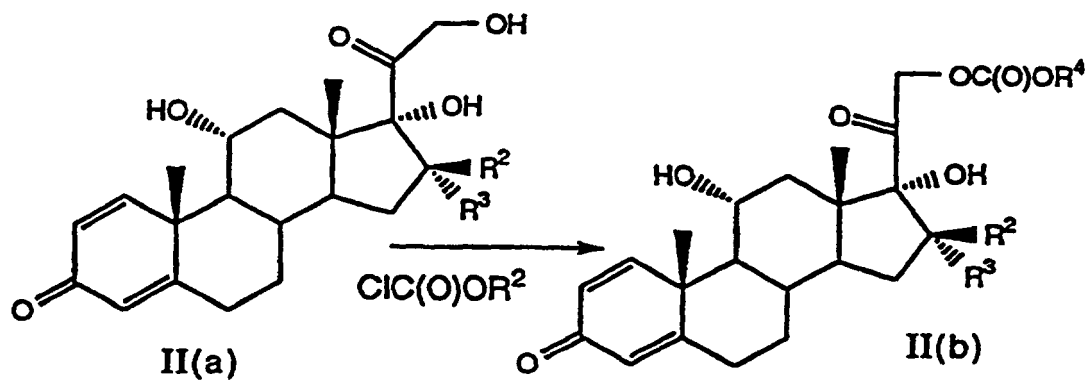
Los siguientes disolventes y reactivos empleados en el procedimiento de la presente invención se identifican por medio de las abreviaturas que se indican a continuación: acetato de etilo (EtOAc); ácido acético (HOAc); tetrahydrofurano (THF); dimetilsulfóxido (DMSO); trietilamina ( $Et_3N$ ); diisopropiletilamina (base de Hünig); metanol (MeOH); 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); trifenilfosfina ( $PPh_3$ ); diisopropil éter ( $iPr_2O$ ); dimetoxietano (DME); t-butilmetil éter (t-BuOMe); N,N-dimetilaminopiridina (DMAP); dimetilformamida (DMF); cloruro de p-toluenosulfonilo (TsCl).

El siguiente, se designa Procedimiento A, para deshidratar en forma regioselectiva un 11-hidroxi-esteroide de la fórmula II o IV para formar un  $\Delta^{9,11}$  esteroide de la fórmula I, como se muestra en el Esquema de Reacción A.

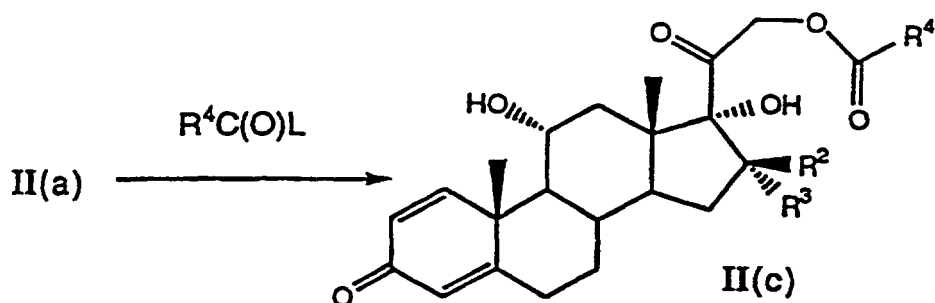
(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema de Reacción A

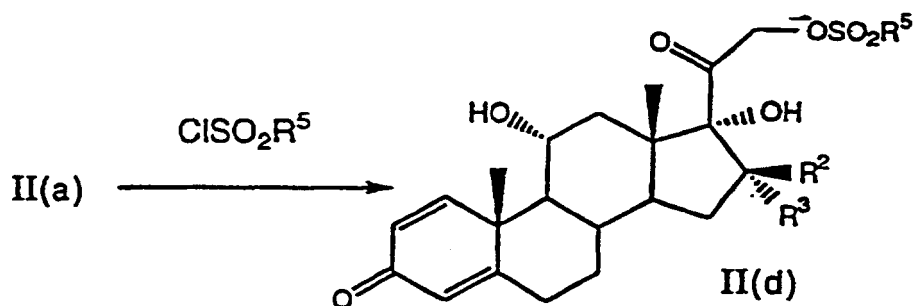
Etapa A1(a)



Etapa A1(b)

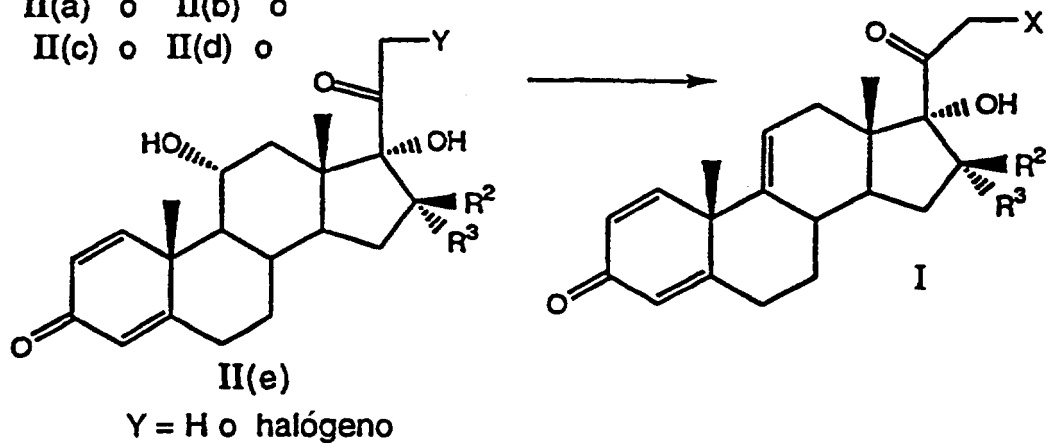


Etapa A1(c)



Etapa A2

II(a) o II(b) o  
II(c) o II(d) o



En la Etapa A1(a) se trata un 11-hidroxi-esteroide II (a), por ejemplo un compuesto de la fórmula II donde X representa -OR y R representa H, con un cloroformiato de alquilo de la fórmula  $\text{ClCO}_2\text{R}^4$  donde  $\text{R}^4$  representa alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , preferentemente cloroformiato de etilo, y una base de amina terciaria, preferentemente N-etilpiperidina, base de Hünig o  $\text{Et}_3\text{N}$ , para formar un compuesto de la fórmula II(b), por ejemplo un compuesto de la fórmula II en la cual Q representa X o -O-C(O)O-B donde B tiene la definición indicada anteriormente, X representa -OR, R es -C(O) $\text{R}^1$  y  $\text{R}^1$  es alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ .

Alternativamente, en la Etapa A1(b) se trata un compuesto II(a) con  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  o un agente acilante de la fórmula  $\text{R}^4\text{C(O)L}$  donde  $\text{R}^4$  tiene la definición indicada anteriormente y L es un grupo saliente adecuado tal como halógeno, y una base de amina terciaria, tal como piridina, eventualmente en la presencia de DMAP, para formar un compuesto de la fórmula II(c), por ejemplo un compuesto de la fórmula II donde Q es X, X es -OR, R es -C(O) $\text{R}^1$  y  $\text{R}^1$  es  $\text{CF}_3$  o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ .

En una segunda alternativa, ilustrada anteriormente como Etapa A1(c), se trata el compuesto II(a) con un cloruro de sulfonilo de la fórmula  $\text{ClSO}_2\text{R}^5$  donde  $\text{R}^5$  es  $\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$  en la presencia de una base de amina terciaria, preferentemente  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP o una mezcla de  $\text{Et}_3\text{N}$  y DMAP, a una temperatura entre  $-20$  y  $60^\circ\text{C}$ , preferentemente entre  $0^\circ$  y  $40^\circ\text{C}$ , y de mayor preferencia entre  $10^\circ$  y  $30^\circ\text{C}$ , para formar un compuesto de la fórmula II(d), por ejemplo un compuesto de la fórmula II donde Q es X, X es  $\text{-OSO}_2\text{R}^5$  y  $\text{R}^5$  es  $\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ .

En la Etapa A2, se trata un compuesto de la fórmula II (e), por ejemplo un compuesto de la fórmula II donde Q representa X y X representa H o halógeno, o un compuesto de la fórmula II(a), II(b), II(c) o II(d) con  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{POCl}_3$ , o  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  e imidazol, o  $\text{PPh}_3$  y  $\text{CCl}_4$ . Cuando la reacción se lleva a cabo usando  $\text{PCl}_5$ , preferiblemente transcurre a baja temperatura, p.ej., a  $0^\circ$  a  $-100^\circ\text{C}$ , preferentemente  $-40^\circ$  a  $-90^\circ\text{C}$  y con mayor preferencia alrededor de  $-60^\circ\text{C}$  a  $-85^\circ\text{C}$ , en un disolvente orgánico adecuado tal como THF, para formar un  $\Delta^{9,11}$  esteroide de la fórmula I.

Cuando la etapa A2 se lleva a cabo usando  $\text{PPh}_3$  y  $\text{CCl}_4$ , la reacción transcurre a  $0^\circ\text{C}$  a  $100^\circ\text{C}$ , preferiblemente a  $20^\circ$  a  $80^\circ\text{C}$ , en un disolvente adecuado, tal como  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Cuando se usan  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  e imidazol en la etapa A2, la reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como THF, a  $0^\circ$  a  $-100^\circ\text{C}$ , preferiblemente aproximadamente  $-10^\circ$  a  $-80^\circ\text{C}$ , y con mayor preferencia a  $-20^\circ$  a  $-78^\circ\text{C}$ . Finalmente, cuando se usa  $\text{POCl}_3$ , la etapa A2 se lleva a cabo en presencia de piridina en un disolvente adecuado, tal como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , a  $-40^\circ$  a  $100^\circ\text{C}$ , preferiblemente a  $-20^\circ$  a  $80^\circ\text{C}$ , y lo más preferiblemente a  $-5^\circ$  a  $60^\circ\text{C}$ . Cuando se usa  $\text{PCl}_3$  en la etapa A2, la reacción se lleva a cabo preferiblemente a  $-80^\circ$  a  $50^\circ\text{C}$ , preferiblemente a  $-40^\circ$  a  $30^\circ\text{C}$ , y lo más preferiblemente a  $-20^\circ$  a  $25^\circ\text{C}$ .

Los compuestos de la fórmula I en los cuales X representa -OR y R representa -C(O) $\text{R}^1$  se pueden convertir en compuestos de la fórmula I donde X representa -OR y R representa H, por hidrólisis usando métodos conocidos. Además, se pueden convertir compuestos de la fórmula I en los cuales X representa -OR y R representa H en compuestos de la fórmula I, en los cuales X representa halógeno, por medio de métodos conocidos.

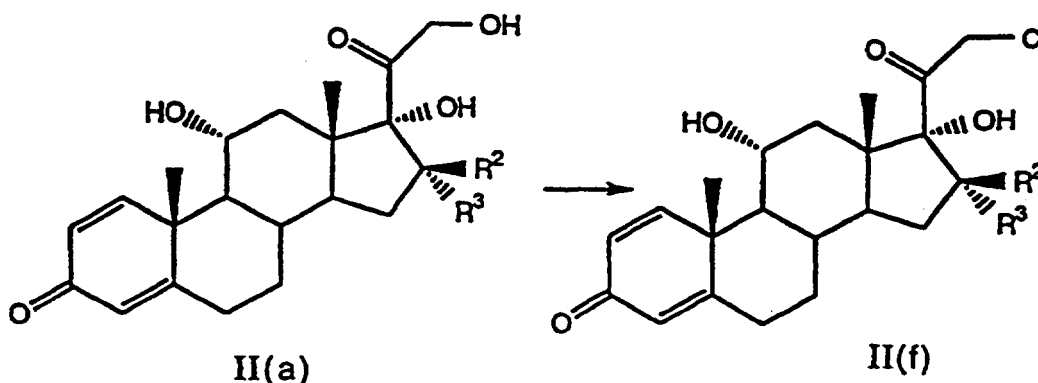
En el Procedimiento A como se ha ilustrado anteriormente, se usa el 11- $\beta$ -hidroxi-esteroide análogo, por ejemplo un compuesto de la fórmula IV, en lugar del 11- $\alpha$ -hidroxi-esteroide (II).

Los compuestos iniciales de la fórmula II(a) y II(e) y los compuestos análogos de la fórmula IV son conocidos y se pueden preparar de acuerdo con métodos establecidos.

Los  $\Delta^{9,11}$  esteroides preparados de acuerdo con el Procedimiento A presentan una elevada pureza y contienen preferentemente menos de 2% de los regio-isómeros  $\Delta^{11,12}$  no deseados.

La presente invención comprende un procedimiento para convertir regioselectivamente un 11,17,21-trihidroxi esteroide en un 21-cloro-11,17-dihidroxi esteroide como se muestra en el esquema de reacción AA.

Esquema de reacción AA



En el esquema de reacción AA, se trata un compuesto de fórmula II(a) con  $\text{PPh}_3$  y  $\text{CCl}_4$  en presencia de un disolvente adecuado, tal como  $\text{CH}_3\text{CN}$ , a  $-20^\circ$  a  $40^\circ\text{C}$ , preferiblemente a  $0^\circ$  a  $30^\circ\text{C}$ , y lo más preferiblemente a  $20^\circ$  a  $30^\circ\text{C}$ , para formar selectivamente un compuesto de fórmula II(f), es decir, un compuesto de fórmula II en la que Q es X y X es Cl.

Alternativamente, en el esquema de reacción AA, se trata un compuesto de fórmula II(a) con  $\text{TsCl}$  y una base amina terciaria, tal como  $\text{Et}_3\text{N}$  o una combinación de  $\text{Et}_3\text{N}$  y DMAP, en un disolvente adecuado, tal como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , a  $-20^\circ$  a  $40^\circ\text{C}$ , preferiblemente a  $0^\circ$  a  $30^\circ\text{C}$ , y con mayor preferencia a temperatura próxima a la ambiental, para formar un intermedio de 21-tosilato, que se trata después con  $\text{LiCl}$  a  $20^\circ$  a  $60^\circ$ , preferiblemente a  $30^\circ$  a  $50^\circ$  y con mayor preferencia a aproximadamente  $40^\circ\text{C}$ , para formar el 21-cloruro II(f).

La presente invención proporciona además un procedimiento AA como se muestra anteriormente, donde se usa el 11- $\beta$ -hidroxi-esteroide análogo, p. ej. un compuesto de fórmula IV, en lugar del 11- $\alpha$ -hidroxi-esteroide II(a).

Las siguientes preparaciones y ejemplos son ilustrativos del procedimiento de la presente invención.

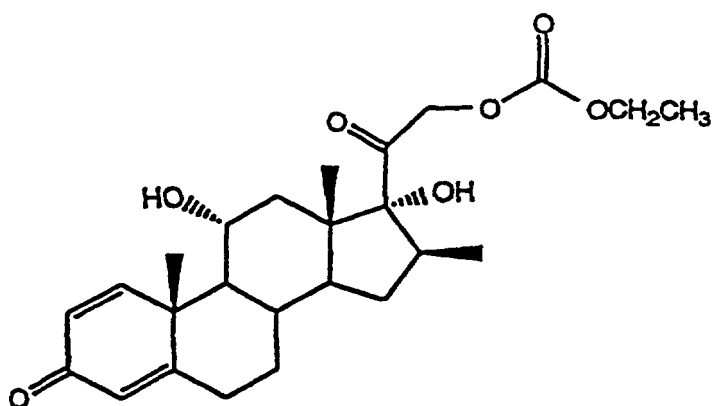
Los ejemplos 1-7, 11, 12 y 14 son con fines ilustrativos solamente y no forman parte de la invención reivindicada.

#### Métodos generales

Las razones de esteroides  $\Delta^{9,11}$  a  $\Delta^{11,12}$ , y los porcentajes de  $\Delta^{9,11}$ ,  $\Delta^{11,12}$  y 11-b-cloro-esteroides presentadas en los Ejemplos más adelante se determinaron vía análisis de HPLC (columna C 18  $\mu$ -Bondapak<sup>®</sup>  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  1:1, 1-2 ml/min, detector UV a 254 nm) de los productos.

Los rendimientos molares se basan en la cantidad del compuesto inicial y del producto, corregida en cuanto al compuesto inicial y a la pureza del producto, como se determinó por medio de un HPLC usando las condiciones anteriores.

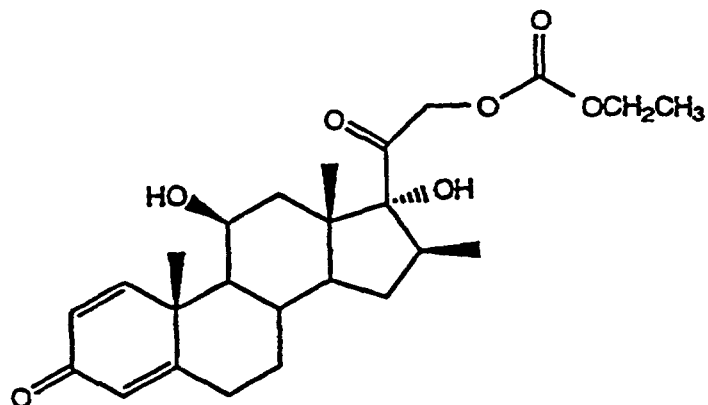
#### Preparación 1



Se combinaron 20,0 g de 16 $\beta$ -metil-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona, 80 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 30 ml de  $\text{Et}_3\text{N}$ . Se agitó la mezcla, se enfrió a una temperatura de  $-15^\circ$  a  $-10^\circ\text{C}$  y lentamente se agregó una solución de 6,5 ml de  $\text{ClCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durante 1 hora, manteniendo la temperatura en el intervalo de  $-15^\circ$  a  $-10^\circ\text{C}$ . Se agitó la mezcla en el intervalo de  $-15^\circ$  a  $-10^\circ\text{C}$  durante 30 min, después se calentó a una temperatura de  $20^\circ$  a  $25^\circ\text{C}$  y se agitó durante 2 a 4 horas más. Se agregaron 40 ml de THF y 80 ml de agua, luego se agitó a  $20^\circ$  a  $25^\circ\text{C}$  agregando lentamente 13 ml de  $\text{HCl}$  concentrado para ajustar el pH en 2. Se agitó durante 15 min más y luego se volvió a verificar el pH. (Cuando el pH es  $> 2$  entonces se agrega  $\text{HCl}$  para ajustar a pH 2 y se agita durante otros 30 min). Se dejó la mezcla en reposo y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con 50 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , el extracto se combinó con la capa orgánica original y se calentó la solución orgánica combinada y se destiló hasta obtener un volumen de 40 ml. La solución concentrada se enfrió, se agregaron 40 ml de THF, luego se volvió a calentar y destilar hasta obtener un volumen de 40 ml. Se dejó enfriar y se obtuvo una solución del compuesto del título para el uso en el Ejemplo 1.

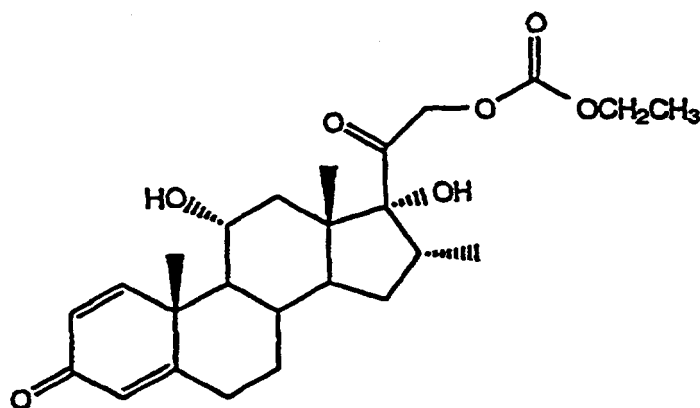
Alternativamente, se puede aislar el compuesto del título a partir de la solución del producto, por ejemplo, por concentración en vacío, y si fuera necesario se puede purificar.

## Preparación 1A



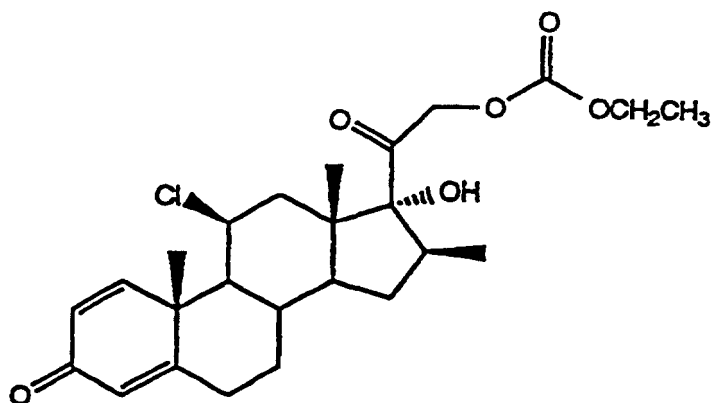
El compuesto del título se preparó tratando una mezcla de 0,050 g de 16  $\beta$ -metil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona, 2 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 0,1 ml de  $\text{Et}_3\text{N}$  con 0,5 ml de una solución de 0,3 ml de  $\text{ClCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con esencialmente el mismo procedimiento que el descrito para la Preparación 1.

## Preparación 1B



El compuesto del título se preparó tratando una mezcla de 2 g de 16 $\alpha$ -metil-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona, 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 3 ml de  $\text{Et}_3\text{N}$  con una solución de 0,65 ml de  $\text{ClO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  en 2 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  esencialmente de acuerdo con el mismo procedimiento que el descrito en la Preparación 1.

## Preparación 2

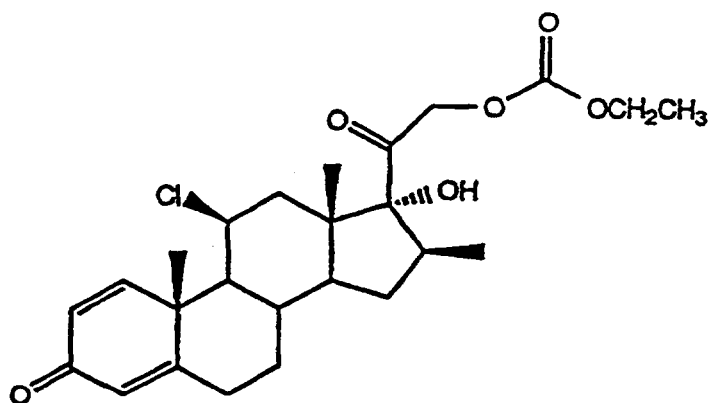


## ES 2 306 488 T3

Se combinaron 2 g del producto aislado de la Preparación 1 con 30 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 6 ml de piridina. Se agregó un exceso de  $\text{PCl}_5$  y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió agregando agua, luego se diluyó con 100 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La solución resultante se lavó con 50 ml de  $\text{HCl}$  6N (acuoso), se separaron las capas orgánicas y acuosas y se extrajo la capa acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 50 ml). Se combinaron las soluciones orgánicas, se lavaron sucesivamente con  $\text{HCl}$  1N (acuoso), con agua y salmuera, y luego se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La solución orgánica se concentró en vacío hasta obtener un residuo, luego se purificó el residuo por cromatografía (gel de sílice, 30/70, luego 50/50 de EtOAc/hexano) con lo cual se obtuvieron 0,15 g del compuesto del título.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,20 (d,  $J = 10$  Hz); 6,28 (d,  $J = 10$  Hz); 5,97 (s); 4,98 (d,  $J = 18$  Hz); 4,85 (d,  $J = 18$  Hz); 4,62 (s ancho); 4,21 (q,  $J = 7$  Hz); 2,6-2,0 (m); 1,5 (s); 1,31 (t,  $J = 7$  Hz); 1,15 (d,  $J = 7$  Hz); 1,1 (s). Espectro de masas (FAB): ( $\text{M}^+ + 3$ ) 467; ( $\text{M}^+ + 1$ ) 465; ( $\text{M}^+ + 1 - \text{HCl}$ ) 429.

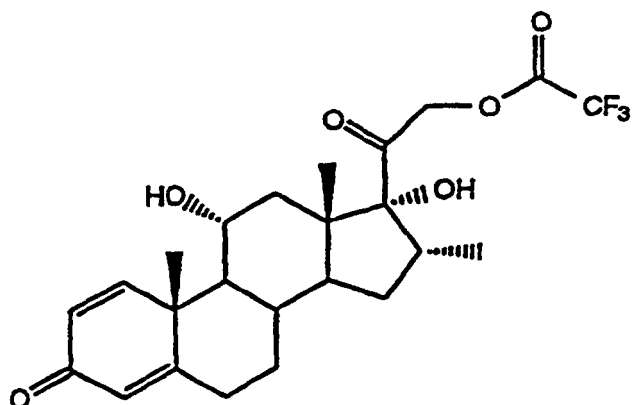
Alternativamente, el 11- $\beta$ -cloro-esteroide se prepara tratando una disolución del producto de la Preparación 1 en THF con 2 equiv. de  $\text{PCl}_3$  en condiciones sustancialmente iguales a las descritas anteriormente durante 4,5 h. Después, se aísla el compuesto del título como se ha descrito anteriormente.

### Preparación 3



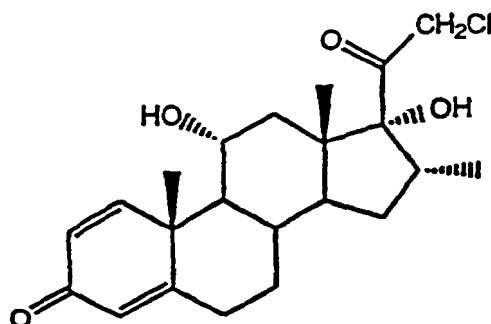
Se combinaron 1 g del producto aislado de la Preparación 1 con 10 ml de THF y 5 ml de  $\text{CCl}_4$ . Se agregó 1 g de  $\text{PPh}_3$  y se agitó la mezcla a  $70^\circ\text{C}$  durante 1 h. El producto se aisló mediante sustancialmente el mismo procedimiento descrito para la Preparación 2, para dar el compuesto del título.

### Preparación 4



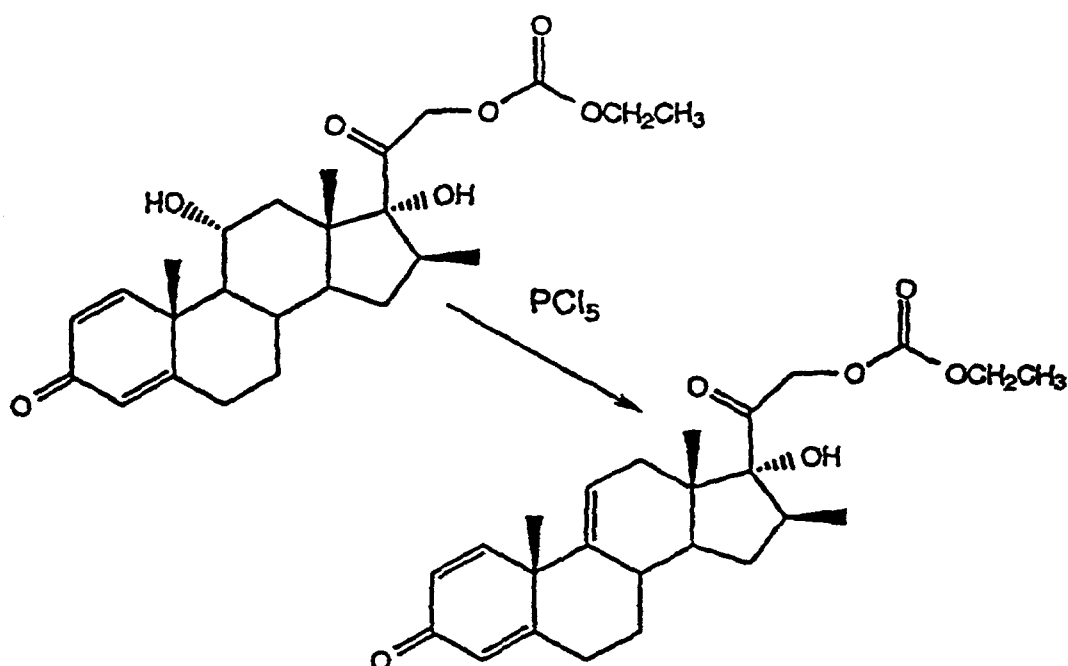
Se enfriaron 2 g de 16 $\alpha$ -metil-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona a  $-20^\circ\text{C}$ . Luego se agregaron lentamente 15 ml de THF (a una velocidad de 0,2 ml/min) a una solución de 0,8 ml de  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  en 5 ml de THF y se agitó la mezcla a  $-20^\circ\text{C}$ . Se agregaron otros 0,05 ml de  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  en 1 ml de THF y se agitó a  $-20^\circ\text{C}$ , con lo cual se obtuvo una solución del producto de éster de trifluoracetilo.

## Preparación 5



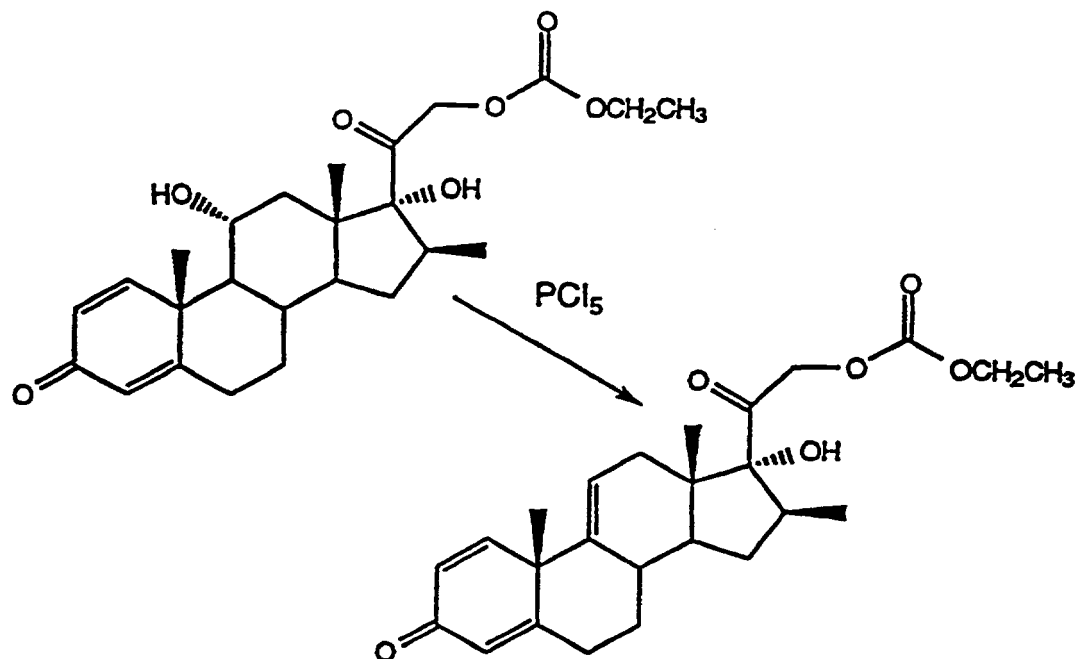
Se combinaron 2 g de 16 $\alpha$ -metil-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona, 34 mg (0,05 equivalentes) de DMAP, 14 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3 ml de Et<sub>3</sub>N y 1,21 de TsCl. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se agregó 1 ml de MeOH y se agitó durante 30 min. Se agregó 1 g de LiCl y se calentó la mezcla a 40°C durante 2,5 horas. Se filtró y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 15 ml). Los lavados de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se combinaron, se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se concentró en vacío y se obtuvo el producto de 21-cloruro.

## Ejemplo 1



Se diluyeron 40 ml de la solución del producto de la Preparación 1 con 100 ml de THF y se enfrió a -85°/-83°C. Lentamente se agregaron 20 g de PCl<sub>5</sub> (durante 30 min) manteniendo la temperatura de reacción entre -85° y -83°C. Después de 30 a 90 min, se vertió lentamente la mezcla dentro de 800 ml de agua bajo agitación (a una temperatura entre 10° y 15°C). La mezcla se agitó a una temperatura entre 10° y 15°C durante 30 min, luego se agregaron lentamente 32 ml de una solución de NaOH al 50% (acuosa) para ajustar a pH 7,5. La mezcla se dejó en reposo a una temperatura entre 10° y 15°C durante 30 min, luego se filtró y los sólidos se lavaron con 3 x 200 ml de agua. Los sólidos se secaron en una estufa de vacío a 60°C durante la noche con lo cual se obtuvo el producto de trieno (rendimiento general del 92% a partir de la trihidroxipregnadiendiona inicial de la Preparación 1).

## Ejemplo 2



Se combinaron 10 g del 11- $\alpha$ -hidroxi-esteroide (aislado de la solución del producto de la Preparación 1) y 65 ml de THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente para disolver el esteroide y luego se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se agregaron 8 g de PCl<sub>5</sub> en pequeñas porciones durante 30 min. manteniendo la temperatura por debajo de  $-73^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 30 min, luego se agregó la mezcla a 400 ml de agua y se agitó durante 30 min, a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y lavaron con 300 ml de agua. El sólido se secó bajo vacío a  $60^{\circ}\text{C}$  durante la noche con lo cual se obtuvieron 9,33 g del compuesto del título (94,5% de rendimiento molar). La proporción de los esteroides  $\Delta^{9,11}$  a  $\Delta^{11,12}$  es de 98:2.

Usando el disolvente y la temperatura indicados y esencialmente el mismo procedimiento que el descrito anteriormente, se obtuvieron los siguientes resultados:

(Tabla pasa a página siguiente)

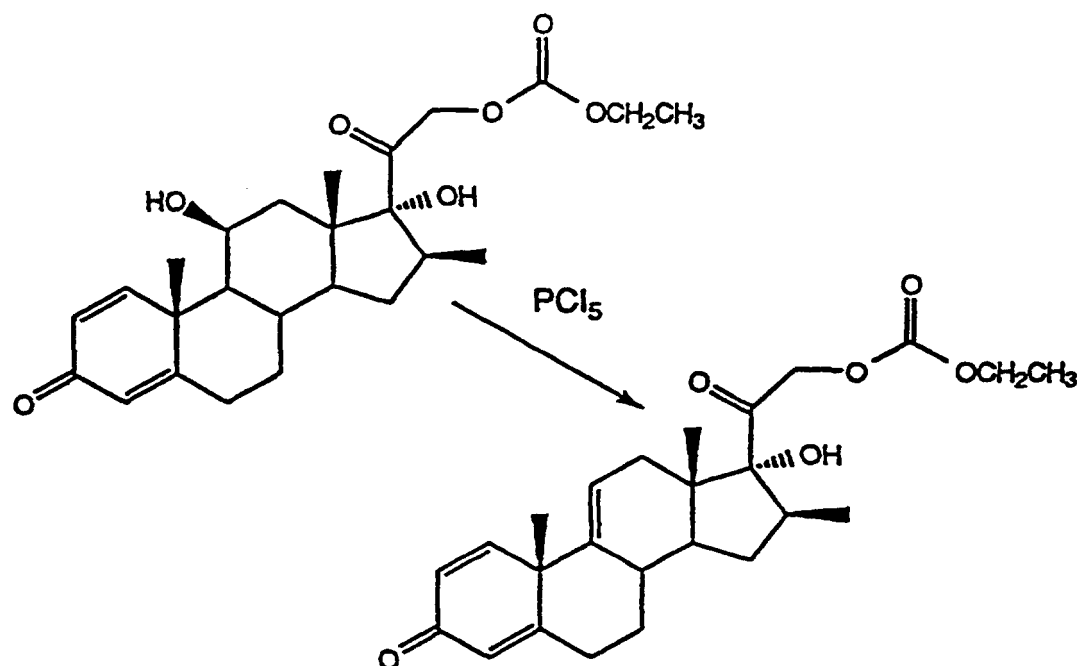
ES 2 306 488 T3

| Disolvente                                | Temp. de<br>reacción | % de<br>$\Delta^{9,11}$ | % de<br>$\Delta^{11,12}$ | % de<br>11 $\beta$ -Cl | Comentario                                   |
|-------------------------------------------|----------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------------------------|
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Piridina | temp.ambiente        | 70,4                    | 11,2                     | 18,4                   |                                              |
| piridina                                  | temp.ambiente        | 52,3                    | 3,8                      | 43,9                   |                                              |
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>           | -20°C                | 74,4                    | 14,6                     | 11,0                   |                                              |
| EtOAc                                     | -20°C                | 80,2                    | 17,9                     | 1,9                    |                                              |
| t-BuOMe                                   | -45°C                | 95,7                    | 4,3                      | --                     | 80%de sm <sup>1</sup><br>despues de 2 h      |
| DME                                       | -45°C                | 81,4                    | 18,6                     | --                     |                                              |
| dioxano                                   | temp.ambiente        | 55,1                    | 7,4                      | 37,5                   |                                              |
| i-Pr <sub>2</sub> O                       | -30°C                | 94,0                    | 6,0                      | --                     | 85%de sm <sup>1</sup><br>despues de 0,5<br>h |
| tolueno                                   | -45°C                | 95,0                    | 5,0                      | --                     | 50%de sm <sup>1</sup><br>despues de 2 h      |
| CH <sub>3</sub> CN                        | temp.ambiente        | 82,8                    | 1,8                      | 3,1                    | (a)                                          |
| THF                                       | temp.ambiente        | 81,1                    | 7,6                      | 11,3                   |                                              |
| THF                                       | -20°C                | 92,3                    | 4,9                      | 2,8                    |                                              |
| THF                                       | -45°C                | 95,5                    | 3,3                      | 1,2                    |                                              |
| THF                                       | -78°C                | 97,5                    | 1,8                      | 0,7                    |                                              |
| THD                                       | -85°C                | 98,4                    | 1,3                      | 0,3                    |                                              |

<sup>1</sup>sm: material inicial sin reaccionar

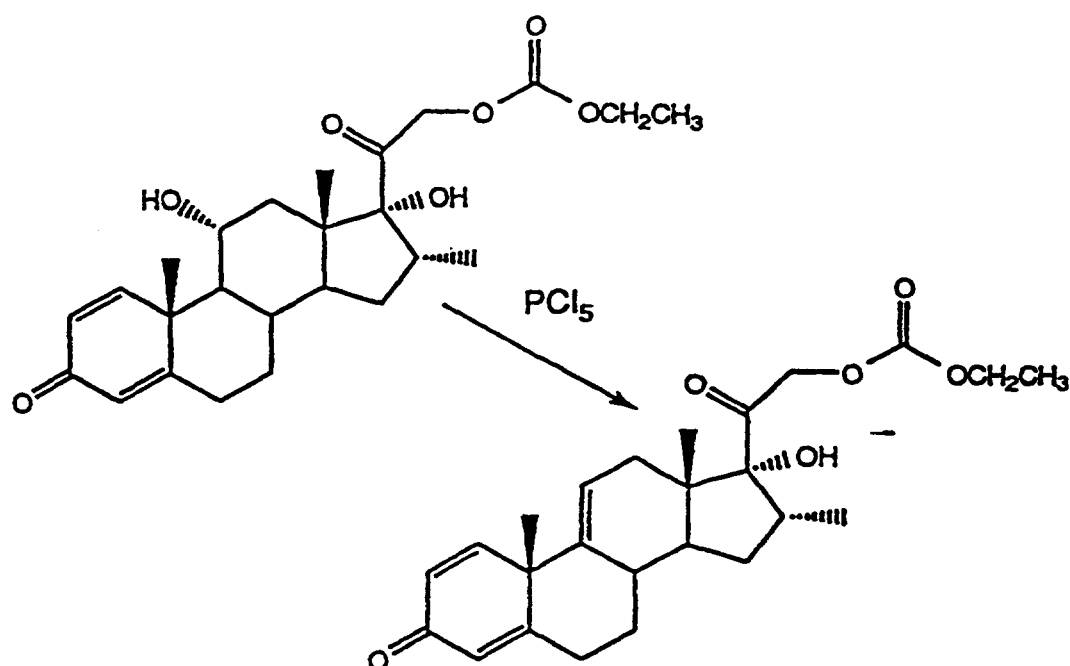
(a) se detectaron impurezas

## Ejemplo 3



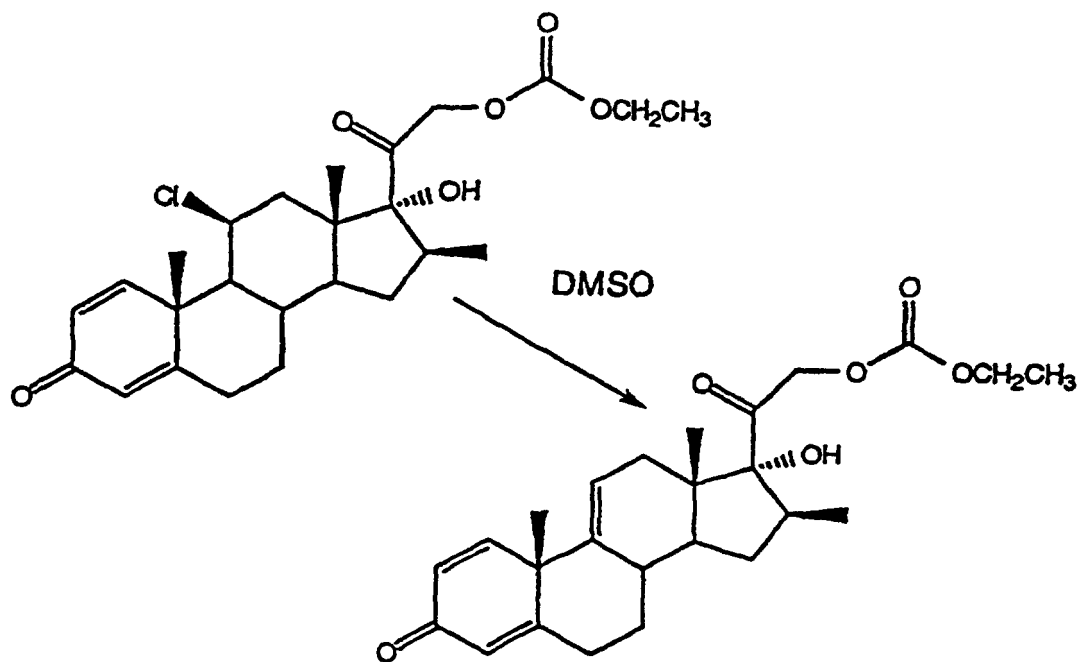
Se combinó el 11- $\beta$ -hidroxi-esteroide de la Preparación 1A y 5 ml de THF. Se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$ , se agregaron 0,1 g de  $\text{PCl}_5$  y se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 hora. Se agregaron 0,1 g de  $\text{PCl}_5$  y se continuó agitando a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 hora más. La mezcla se calentó a  $-60^\circ\text{C}$  y se agitó durante otra hora. La mezcla se calentó gradualmente a  $-50^\circ\text{C}$  bajo agitación durante 3 horas, luego se aisló el producto de acuerdo con lo descrito en el Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto del título como una mezcla 93,5:6,5 de esteroides  $\Delta^{9,11}$  y  $\Delta^{11,12}$ , respectivamente.

## Ejemplo 4



Se trató una solución de 11- $\alpha$ -hidroxi-16- $\alpha$ -metil-esteroide de la Preparación 1B en 20 ml de THF, con 2 g de  $\text{PCl}_5$ , sustancialmente de acuerdo con el mismo procedimiento que el descrito para el Ejemplo 2, con lo cual se obtuvo el compuesto del título (rendimiento molar total del 94% a partir del trihidroxi esteroide inicial usado en la Preparación 1B). La relación entre los esteroides  $\Delta^{9,11}$  y  $\Delta^{11,12}$  es de 99:1.

#### Ejemplo 5



Se combinaron 0,095 g de 11- $\beta$ -cloro-17- $\alpha$ -hidroxi-16- $\beta$ -metil-21-etoxicarboniloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona y una mezcla de 2 ml de DMSO. La mezcla se calentó a 90°C durante 160 horas para formar el producto de trieno. La reacción se monitorizó por medio de un HPLC (columna C-18  $\mu$ -Bondapak®,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  1:1, 1,7 ml/min). El compuesto inicial (tiempo de retención 15,5-15,6 min) se convirtió gradualmente en el producto de trieno (tiempo de retención 10,47 min) a lo largo del curso de la reacción. El trieno se forma con un rendimiento > 97% como se pudo determinar mediante HPLC (como se describió anteriormente). Esencialmente no se formó esteroide  $\Delta^{11,12}$ .

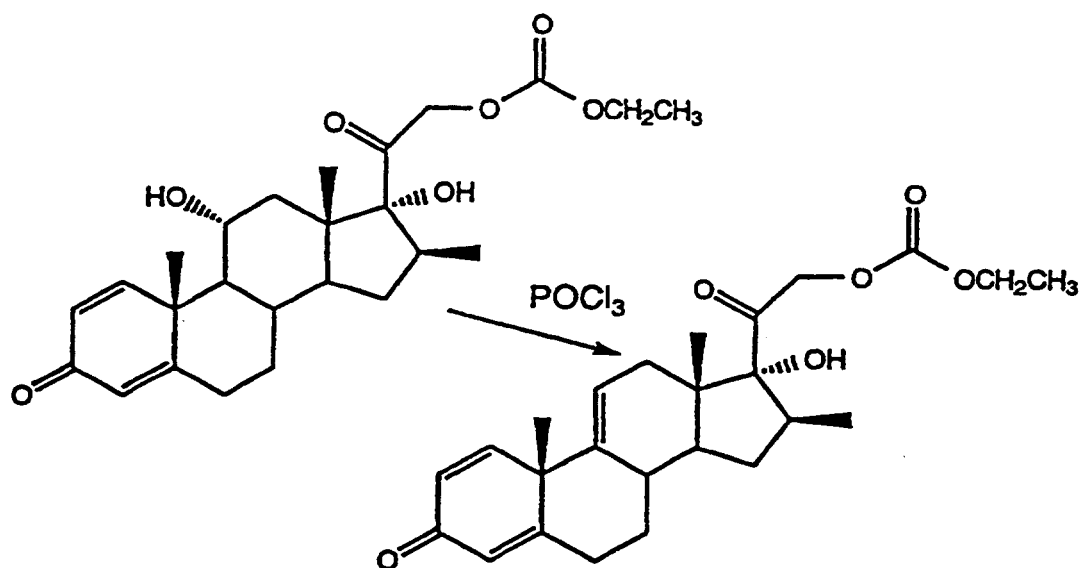
Siguiendo sustancialmente el mismo procedimiento, se obtuvieron los resultados que se presentan a continuación usando los disolventes indicados:

(Tabla pasa a página siguiente)

# ES 2 306 488 T3

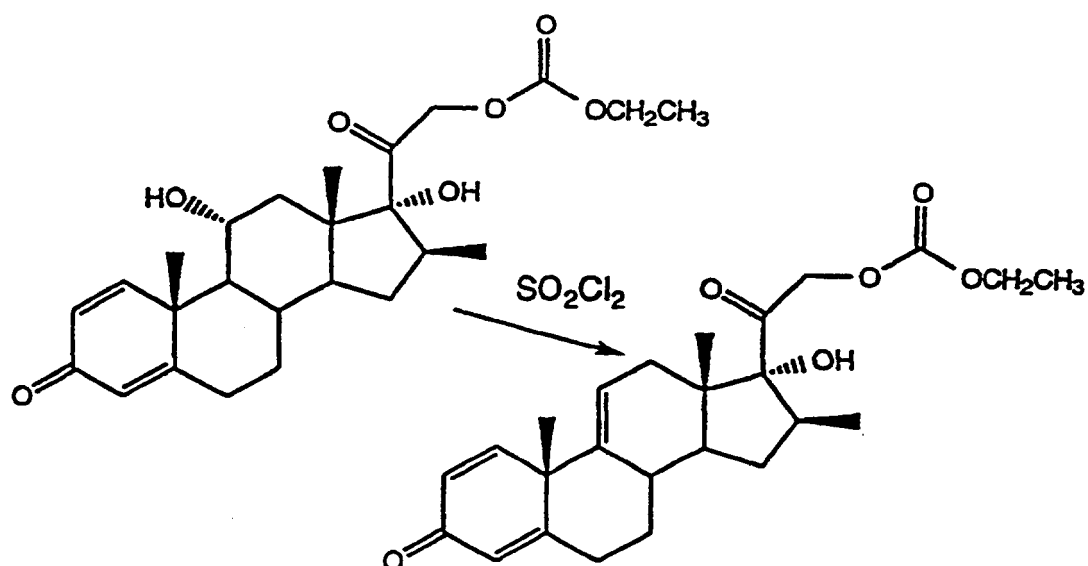
| Disolvente                          | Temp. de reacción | Tiempo de reacción | Comentarios       |
|-------------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| DMSO                                | 110°C             | 40 min             | reacción completa |
| EtOAc/piridina                      | reflujo           | 24 h               | sin reacción      |
| CHCl <sub>3</sub> /DBU              | reflujo           | 24 h               | sin reacción      |
| THF/H <sub>2</sub> O                | reflujo           | 3 h                | sin reacción      |
| CH <sub>3</sub> CN                  | reflujo           | 3 h                | sin reacción      |
| CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O | reflujo           | 8 h                | reacción completa |
| HOAc/H <sub>2</sub> O               | 110°C             | 40 min             | reacción completa |
| dioxano/H <sub>2</sub> O            | 100°C             | 3,5 h              | reacción completa |
| DMF                                 | 100°C             | 5 h                | reacción completa |
| diglima                             | 100°C             | 2 h                | sin reacción      |
| diglima                             | 150°C             | 2 h                | 3% de conversión  |
| diglima/H <sub>2</sub> O            | 100°C             | <1 h               | reacción completa |

## Ejemplo 6



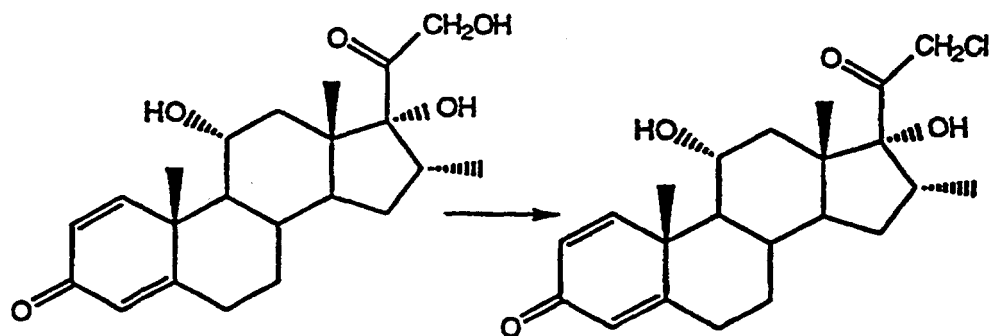
Se combinaron 2 g del 11- $\alpha$ -hidroxi-esteroide (aislado desde la disolución de producto de la preparación 1), 20 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 5 ml de piridina y se enfrió hasta  $-5^\circ\text{C}$ . Se añadieron lentamente (gota a gota) 0,84 ml (2 equivalentes) de  $\text{POCl}_3$  y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadieron 10 ml de piridina y se agitó la mezcla a  $60^\circ\text{C}$  durante 20 h, y se analizó mediante HPLC. La razón de  $\Delta_{9,11}$  a  $\Delta_{11,12}$  es 98:2, y el rendimiento de la disolución es 13%.

## Ejemplo 7



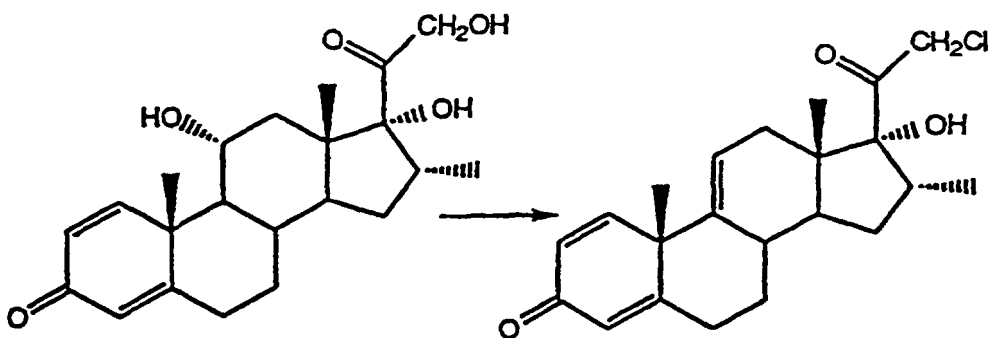
Se combinaron 2 g del 11- $\alpha$ -hidroxi-esteroide (aislado desde la disolución de producto de la preparación 1), 20 ml de THF y se enfrió hasta  $-73^\circ\text{C}$ . Se añadieron 0,5 ml (1,4 equivalentes) de  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ , se agitó durante 20 minutos, después se añadieron 1,2 g de imidazol (4 equivalentes). Se agitó la mezcla durante 1 h, después se analizó mediante HPLC. La razón de  $\Delta_{9,11}$  a  $\Delta_{11,12}$  es 92,8:7,2.

## Ejemplo 8



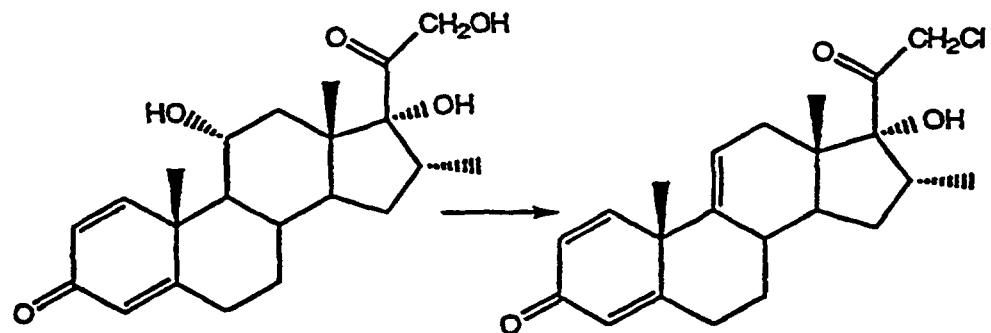
Se combinaron 1 g de 16 $\alpha$ -metil-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona, 0,73 g de PPh<sub>3</sub>, 5 ml de CCl<sub>4</sub> y 5 ml de CH<sub>3</sub>CN, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron 0,25 g de PPh<sub>3</sub>, se agitó durante 20 minutos más. Se analizó mediante HPLC para determinar el avance de la reacción. El producto 21-cloro tiene una pureza de 98%, determinada por HPLC.

## Ejemplo 9



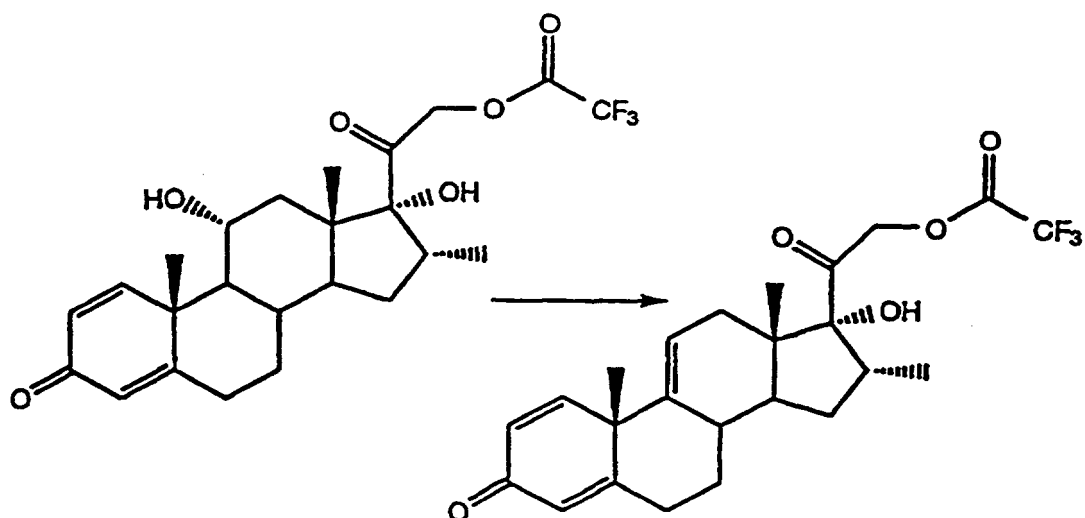
Se combinaron 2,03 g de 16 $\alpha$ -metil-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona, 4,01 g de PPh<sub>3</sub>, 6 ml de CCl<sub>4</sub> y 12 ml de CH<sub>3</sub>CN, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se calentó la mezcla a reflujo durante una noche, después se analizó mediante HPLC para determinar el avance de la reacción. El HPLC mostró un rendimiento de la disolución de 74% en el producto trieno.

## Ejemplo 10



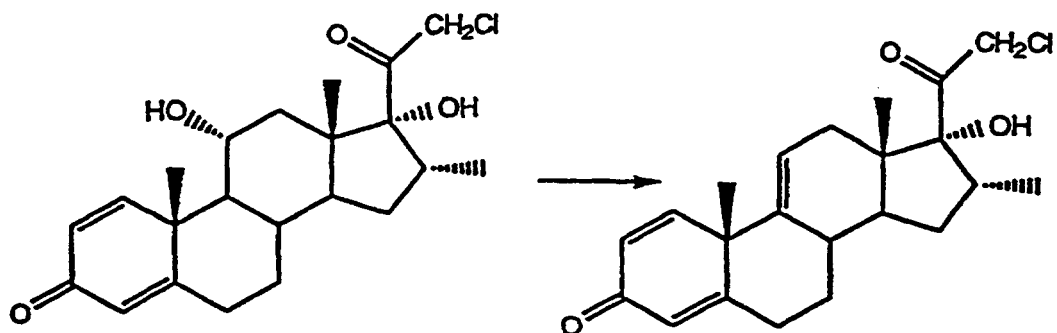
Se combinaron 2 g de 16 $\alpha$ -metil-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona, 1,05 g de imidazol, 15 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se enfrió la mezcla a -20°C. Se añadieron 0,45 ml de SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se agitó la mezcla mientras se controlaba mediante HPLC. Se añadió agua para enfriar la mezcla, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavó el extracto orgánico con NaHCO<sub>3</sub> (acuoso), después con agua, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se concentró a vacío para dar el producto trieno (50% rendimiento molar)

## Ejemplo 11



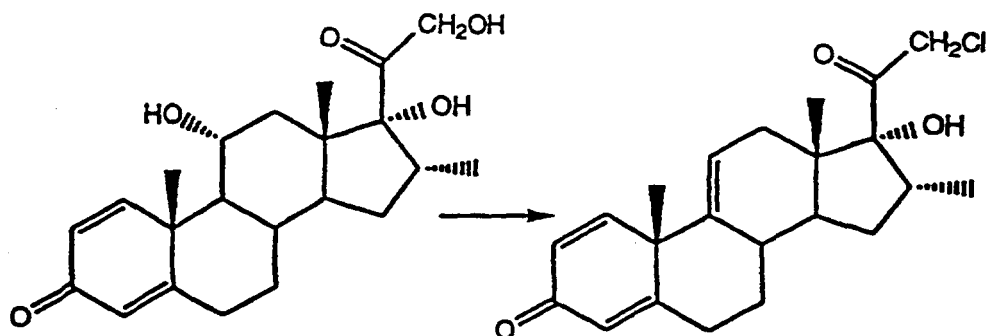
La solución del producto de la Preparación 4 se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se agregaron 2 g de  $\text{PCl}_5$  y se agitó la mezcla a  $-78^{\circ}\text{C}$  para obtener una solución del producto de trieno. El producto se analizó mediante HPLC. La relación entre  $\Delta^{9,11}$  y  $\Delta^{11,12}$  es de 98,6:1,4.

## Ejemplo 12



Se preparó una solución de 2 g del producto de la Preparación 5 en 20 ml de THF. La solución se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se agregaron 2 g de  $\text{PCl}_5$  y se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 30 min. Se agregaron 20 ml de agua, se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 30 ml) y se lavaron los extractos combinados con agua. Se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró en vacío con lo cual se obtuvo el producto de trieno.

## Ejemplo 13

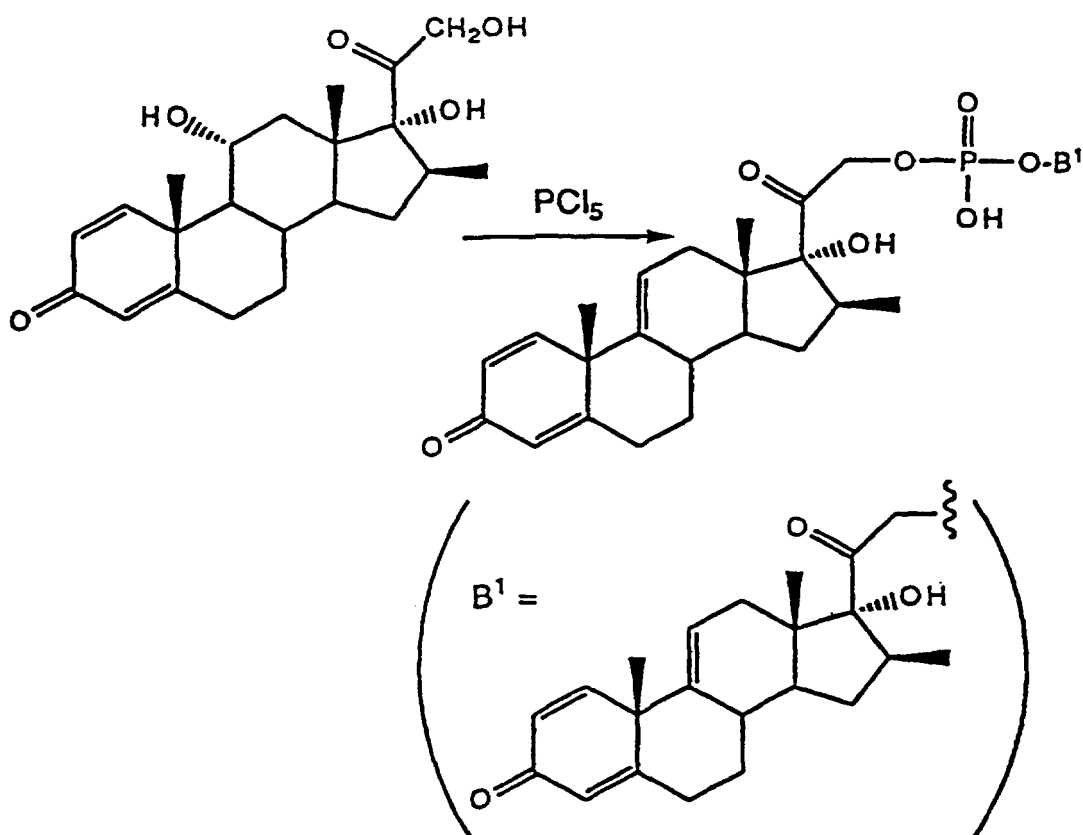


## ES 2 306 488 T3

Se combinaron 2,03 g de 16 $\alpha$ -metil-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona, 16 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 50 mg de DMAP, 2 ml de Et<sub>3</sub>N y 1,23 g de TsCl. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, luego se agregaron 20 ml de agua y se ajustó a pH 1 agregando HCl (acuoso). Se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 ml), los extractos se combinaron y se concentraron en vacío para dar un residuo. Se agregaron 30 ml de THF al residuo y se concentró en vacío. Se agregaron 20 ml de THF y 2,1 g de Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se enfrió a -78°C y se agregaron 2 g de PCl<sub>5</sub>. La mezcla se agitó durante 30 min a -78°C, se agregó 1 g de Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se calentó a temperatura ambiente. Se agregaron 0,5 g de Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró y se agregó CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y THF para llevar el volumen del filtrado a 250 ml y obtener una solución del trieno como producto. El rendimiento de la solución fue de 84,7% de acuerdo con lo determinado por medio de HPLC.

La reacción también se puede efectuar usando alrededor de 3 g de Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, que se pueden agregar en porciones de acuerdo con lo descrito o que se pueden agregar todo de una vez antes de la adición de PCl<sub>5</sub>.

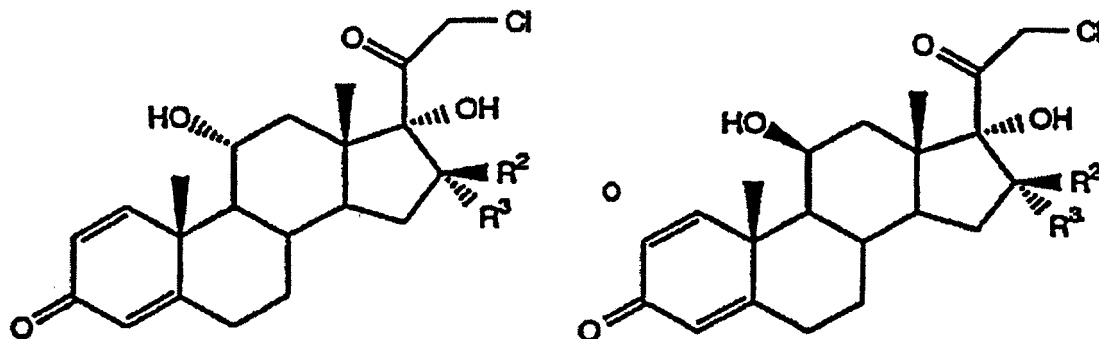
### Ejemplo 14



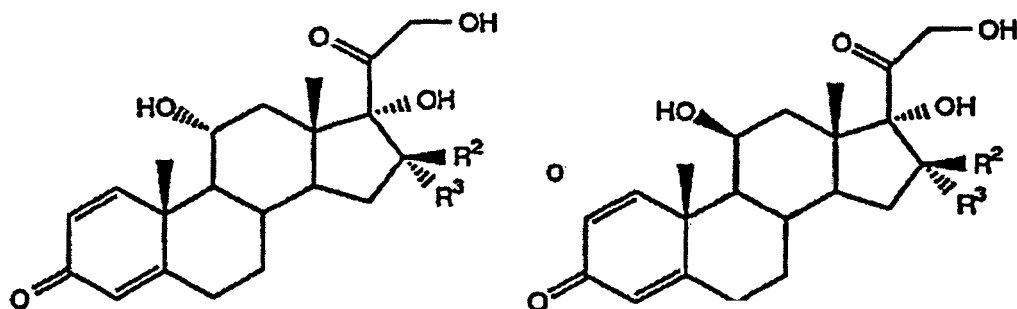
Se combinaron 2 g de 16 $\beta$ -metil-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona y 20 ml de THF y se enfrió a -78°C. Se agregaron 2 g de PCl y se agitó durante 20 min a -78°C. Se vertió la mezcla en agua, se filtró y se lavaron los sólidos con agua para dar el producto dímero de fosfato. FAB MS: 775 (M<sup>+</sup>+1); FAB MS (NaCl): 797 (M+Na<sup>+</sup>).

REIVINDICACIONES

1. Un Procedimiento para preparar regioselectivamente un 21-cloro esteroide de fórmula

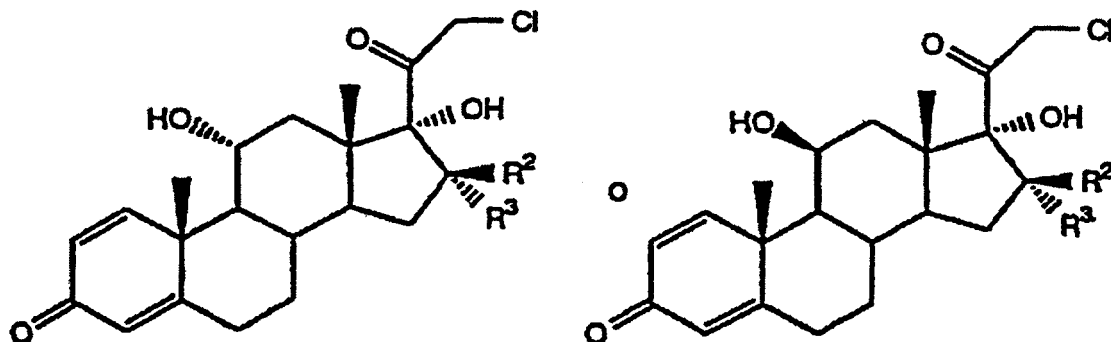


en las que uno de  $R^2$  o  $R^3$  es  $CH_3$  y el otro es H, que comprende tratar un triol de fórmula,

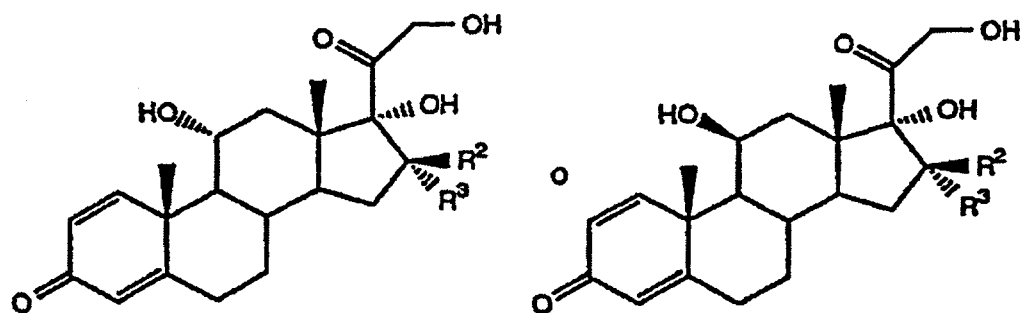


en las que  $R^2$  y  $R^3$  son como se ha definido anteriormente, con trifenilfosfina y  $CCl_4$  a  $-20^\circ C$  a  $+40^\circ C$ .

2. Un Procedimiento para preparar regioselectivamente un 21-cloro esteroide de fórmula



en las que uno de  $R^2$  o  $R^3$  es  $CH_3$  y el otro es H, que comprende tratar un triol de fórmula,



en las que  $R^2$  y  $R^3$  son como se ha definido anteriormente, con cloruro de p-tolisulfonilo y una base amina terciaria a  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $+40^{\circ}\text{C}$ , seguido de tratamiento con  $\text{LiCl}$  a  $20^{\circ}\text{C}$  a  $+60^{\circ}\text{C}$ .

3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el disolvente es acetonitrilo.

4. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la base amina terciaria se selecciona entre trietilamina, N-etilpiperidina, DMAP, base de Hünig y sus combinaciones.