



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 306 487**

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: **99108236 .3**
86 Fecha de presentación : **30.05.1995**
87 Número de publicación de la solicitud: **0969011**
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**

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.

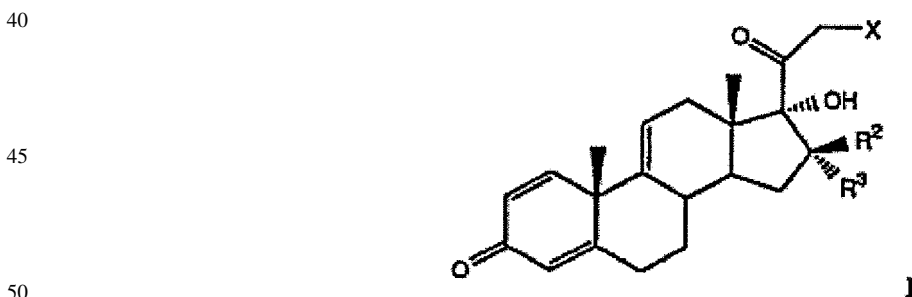
10 En la técnica se conocen métodos para preparar esteroides con un doble enlace 9,11. Por ejemplo, se puede convertir un 11-hidroxi esteroide en el correspondiente mesilato (por tratamiento con cloruro de mesilo) que se transforma en un $\Delta^{9,11}$ esteroide vía una reacción de eliminación. El documento DE-1.127.895 describe la eliminación de grupos 11- α -mesiloxi para producir una insaturación $\Delta^{9,11}$. Sin embargo, los métodos de la técnica anterior no son regioes-
15 pecíficos en el caso de los 11 α -hidroxi esteroides y conducen típicamente a mezclas de $\Delta^{9,11}$ esteroide que contienen 10-15% de los esteroides $\Delta^{11,12}$ 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 α - u 11 β -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 POCl₃ o fosgeno).

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.

Compendio de la invención

35 La presente invención proporciona un procedimiento regioselectivo para preparar $\Delta^{9,11}$ esteroides de la fórmula I



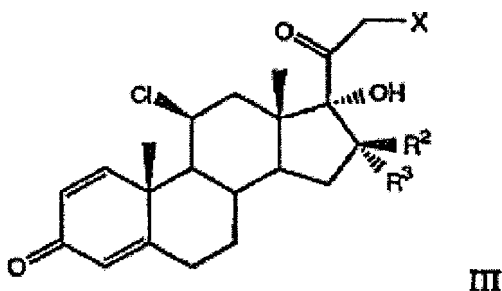
55 donde:

uno de los radicales R² o R³ es CH₃ y el otro es H; y X es H, halógeno u -OR, donde R es H o -C(O)R¹ y R¹ es CF₃, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆

60 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.

65

El procedimiento reivindicado actualmente comprende calentar un 11- β -cloro-esteroide de fórmula III



Donde X, R² y R³ son como se ha definido anteriormente, en presencia de un disolvente polar para formar un compuesto de fórmula I. Preferiblemente, el disolvente polar es DMSO, DMF o una mezcla de CH₃CN y agua, diglima y agua, o dioxano y agua.

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 yodo;

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

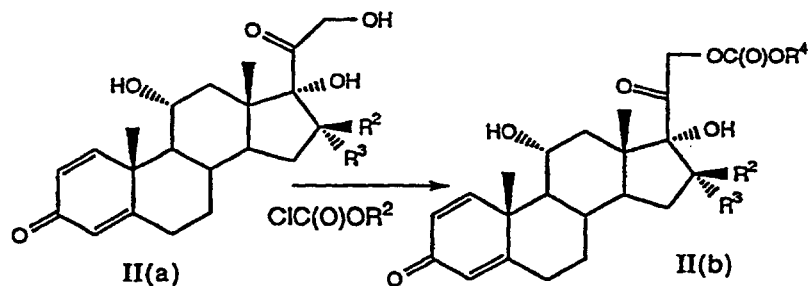
Los siguientes disolventes y reactivos empleados en el procedimiento de la presente invención se identifican por medio de las abreviaturas que se indican a continuación: acetato de etilo (EtOAc); ácido acético (HOAc); tetrahidrofurano (THF); dimetilsulfóxido (DMSO); trietilamina (Et₃N); diisopropiletilamina (base de Hünig); metanol (MeOH); 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); trifenilfosfina (PPh₃); diisopropil éter (iPr₂O); 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.

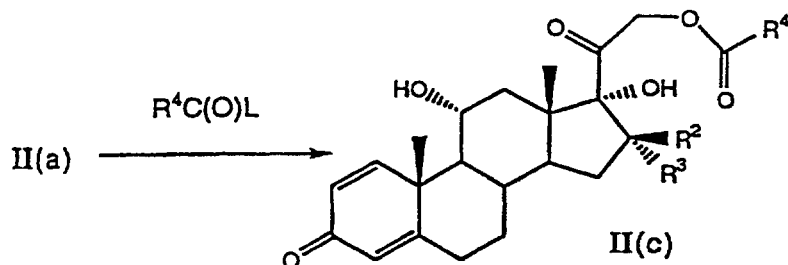
(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema de Reacción A

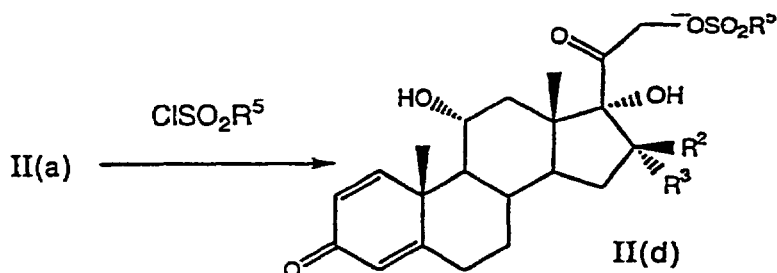
Etapa A1(a)



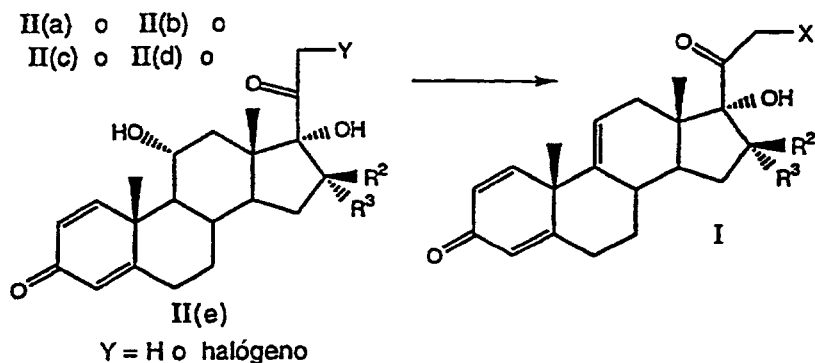
Etapa A1(b)



Etapa A1(c)



Etapa A2



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 es H, con un cloroformiato de alquilo de la fórmula ClCO_2R^4 donde R^4 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, preferentemente cloroformiato de etilo, y una base de amina terciaria, preferentemente N-etilpiperidina, base de Hünig o Et_3N , para formar un compuesto de la fórmula II(b), por ejemplo un compuesto de la fórmula II en la cual Q representa X u $-\text{O}-\text{C(O)}-\text{O}-\text{B}$ donde B tiene la definición indicada anteriormente, X es -OR, R es $-\text{C(O)}\text{R}^1$ y 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 $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{L}$ donde 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 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ y R^1 es 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 ClSO_2R^5 donde R^5 es $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ en la presencia de una base de amina terciaria, preferentemente Et_3N , DMAP o una mezcla de Et_3N y DMAP, a una temperatura entre -20 a 60°C , preferentemente entre 0° a 40°C , y de mayor preferencia entre 10° a 30°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 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 es X y X es H o halógeno, o un compuesto de la fórmula II(a), II(b), II(c) o II(d) con PCl_5 , PCl_3 , POCl_3 , o SO_2Cl_2 e imidazol, o PPh_3 y CCl_4 . Cuando la reacción se lleva a cabo usando PCl_5 , preferiblemente transcurre a baja temperatura, p.ej., a 0° a -100°C , preferentemente a -40° a -90°C y con mayor preferencia alrededor de -60°C a -85°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 PPh_3 y CCl_4 , la reacción transcurre a 0°C a 100°C , preferiblemente a 20° a 80°C , en un disolvente adecuado, tal como CH_3CN . Cuando se usan SO_2Cl_2 e imidazol en la etapa A2, la reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como THF, a 0° a -100°C , preferiblemente aproximadamente -10° a -80°C , y con mayor preferencia a -20° a -78°C . Finalmente, cuando se usa POCl_3 , la etapa A2 se lleva a cabo en presencia de piridina en un disolvente adecuado, tal como CH_2Cl_2 , a -40° a 100°C , preferiblemente a -20° a 80°C , y lo más preferiblemente a -5° a 60°C . Cuando se usa PCl_3 en la etapa A2, la reacción se lleva a cabo preferiblemente a -80° a 50°C , preferiblemente a -40° a 30°C , y lo más preferiblemente a -20° a 25°C .

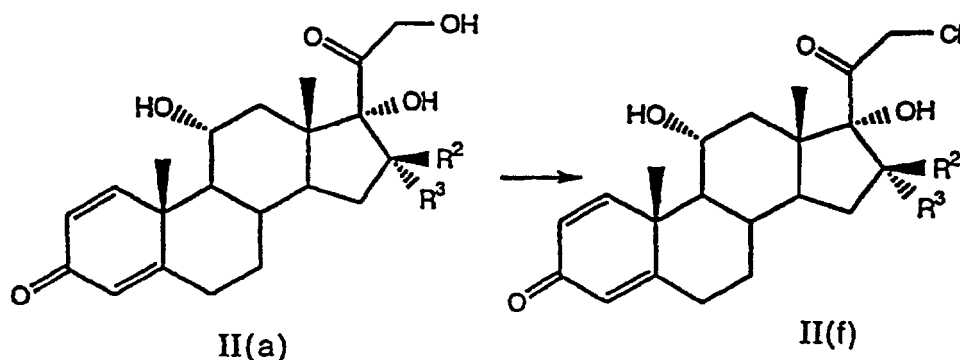
Los compuestos de la fórmula I en los cuales X es -OR y R es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ se pueden convertir en compuestos de la fórmula I donde X es -OR y R es H, por hidrólisis usando métodos conocidos. Además, se pueden convertir compuestos de la fórmula I en los cuales X es -OR y R es H en compuestos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

En el Procedimiento A como se ha ilustrado anteriormente, se usa el 11- β -hidroxi-esteroide análogo, por ejemplo un compuesto de la fórmula IV, en lugar del 11- α -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 mediante 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. El esquema de reacción AA muestra 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



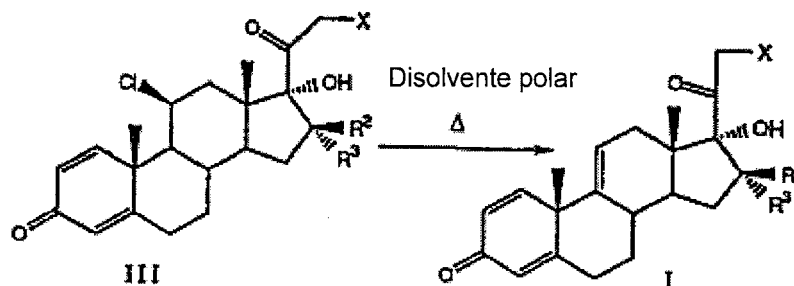
En el esquema de reacción AA, se trata un compuesto de fórmula II(a) con PPh_3 y CCl_4 en presencia de un disolvente adecuado, tal como CH_3CN , a -20° a 40°C , preferiblemente a 0° a 30°C , y lo más preferiblemente a 20° a 30°C , para formar selectivamente un compuesto de fórmula II(f), es decir, un 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 TsCl y una base amina terciaria, tal como Et_3N o una combinación de Et_3N y DMAP, en un disolvente adecuado, tal como CH_2Cl_2 , a -20° a 40°C , preferiblemente a 0° a 30°C , y con mayor preferencia a temperatura próxima a la ambiental, para

formar un intermedio de 21-tosilato, que se trata después con LiCl a 20° a 60°, preferiblemente a 30° a 50° y con mayor preferencia a aproximadamente 40°C, para formar el 21-cloruro II(f). En el procedimiento AA como se muestra anteriormente, se usa el 11- β -hidroxi-esteroide análogo, p. ej. un compuesto de fórmula IV, en lugar del 11- α -hidroxi-esteroide II(a).

La presente invención comprende un procedimiento, designado procedimiento B, para convertir regioselectivamente un 11- β -cloro-esteroide de fórmula III para formar un esteroide $\Delta^{9,11}$ de fórmula I, como se muestra en el esquema de reacción B.

Esquema de reacción B



En el esquema de reacción B, se combina un compuesto de fórmula III con un disolvente polar adecuado, preferiblemente DMSO, DMF o una mezcla de CH₃CN y agua, diglima y agua, o dioxano y agua. La reacción se lleva a cabo generalmente a 20° a 150°C. Típicamente, para los compuestos III, en los que X es -OR y R es H, la reacción se lleva a cabo preferiblemente a 20° a 80°, y lo más preferiblemente a 30° a 50°C, mientras que para los compuestos III, en los que X es H, halógeno o -OR, donde R es -C(O)R¹, la reacción se lleva a cabo preferiblemente a 50° a 150°C, más preferiblemente a 80° a 120°C, y lo más preferiblemente a 90° a 110°C, para formar un compuesto de fórmula I.

Los esteroides sustituidos con cloro de fórmula III se pueden preparar mediante métodos establecidos. Por ejemplo, tratar un esteroide de fórmula II con agente de cloración, tal como PCl₃, PCl₅/piridina o CCl₄/PPh₃, proporciona el 11- β -cloro-esteroide III. Los compuestos de fórmula II son conocidos y se pueden preparar mediante métodos descritos en la técnica anterior.

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

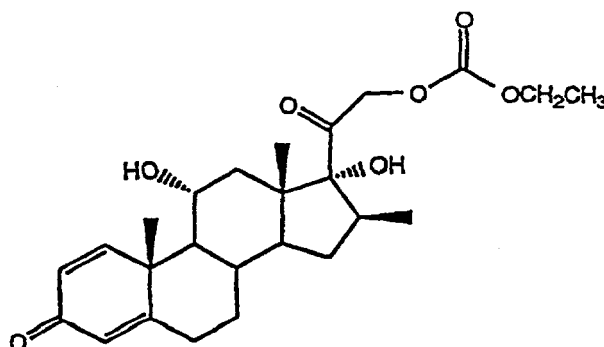
Los ejemplos 1-4, 6-14 son con fines ilustrativos solamente y no forman parte de la invención reivindicada.

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- β -cloro-esteroides presentadas en los Ejemplos más adelante se determinaron vía análisis de HPLC (columna C 18 μ -Bondapak[®] CH₃CN/H₂O 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

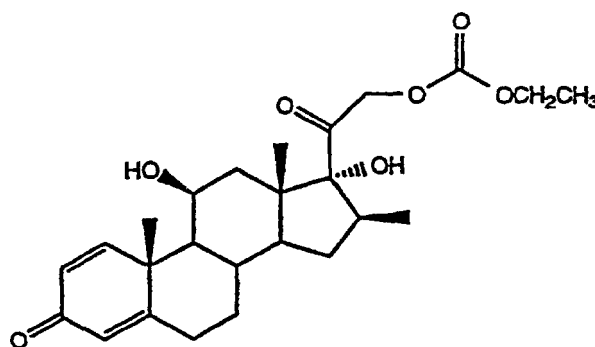


ES 2 306 487 T3

Se combinaron 20,0 g de 16 β -metil-11 α ,17 α ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona, 80 ml de CH₂Cl₂ y 30 ml de Et₃N. Se agitó la mezcla, se enfrió a -15° a -10°C y lentamente se agregó una solución de 6,5 ml de ClCO₂CH₂CH₃ en 10 ml de CH₂Cl₂ durante 1 hora, manteniendo la temperatura en el intervalo a -15° a -10°C. Se agitó la mezcla a -15° a -10°C durante 30 min, después se calentó a 20° a 25°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° a 25°C agregando lentamente 13 ml de 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 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 CH₂Cl₂, 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.

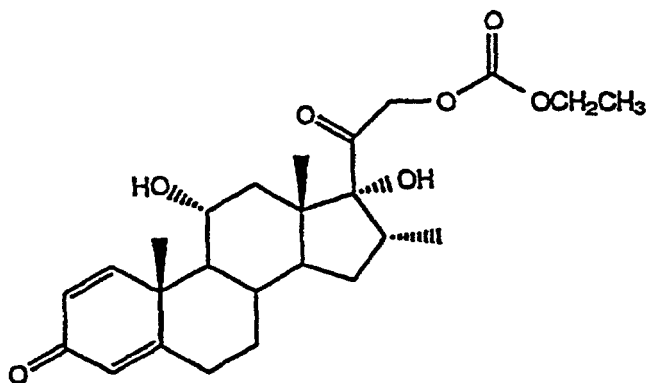
Alternativamente, se puede aislar el compuesto del título a partir de la solución del producto, por ejemplo, por concentración en vacío, y si fuera necesario se puede purificar.

Preparación 1A



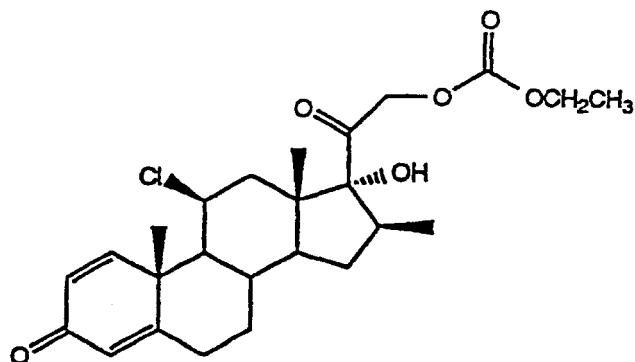
El compuesto del título se preparó tratando una mezcla de 0,050 g de 16 β -metil-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona, 2 ml de CH₂Cl₂ y 0,1 ml de Et₃N con 0,5 ml de una solución de 0,3 ml de ClCO₂CH₂CH₃ en 10 ml de CH₂Cl₂ de acuerdo con esencialmente el mismo procedimiento que el descrito para la Preparación 1.

Preparación 1B



El compuesto del título se preparó tratando una mezcla de 2 g de 16 α -metil-11 α ,17 α ,21-trihidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona, 15 ml de CH₂Cl₂ y 3 ml de Et₃N con una solución de 0,65 ml de ClO₂CH₂CH₃ en 2 ml de CH₂Cl₂ esencialmente de acuerdo con el mismo procedimiento que el descrito en la Preparación 1.

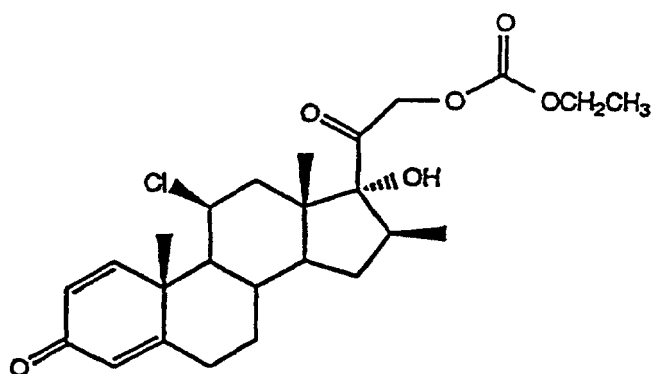
Preparación 2



Se combinaron 2 g del producto aislado de la Preparación 1 con 30 ml de CH_2Cl_2 y 6 ml de piridina. Se agregó un exceso de 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 CH_2Cl_2 . La solución resultante se lavó con 50 ml de HCl 6N (acuoso), se separaron las capas orgánicas y acuosas y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Se combinaron las soluciones orgánicas, se lavaron sucesivamente con HCl 1N (acuoso), con agua y salmuera, y luego se secó sobre Na_2SO_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. ^1H -RMN (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.

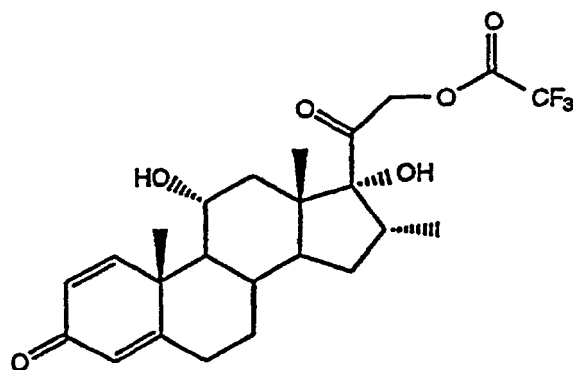
Alternativamente, el 11- β -cloro-esteroide se prepara tratando una solución del producto de la Preparación 1 en THF con 2 equiv. de PCl_3 en condiciones sustancialmente iguales a las descritas anteriormente durante 4,5 h. Después, se aísla el compuesto del título como se ha descrito anteriormente.

Preparación 3



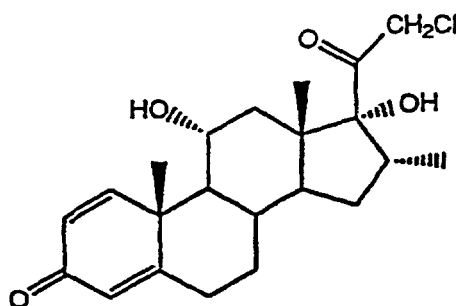
Se combinaron 1 g del producto aislado de la Preparación 1 con 10 ml de THF y 5 ml de CCl_4 . Se agregó 1 g de PPh_3 y se agitó la mezcla a 70°C durante 1 h. El producto se aisló mediante sustancialmente el mismo procedimiento descrito para la Preparación 2, para dar el compuesto del título.

Preparación 4



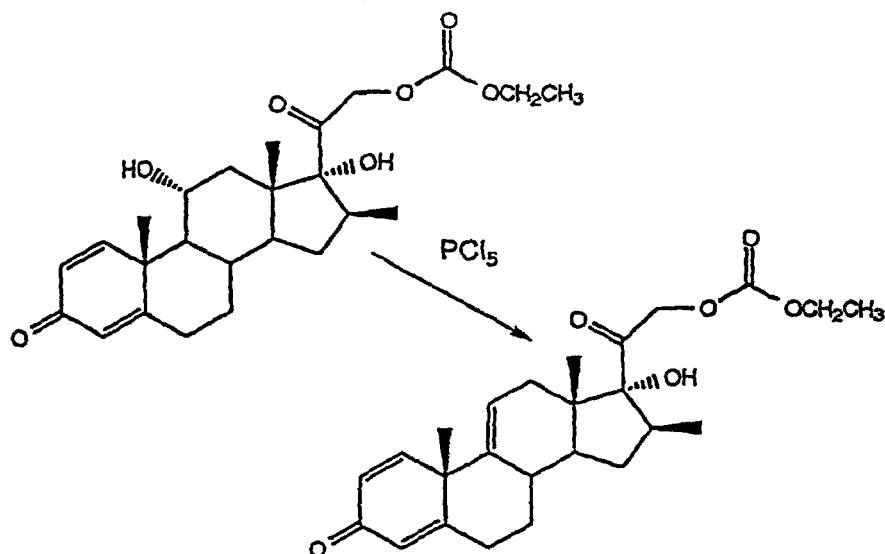
Se enfriaron 2 g de 16 α -metil-11 α ,17 α ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona a -20°C. Luego se agregaron lentamente 15 ml de THF (a una velocidad de 0,2 ml/min) a una solución de 0,8 ml de (CF₃CO)₂O en 5 ml de THF y se agitó la mezcla a -20°C. Se agregaron otros 0,05 ml de (CF₃CO)₂O en 1 ml de THF y se agitó a -20°C, con lo cual se obtuvo una solución del producto de éster de trifluoracetilo.

Preparación 5



Se combinaron 2 g de 16 α -metil-11 α ,17 α ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona, 34 mg (0,05 equivalentes) de DMAP, 14 ml de CH₂Cl₂, 3 ml de Et₃N 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 CH₂Cl₂ (2 x 15 ml). Los lavados de CH₂Cl₂ se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ y se secaron sobre Na₂SO₄. Se concentró en vacío y se obtuvo el producto de 21-cloruro.

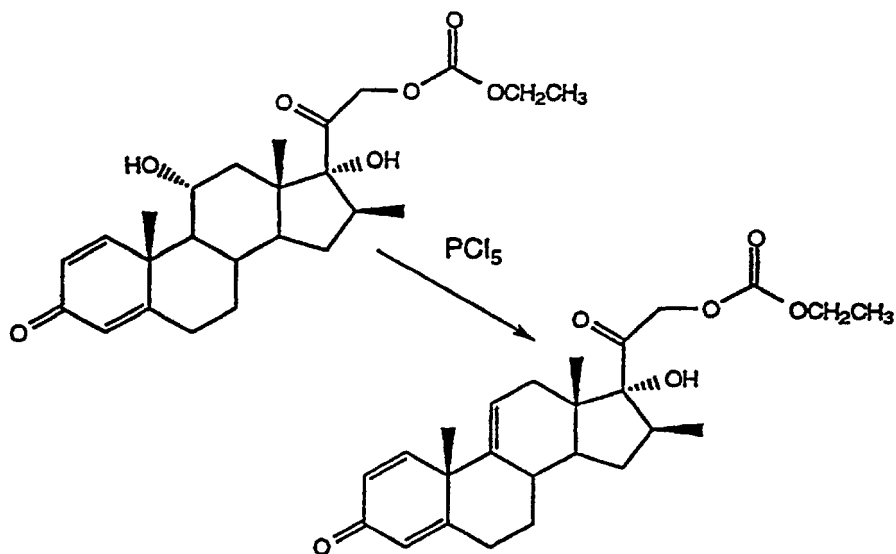
Ejemplo 1



ES 2 306 487 T3

Se diluyeron 40 ml de la solución del producto de la Preparación 1 con 100 ml de THF y se enfrió a -85° a -83°C . Lentamente se agregaron 20 g de PCl_5 (durante 30 min) manteniendo la temperatura de reacción a -85° a -83°C . Después de 30 a 90 min, se vertió lentamente la mezcla dentro de 800 ml de agua bajo agitación (a 10° a 15°C). La mezcla se agitó a 10° a 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 10° a 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- α -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°C . Se agregaron 8 g de PCl_5 en pequeñas porciones durante 30 min, manteniendo la temperatura por debajo de -73°C . La mezcla se agitó a -78°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°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)

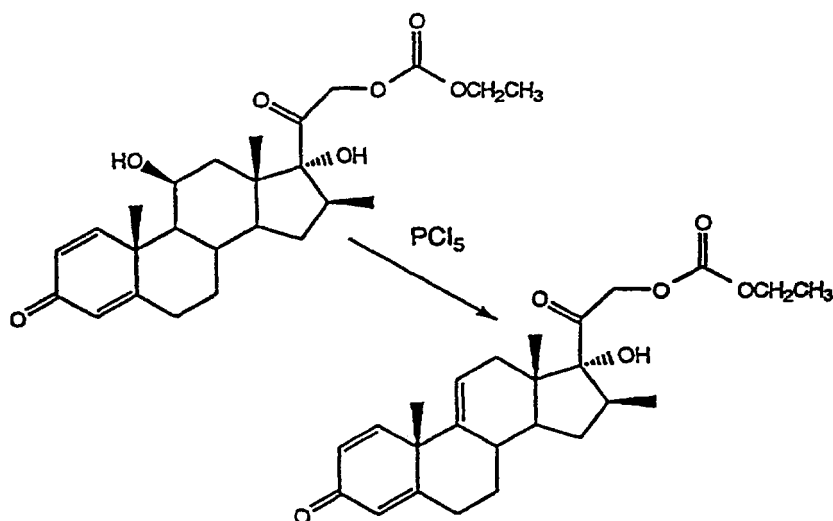
ES 2 306 487 T3

Disolvente	Temp. de reacción	% de $\Delta^{9,11}$	% de $\Delta^{11,12}$	% de 11 β -Cl	Comentario
CH ₂ Cl ₂ /Piridina	temp.ambiente	70,4	11,2	18,4	
piridina	temp.ambiente	52,3	3,8	43,9	
CH ₂ Cl ₂	-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 ¹ despues de 2 h
DME	-45°C	81,4	18,6	--	
dioxano	temp.ambiente	55,1	7,4	37,5	
i-Pr ₂ O	-30°C	94,0	6,0	--	85%de sm ¹ despues de 0,5 h
tolueno	-45°C	95,0	5,0	--	50%de sm ¹ despues de 2 h
CH ₃ 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	
THF	-85°C	98,4	1,3	0,3	

¹sm: material inicial sin reaccionar

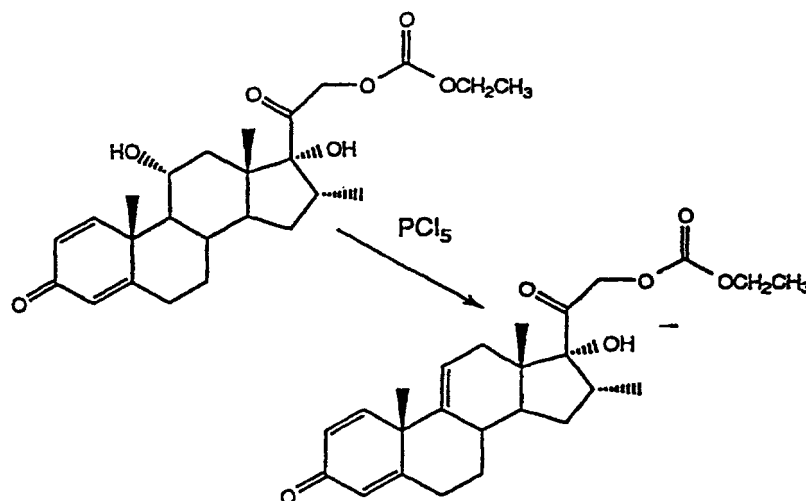
(a) se detectaron impurezas

Ejemplo 3



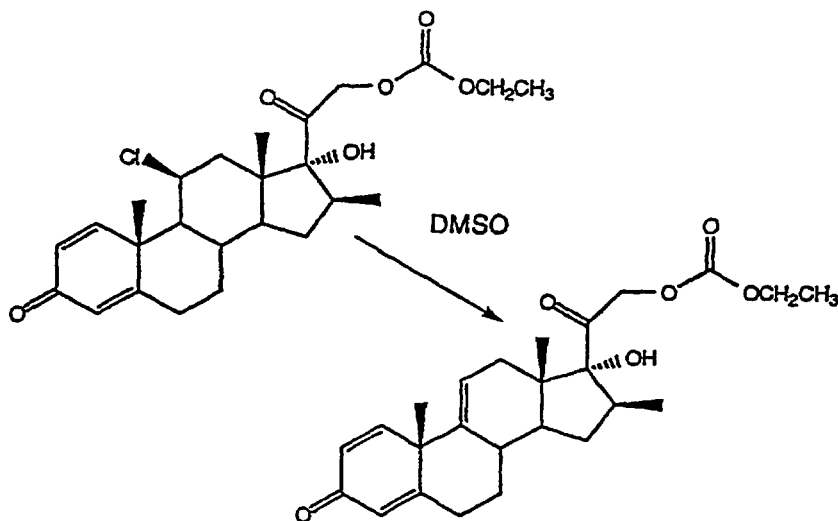
Se combinó el 11- β -hidroxi-esteroide de la Preparación 1A y 5 ml de THF. Se enfrió a -78°C , se agregaron 0,1 g de PCl_5 y se agitó a -78°C durante 1 hora. Se agregaron 0,1 g de PCl_5 y se continuó agitando a -78°C durante 1 hora más. La mezcla se calentó a -60°C y se agitó durante otra hora. La mezcla se calentó gradualmente a -50°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- α -hidroxi-16- α -metil-esteroide de la Preparación 1B en 20 ml de THF, con 2 g de 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- β -cloro-17- α -hidroxi-16- β -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 μ -Bondapak[®], CH₃CN/H₂O 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 $\Delta^{11,12}$.

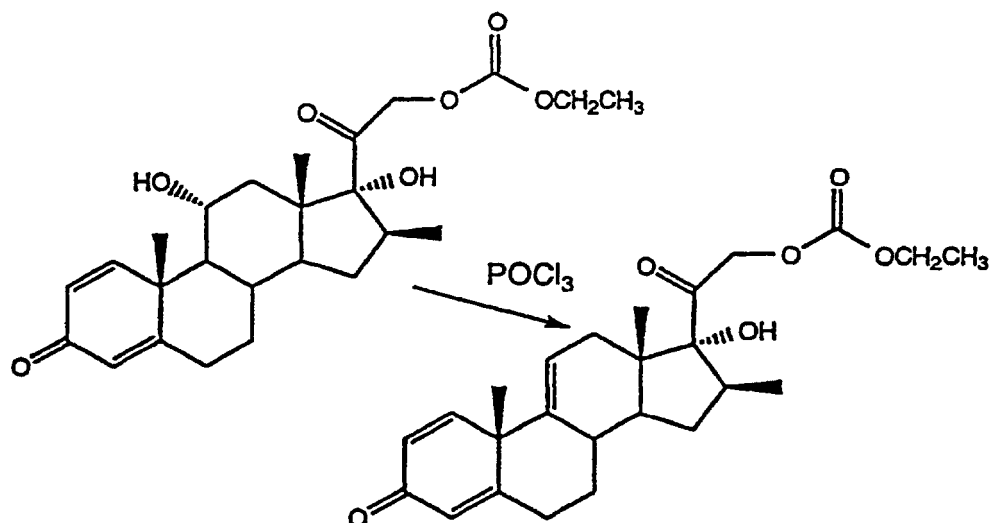
Siguiendo sustancialmente el mismo procedimiento, se obtuvieron los resultados que se presentan a continuación usando los disolventes indicados:

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 306 487 T3

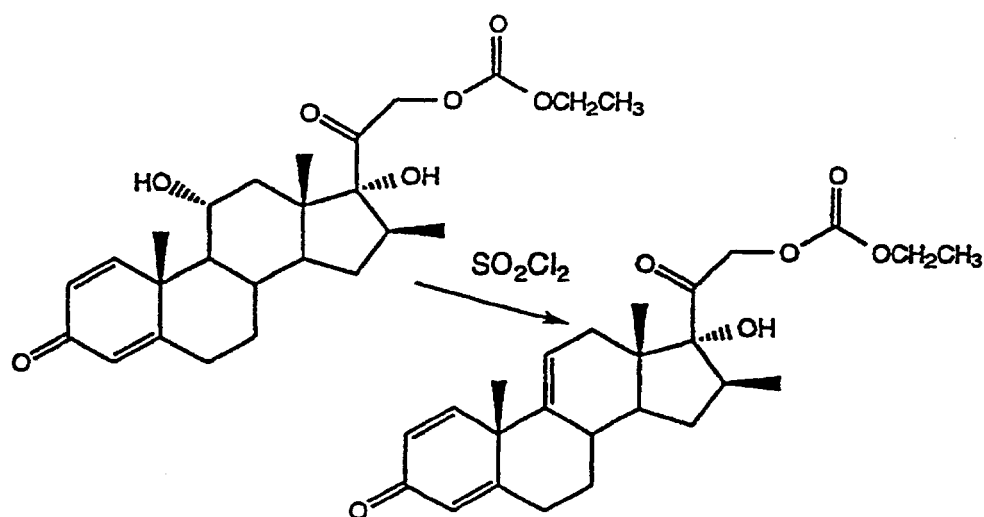
Disolvente	Temp. de reacción	Tiempo de reacción	Comentarios
DMSO	110°C	40 min	reacción completa
EtOAc/piri- dina	reflujo	24 h	sin reacción
CHCl ₃ /DBU	reflujo	24 h	sin reacción
THF/H ₂ O	reflujo	3 h	sin reacción
CH ₃ CN	reflujo	3 h	sin reacción
CH ₃ CN/H ₂ O	reflujo	8 h	reacción completa
HOAc/H ₂ O	110°C	40 min	reacción completa
dioxano/H ₂ 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 ₂ O	100°C	<1 h	reacción completa

Ejemplo 6



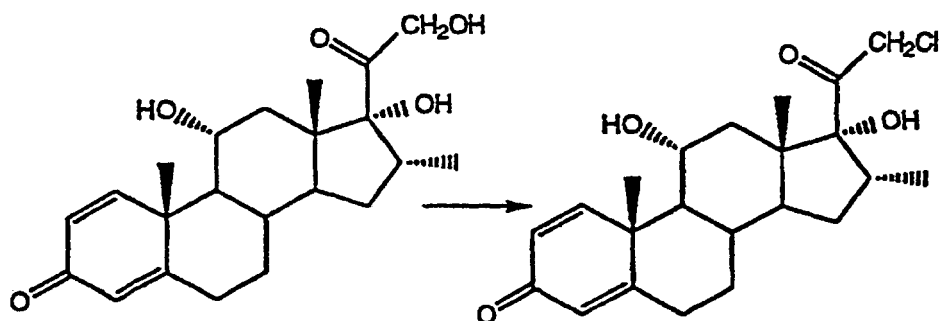
Se combinaron 2 g del 11- α -hidroxi-esteroide (aislado desde la disolución de producto de la preparación 1), 20 ml de CH_2Cl_2 y 5 ml de piridina y se enfrió hasta -5°C . Se añadieron lentamente (gota a gota) 0,84 ml (2 equivalentes) de POCl_3 y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadieron 10 ml de piridina y se agitó la mezcla a 60°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 solución es 13%.

Ejemplo 7



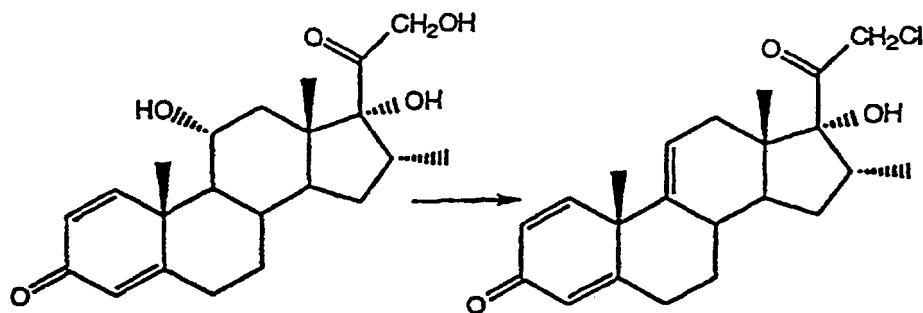
Se combinaron 2 g del 11- α -hidroxi-esteroide (aislado desde la solución de producto de la preparación 1), 20 ml de THF y se enfrió hasta -73°C . Se añadieron 0,5 ml (1,4 equivalentes) de SO_2Cl_2 , se agitó durante 20 minutos, después se añadieron 1,2 g de imidazol (4 equivalentes). Se agitó la mezcla 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



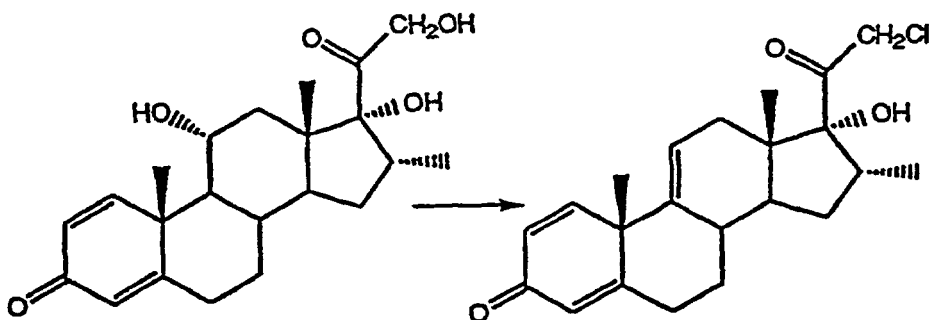
Se combinaron 1 g de 16 α -metil-11 α ,17 α ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona, 0,73 g de PPh₃, 5 ml de CCl₄ y 5 ml de CH₃CN, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron 0,25 g de PPh₃, se agitó durante 20 minutos más. Se analizó mediante HPLC para determinar el avance de la reacción. El producto 21-cloruro tiene una pureza de 98%, determinada por HPLC.

Ejemplo 9



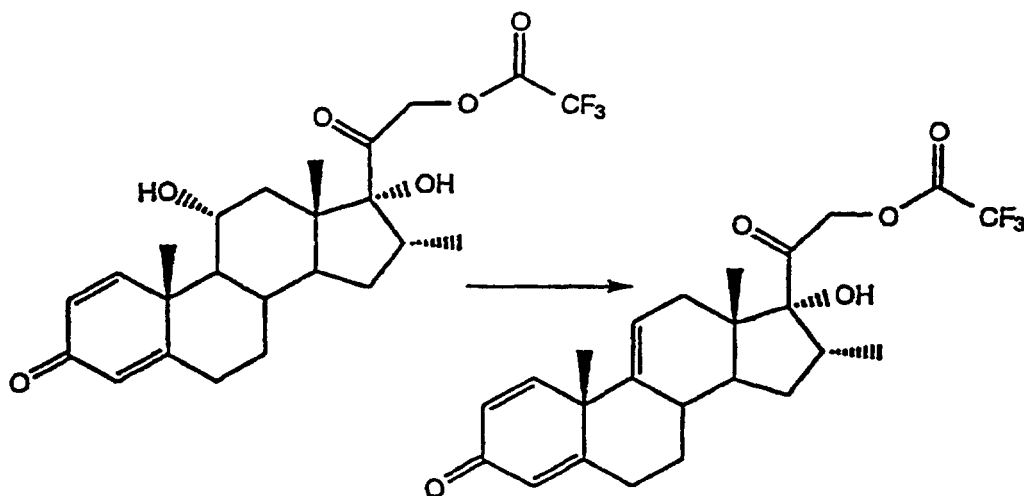
Se combinaron 2,03 g de 16 α -metil-11 α ,17 α ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona, 4,01 g de PPh₃, 6 ml de CCl₄ y 12 ml de CH₃CN, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se calentó la mezcla a reflujo durante una noche, después se analizó mediante HPLC para determinar el avance de la reacción. El HPLC mostró un rendimiento de la solución de 74% en el producto trieno.

Ejemplo 10



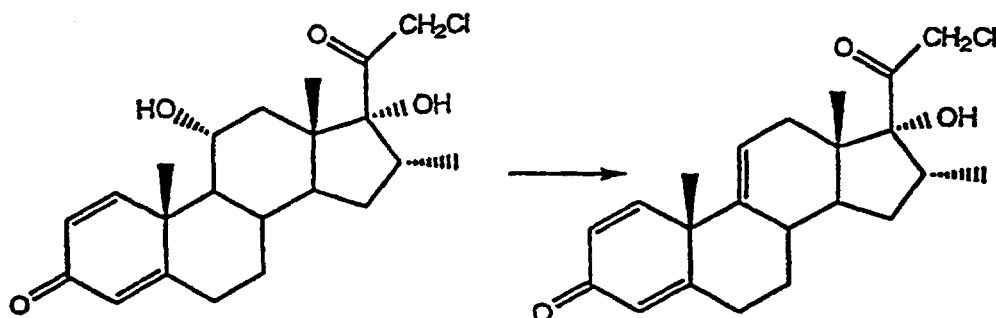
Se combinaron 2 g de 16 α -metil-11 α ,17 α ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona, 1,05 g de imidazol, 15 ml de CH₂Cl₂ y se enfrió la mezcla a -20°C. Se añadieron 0,45 ml de SO₂Cl₂, y se agitó la mezcla mientras se controlaba mediante HPLC. Se añadió agua para enfriar la mezcla, se extrajo con CH₂Cl₂. Se lavó el extracto orgánico con NaHCO₃ (acuoso), después con agua, y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró a vacío para dar el producto trieno (50% rendimiento molar).

Ejemplo 11



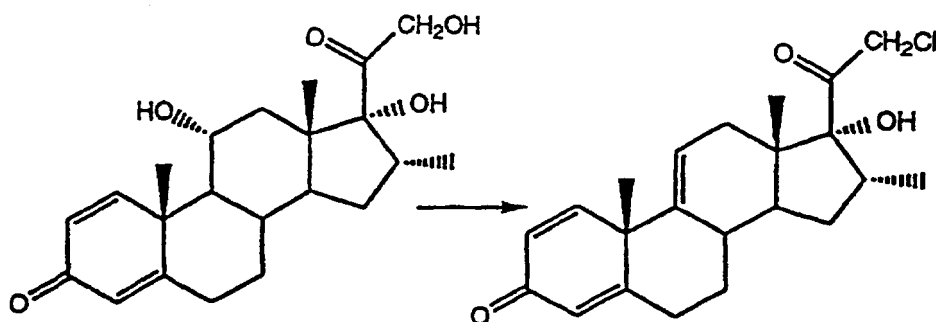
La solución del producto de la Preparación 4 se enfrió a -78°C , se agregaron 2 g de PCl_5 y se agitó la mezcla a -78°C para obtener una solución del producto de trieno. El producto se analizó mediante HPLC. La relación entre $\Delta^{9,11}$ y $\Delta^{11,12}$ es de 98,6:1,4.

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°C , se agregaron 2 g de PCl_5 y se agitó a -78°C durante 30 min. Se agregaron 20 ml de agua, se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml) y se lavaron los extractos combinados con agua. Se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío con lo cual se obtuvo el producto de trieno.

Ejemplo 13

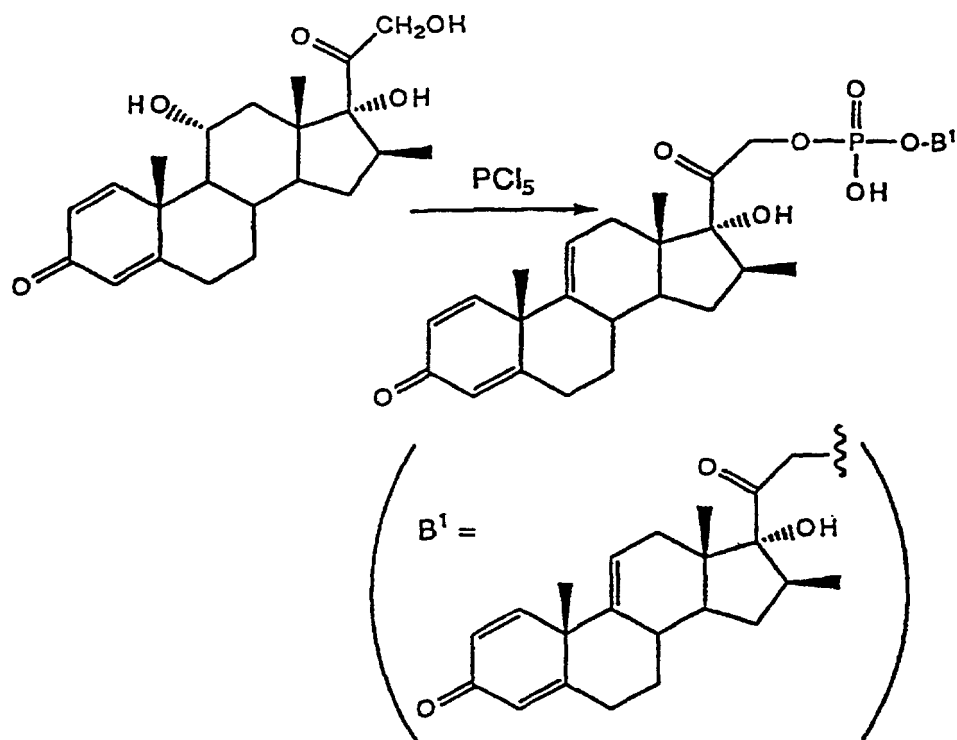


ES 2 306 487 T3

Se combinaron 2,03 g de 16 α -metil-11 α ,17 α ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona, 16 ml de CH₂Cl₂, 50 mg de DMAP, 2 ml de Et₃N 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 CH₂Cl₂ (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 Li₂CO₃, se enfrió a -78°C y se agregaron 2 g de PCl₅. La mezcla se agitó durante 30 min a -78°C, se agregó 1 g de Li₂CO₃ y se calentó a temperatura ambiente. Se agregaron 0,5 g de Li₂CO₃ y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró y se agregó CH₂Cl₂ 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 aproximadamente 3 g de Li₂CO₃, que se pueden agregar en porciones de acuerdo con lo descrito o que se puede agregar todo de una vez antes de la adición de PCl₅.

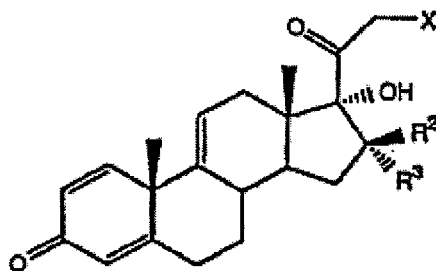
Ejemplo 14



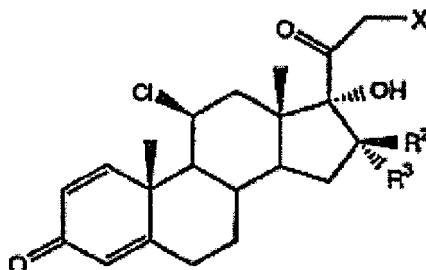
Se combinaron 2 g de 16 β -metil-11 α ,17 α ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona y 20 ml de THF y se enfrió a -78°C. Se agregaron 2 g de PCl y se agitó durante 20 min a -78°C. Se vertió la mezcla en agua, se filtró y se lavaron los sólidos con agua para dar el producto dímero de fosfato. FAB MS: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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento regioselectivo para preparar $\Delta^{9,11}$ esteroides de fórmula



donde: X es H, halógeno, donde halógeno significa bromo, cloro o iodo, u -OR, donde R es H o -C(O)R¹, y R¹ es CF₃, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; y uno de R² o R³ es CH₃, y el otro es H, que comprende calentar un 11-β-cloro-esteroide de fórmula



donde X, R² y R³ son como se ha definido anteriormente, en presencia de un disolvente polar.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el esteroide y el disolvente polar se calientan a 20° a 150°C.

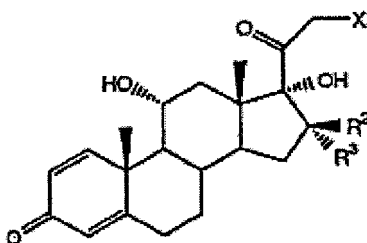
3. El procedimiento de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que X es H, halógeno u -OR, donde R es -C(O)R¹, y el calentamiento es a 80° a 120°C.

4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el calentamiento es a 90° a 110°C.

5. El procedimiento de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que X es -OR y R es H, y el calentamiento es a 20° a 80°C.

6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el calentamiento es a 30° a 50°C.

7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el 11-β-cloro-esteroide se prepara tratando un 11-α-hidroxi-esteroide de fórmula



donde X, R² y R³ son como se ha definido anteriormente, con un agente de cloración.

8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el agente de cloración es PCl₃, PCl₃/piridina o una combinación de CCl₄ y trifenilfosfina.

9. El procedimiento de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, ú 8, en el que el disolvente polar es DMSO, DMF o una mezcla de CH₃CN y agua, diglima y agua o dioxano y agua.