

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 726 599**

21 Número de solicitud: 201830341

51 Int. Cl.:

B01J 20/22 (2006.01)

B01J 21/06 (2006.01)

C07J 75/00 (2006.01)

C07J 1/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

05.04.2018

43 Fecha de publicación de la solicitud:

08.10.2019

71 Solicitantes:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC) (50.0%)**

C/ Serrano, 117

28006 Madrid ES y

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA (50.0%)

72 Inventor/es:

LLABRÉS I XAMENA, Francesc X. y

MAUTSCHKE, Hans-hilmar

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **USO DE COMPUESTOS METAL-ORGÁNICOS PARA LA REDUCCIÓN SELECTIVA DE
CETOSTEROIDES**

57 Resumen:

Uso de compuestos metal-orgánicos para la reducción selectiva de cetosteroides.

Se describe el uso de compuestos híbridos Metal-Orgánicos (MOFs, de sus siglas en inglés Metal-Organic Framework), como catalizadores heterogéneos para la reducción (químico-, regio- y estereoselectiva) de compuestos tipo cetosteroides. El uso de estos materiales como catalizadores permite, en particular, preparar derivados de alto valor añadido difícilmente obtenibles con otros catalizadores (homogéneos, heterogéneos o biocatalizadores), o a través de rutas de síntesis orgánicas alternativas. Así por ejemplo, el uso de los compuestos metal-orgánicos descritos en esta patente permite transformar selectivamente estrona en estradiol, o *trans*-androsterona en androstandiol con elevada diastereoselectividad al correspondiente isómero 17 α -OH; así como la reducción regio- y diastereoselectiva de androstendiona a epitestosterona.

ES 2 726 599 A1

DESCRIPCIÓN**USO DE COMPUESTOS METAL-ORGÁNICOS PARA LA REDUCCIÓN SELECTIVA DE CETOSTEROIDES**

5

Campo de la Técnica

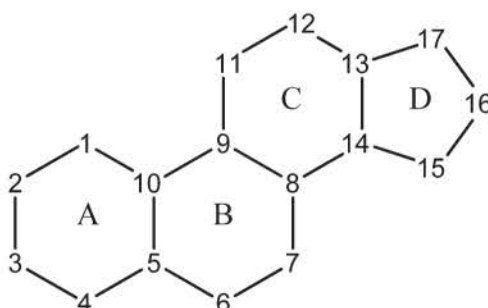
Uso de materiales híbridos metal-orgánicos como catalizadores heterogéneos para la reducción selectiva de cetostereoides.

10

Antecedentes

Los esteroides forman un extenso grupo de sustancias químicas que presentan un esqueleto común de 17 átomos de carbono formado por cuatro anillos fusionados (3 anillos de 6 y un anillo de 5 miembros). Para facilitar la discusión de ahora en adelante, el siguiente esquema muestra la numeración de los átomos de C usada convencionalmente, así como de los 4 anillos fusionados (según Moss, *Pure. Appl.Chem.*, 1989, 61, 1783-1822):

15



20

Los distintos esteroides varían en función de los grupos sustituyentes unidos a este esqueleto, su posición y la configuración del núcleo. Pequeñas modificaciones en la estructura de los esteroides pueden resultar en diferencias significativas en su actividad biológica. Por tanto, es de gran interés desarrollar rutas para modificar selectivamente compuestos esteroides ya existentes para aumentar su actividad y para preparar nuevos compuestos esteroides con potencial actividad farmacológica. El área más importante de investigación dentro de este campo es la transformación regio- y estereoselectiva de esteroides usando (bio)catalizadores altamente selectivos.

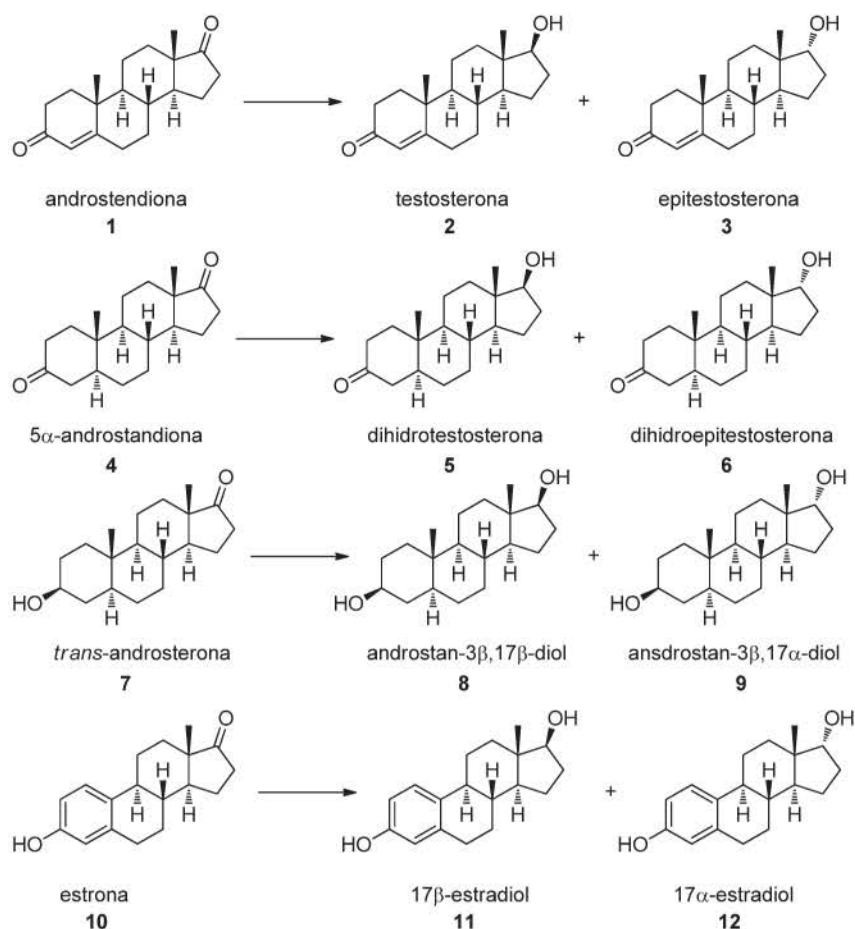
25

Las hormonas esteroides son esenciales para el correcto funcionamiento de la mayoría de órganos en vertebrados y afectan virtualmente a todos y cada uno de los órganos y tejidos en humanos, jugando un papel clave en su desarrollo, diferenciación y homeostasis. Las hormonas esteroides median en gran variedad de funciones fisiológicas, incluyendo su función como agentes antiinflamatorios o regulando eventos durante el embarazo.

En el mundo se producen al año cientos de toneladas de medicamentos basados en esteroides, la mayoría a partir del cetosteroide androstendiona que, a su vez, puede obtenerse en gran escala a partir de esteroides asequibles, como el sitosterol, mediante transformaciones usando microorganismos (ver por ejemplo Malaviya y Gomes, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.*, 2008, 35, 1235-1239; Herrington et al., WO2003064674)

Los cetosteroides (también denominados oxosteroides) son esteroides en los que al menos un átomo de hidrógeno del núcleo esteroide ha sido reemplazado por un grupo cetona (C=O). Muchos de las hormonas esteroides endógenas, así como sus análogos sintéticos usados en medicina, son cetosteroides, como los glucocorticoides y corticoides en general (usados, por ejemplo, en el tratamiento del asma, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, trastornos linfoproliferativos asociados a leucemia o enfermedad de Hodgkin, entre otros; Buttgereit et al. *Lancet*, 2005, 365, 801-803), o las hormonas esteroides sexuales (estrógenos, como la estrona y estrógenos sintéticos o parabenos, usados como contraceptivos o en el tratamiento de osteoporosis y síntomas asociados a la menopausia; progestinas como la progesterona y análogos sintéticos, como etisterona, noretisterona o medroxiprogesterona, involucradas en el mantenimiento del embarazo; y andrógenos como la testosterona, dihidrotestosterona o la androstendiona, que estimulan el desarrollo de los órganos sexuales masculinos y de las características sexuales secundarias).

Los hidroxiesteroides en general (y entre ellos los 17-hidroxiesteroides, como la testosterona/epitestosterona, dihidrotestosterona/dihidroepitestosterona, androstandiol o estradiol) son compuestos de relevancia farmacéutica. Un posible método de síntesis directa de estos compuestos consiste en la reducción estereoselectiva de los correspondientes cetosteroides, como se muestra en el siguiente esquema para varios compuestos:



Es sabido que la reducción de compuestos 17-cetosteroides a los correspondientes 17 β -hidroxi derivados (i.e., el grupo OH en disposición *sin* respecto al grupo metilo en posición 18) puede llevarse a cabo mediante una gran variedad de microorganismos (véase por ejemplo el artículo de revisión de Donova et al., *Process Biochem.*, 2005, 40, 2253–2262). En cambio, el uso de microorganismos para la reducción a los isómeros 17 α -hidroxiderivados sólo ha sido descrita para algunos substratos particulares, como los 16,16-difluoro-17-cetosteroides (véase Charney y Herzog L. *Microbial transformations of steroids*. New York, London: Academic Press; 1967. p. 728). Además, en muchos casos la reducción de los cetosteroides mediante microorganismos viene acompañada de otras reacciones secundarias, que disminuyen el rendimiento final obtenido de los hidroxiderivados y complican su purificación y aislamiento posterior. Por ejemplo, durante la biotransformación de la androst-1,4-dien-3,17-diona mediante *Mucor racemosus* se produce la reducción del grupo carbonilo en posición 17 junto con la hidroxilación en las posiciones C-6 β , C-14 α y C-15 α , dando lugar a dos subproductos monohidroxilados y tres dihidroxilados junto con el producto deseado, 17 β -hidroxiandrost-1,4-dien-3-ona (Famarzi et al., *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, 2009, 84, 1021–1025). El uso de *Mycobacterium* sp. NRRL B-3683 en cambio, da

- lugar a la doble reducción del grupo carbonilo en posición 17 y del doble enlace 1,2-C=C (Liu et al., *J. Ind. Microbiol. Biot.*, 1994, 13, 167–171). Por otra parte, la reducción de androstendiona a testosterona por *Bacillus* sp. puede venir acompañada por productos de monohidroxilación en C-6, C-7, C-11 y C-14 (Schaaf y Dettner, *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 1998, 67, 451–65). Análogamente, la reducción de 17-cetosteroides mediante *Phycomyces blakesleeanus* o *Absidia coerulea* puede producir simultáneamente la hidroxilación en posición 14 α , mientras que el uso de *Botryosphaerica obtusa* puede dar lugar a la monohidroxilación en posición C-6 y dihidroxilación del enlace C6-C7.
- 10 Con estas complicaciones, es evidente que en muchos casos puede resultar difícil la obtención estereoselectiva de 17-hidroxiesteroides por reducción de los correspondientes compuestos 17-cetosteroides mediante rutas biocatalíticas usando microorganismos. Además, el uso de microorganismos para la transformación de esteroides presenta limitaciones adicionales asociadas a la baja solubilidad en medios acuosos de los esteroides
- 15 en general o a la regeneración eficiente de los cofactores usados (NADH o NADPH).

- Más allá del uso de métodos biocatalíticos, existe también la posibilidad en muchos casos de reducir los compuestos 17-cetosteroides mediante agentes químicos reductores, como el NaBH₄ o LiAlH₄, aunque el isómero 17 β -OH suele ser el compuesto mayoritario (Wheeler y Wheeler, Reductions of Steroidal Ketones, ch. 2 en *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, Vol. I, Fried y Edwards (eds), Van Nostrand Reinhold, Nueva York, 1972, pp. 61-110). Por tanto, cuando el compuesto de interés es el isómero 17 α -OH, la mayoría de los esfuerzos se han centrado en la inversión de los correspondientes 17 β -hidroxiesteroides mediante reacciones de Mitsunobu (Balssa, et al., *Steroids*, 2014, 86, 1–4; Dodge y Lugar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, 6, 1–2) o de desplazamiento del éster de sulfonilo (Gua y Ding, *Tetrahedron Lett.* 2015, 56, 4096–4100; Shi et al., *Tetrahedron Asymmetry*, 2010, 21, 277–284; Nambara et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 1969, 17, 1725–1729). Sin embargo, ambos métodos implican un elevado número de pasos, incluyendo reacciones de protección/desprotección que emplean reactivos caros o no-comerciales. En muchos casos
- 20 además, los rendimientos finales obtenidos del esteroide 17 α -OH deseado pueden ser muy bajos. Otra limitación de los métodos de reducción usando agentes químicos es la regioselectividad. Por ejemplo, es sabido que los 3-cetosteroides son más reactivos que los 17- o 20-cetosteroides (Göndös y Orr, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1982, 1239-1240). Por tanto, si el compuesto deseado es el correspondiente 17-hidroxiesteroide, su obtención
- 25 puede ser complicada si la molécula presenta también grupos cetona en otras posiciones
- 30
- 35

(en particular, en posición 3), y en muchos casos puede obtenerse una mezcla de distintos compuestos mono y multihidroxilados.

En resumen, los métodos existentes actualmente para la reducción de compuestos
5 cetosteroides a hidroxisteroides, tanto químicos como biocatalíticos, pueden presentar en muchos casos algunas de las siguientes limitaciones principales, lo que dificulta su aplicación general.

1. La reacción de reducción puede ir acompañada de **reacciones secundarias**, lo que
10 disminuye significativamente el rendimiento final del producto deseado y complica y encarece su aislamiento y purificación.
2. En muchos casos, la **regioselectividad** del proceso no es la deseada, por lo que el compuesto cetosteroide se reduce en una posición distinta de la molécula o se producen mezclas de productos mono- y multihidroxilados.
- 15 3. La **estereoselectividad** a determinados compuestos es muy difícil de conseguir (p.ej., formación de compuestos 17α -OH esteroides, ya que suele favorecerse la obtención de los correspondientes isómeros 17β -OH).
4. En muchos casos, es necesario utilizar **reacciones adicionales** para aumentar el rendimiento final de los compuestos deseados (p.ej., inversión de Mitsunobu para la
20 preparación de compuestos 17α -OH a partir de los correspondientes 17β -OH esteroides). Esto implica el uso de reactivos adicionales (grupos protectores, oxidantes, reductores, disolventes, etc), en muchos casos costosos y/o tóxicos (NaBH_4 o LiAlH_4), que generan problemas de gestión de residuos y encarecen el coste del proceso.

25 Por todo lo expuesto hasta el momento, resulta de gran interés el desarrollo de nuevos métodos catalíticos para la obtención de hidroxisteroides mediante reducción de los correspondientes cetosteroides, que sean eficaces, selectivos, rápidos y de bajo coste. A ser posible, deberían implicar **reacciones en un solo paso**, con reactivos no tóxicos y de bajo
30 precio, y fácilmente escalables para la obtención de los productos deseados en gran escala. Además, la conversión de cetosteroides en hidrosteroides debe darse de forma **estereoselectiva** (incluyendo la obtención del isómero 17α -OH), **regioselectiva** (sólo debe reducirse el grupo carbonilo en la posición deseada, aun cuando la molécula contenga grupos carbonilo u otros grupos reducibles adicionales en otras posiciones de la molécula) y
35 sólo debe formarse el compuesto hidroxisteroide deseado como producto único de la

reacción (**sin reacciones secundarias** de hidroxilación, dihidroxilación, deshidratación, etc, como las descritas más arriba). Además, es altamente deseable que el catalizador utilizado sea sólido (para facilitar su separación de los productos), y que sea **estable y reutilizable** en las condiciones de reacción sin pérdida significativa de actividad y/o selectividad.

5

Descripción De La Invención

La presente invención describe el uso de materiales metal-orgánicos como catalizadores para transformar de forma selectiva los grupos cetona de compuestos cetosteroides en los correspondientes hidroxil derivados. En particular, son objeto de la presente invención los compuestos 17-cetosteroides, que presentan un grupo cetona en la posición 17, y su conversión selectiva a los correspondientes 17-hidroxiesteroides. Algunos ejemplos de compuestos 17-cetosteroides incluyen: androstendiona, androstandiona, androsterona, o estrona. Sin embargo, el uso de estos mismos compuestos metal-orgánicos descritos en esta patente se puede extender previsiblemente a otros compuestos cetosteroides, con grupos cetona en posiciones distintas a la 17.

10
15

En la presente invención se describe el uso de compuestos metal-orgánicos como catalizadores heterogéneos para la preparación de hidroxiesteroides a partir de los correspondientes cetosteroides mediante una reacción de transferencia de hidrógeno tipo Meerwein-Ponndorf-Verley (en adelante MPV). Está descrito que esta reacción se puede llevar a cabo utilizando como agentes reductores alcoholes secundarios como fuente de hidruro, aunque también existen ejemplos que describen el uso de aminas, sulfuros e incluso hidrocarburos.

20
25

Como se verá a través de los ejemplos incluidos en este documento, el proceso de reducción de cetosteroides es altamente quimio- regio- y estereoselectivo, tiene lugar en una sola etapa de reacción y usando reactivos de bajo coste y baja toxicidad (*viz.*, alcohol secundario, como isopropanol o 2-butanol), y los compuestos utilizados como catalizadores pueden reutilizarse prolongadamente sin pérdida significativa de actividad y/o selectividad. Por tanto, el uso de los catalizadores descritos en esta invención representa una mejoría respecto a métodos alternativos de reducción química con hidruros o mediante el uso de microorganismos. Su uso resulta particularmente interesante en (aunque no se limita a) la obtención de productos difícilmente accesibles mediante otras rutas alternativas, como los siguientes:

30
35

- 1- Reducción quimio y estereoselectiva de 17-cetosteroides a 17 α -hidroxisteroides. Por ejemplo, reducción de estrona (**10**) a 17 α -estradiol (**12**), o *trans*-androsterona (**7**) a androstan-3 β ,17 α -diol (**9**).
- 2- Reducción regioselectiva de 3,17-dionas a 3-oxo-17 α -OH derivados. Por ejemplo, reducción de androstendiona (**1**) a epitestosterona (**3**).

La presente invención mejora la etapa de transferencia de hidrógeno o reacción de MPV a través del uso como catalizador heterogéneo de compuestos metal-orgánicos preferentemente de Zr o Hf, como alguno de los compuestos descritos en US20170008915, o materiales similares. Preferentemente, el material utilizado es cristalino y poroso, como los trimesatos de Zr (o Hf) y derivados conocidos como MOF-808 (de ahora en adelante, Zr-MOF-808 o Hf-MOF-808), como los descritos en Furukawa et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, 136, 4369-4381. La obtención de estos materiales puede llevarse a cabo mediante un proceso de cristalización hidrotermal, en el que se prepara una disolución que contiene una fuente del metal (Zr o Hf), un ligando orgánico (como el ácido trimésico o compuestos similar) y un disolvente o mezcla de disolventes apropiados. Esta disolución se introduce en un autoclave o recipiente de cristal, y la síntesis hidrotermal se lleva a cabo a temperaturas entre 80° C y 150° C durante un período de entre 12 y 72 h. Alternativamente, los catalizadores utilizados en esta invención pueden prepararse mediante rutas de síntesis alternativas, como por ejemplo las síntesis en continuo recientemente desarrolladas (como la descrita en Reinsch et al., *EurJIC*, 2016, 4490-4498).

El proceso químico consiste en contactar el cetosteroide que se quiere reducir con el catalizador utilizado en las condiciones de reacción descritas a continuación. La cantidad de catalizador a utilizar puede ajustarse para tener entre un 2% y un 30% molar de metal con respecto al cetosteroide.

De forma específica, la presente invención describe el proceso de obtención de compuestos hidroxisteroides a partir de cetosteroides que comprende, al menos, la reducción selectiva del grupo ceto del compuesto cetosteroide mediante una reacción de tipo Meerwein-Ponndorf-Verley que se lleva a cabo en presencia de al menos un agente reductor y un catalizador basado en un compuesto metal-orgánico de zirconio o hafnio. De manera preferente, dicho catalizador está seleccionado entre un catalizador del tipo MOF-808 o sus derivados, preferentemente MOF-808-IP, MOF-808-Pydc, MOF-808-NH₂, MOF-808-OH, MOF-808-Br y combinaciones de los mismos.

Según una realización particular, la cantidad de Zr o Hf utilizado puede estar entre un 2% y un 30% molar con respecto al cetosteroide.

5 Las condiciones de reacción según la presente invención implican una temperatura comprendida entre 40° C y 150°C, preferentemente entre 60° C y 120°C, y un tiempo de contacto entre 1 y 72 h, preferentemente entre 4 y 72 h.

10 El proceso de reducción del compuesto cetosteroide se lleva a cabo en presencia de un agente reductor, preferentemente un alcohol, y más preferentemente un alcohol secundario, que actúa como disolvente y como fuente de hidrógeno para reducir el grupo cetona. De manera preferente dicho alcohol secundario puede estar seleccionado entre el isopropanol (IPA), 2-butanol (secBA), y combinaciones de los mismos y más preferentemente el alcohol es 2-butanol.

15 El alcohol se puede usar como disolvente para el medio de reacción, en una relación molar alcohol:cetosteroide que se encuentre comprendida preferentemente entre 1 y 200 y más preferentemente entre 5 y 40.

20 El proceso catalítico tiene lugar a presión atmosférica (o ligeramente por encima), por lo que no se requiere el uso de reactores altamente especializados. El proceso puede llevarse a cabo en un solo reactor, que puede estar seleccionado entre un reactor continuo (por ejemplo seleccionado entre un reactor continuo de lecho fijo o fluidizado) o un reactor discontinuo (por ejemplo de tipo tanque agitado), en el que se puede encontrar el catalizador.

25 Cuando se opera en modo discontinuo, el catalizador, el cetosteroide y el alcohol se mezclan en un reactor adecuado, preferiblemente agitando la mezcla a la temperatura de reacción. En el método continuo, el catalizador se puede usar en reactores seleccionados entre lecho fijo, lecho ebulente, lecho móvil o en cualquier otra configuración conocida.

30 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean
35 limitativos de la presente invención.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

5

Ejemplo 1: Preparación del trimesato de zirconio, Zr-MOF-808

En una realización particular de la presente invención se prepara el material trimesato de zirconio, conocido como Zr-MOF-808, con fórmula molecular $Zr_6O_5(OH)_3(BTC)_2(HCOO)_5(H_2O)_2$ (BTC = 1,3,5-benzenotricarboxilato, o trimesato), siguiendo una adaptación de la síntesis solvotermal descrita por Furukawa *et al.* en *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, 136, 4369-4381. Para ello, se prepara una disolución conteniendo 242,5 mg de $ZrOCl_2 \cdot 8 H_2O$ (0,75 mmol) y 105 mg de ácido trimésico (0,5 mmol) en 22,5 mL de una mezcla DMF/HCOOH 1:1 (v/v). La disolución se transfiere a un autoclave con camisa de teflón y se calienta en el interior de una estufa a 30°C durante 48 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, el material sólido se recupera por centrifugación y se lava durante 3 días por inmersión en DMF (5 mL, cambiando el disolvente 2 veces al día por disolvente fresco) y otros 3 días en etanol (5 mL, cambiando el disolvente 2 veces por día). Tras eliminar el disolvente por centrifugación, el sólido se seca al aire.

20

El material obtenido en el Ejemplo 1 posee un diagrama de difracción de rayos X totalmente análogo al publicado en *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, 136, 4369-4381.

Ejemplo 2: Preparación del trimesato de hafnio, Hf-MOF-808

25

Para la síntesis del material Hf-MOF-808 se procedió de la siguiente manera. Se preparó una primera disolución conteniendo $HfCl_4$ (241 mg, 0,75 mmols) en una mezcla DMF:HCO₂H (2,5:4,2 ml). Se preparó una segunda disolución conteniendo el ligando ácido trimésico (53 mg, 0,25 mmols) en 5 mL de DMF. Las dos disoluciones se mezclaron a temperatura ambiente y la mezcla se introdujo en un matraz de vidrio de 25 mL y se dejó en una estufa a 135°C durante 24 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, el material sólido se recupera por filtración y se lava primero con DMF (3x5 mL) y finalmente con etanol (3x5 mL) y finalmente el sólido se seca al aire.

35

El material obtenido en el Ejemplo 2 posee un diagrama de difracción de rayos X totalmente análogo al del material del Ejemplo 1.

Ejemplo 3: Preparación de compuestos derivados del trimesato de zirconio MOF-808 con dos ligandos: MOF-808-IP, MOF-808-Pydc, MOF-808-NH₂, MOF-808-OH y MOF-808-Br

- 5 Se prepararon materiales con estructura tipo MOF-808 conteniendo como componente orgánico una mezcla de trimesato y de diversos ligandos dicarboxílicos en proporción 9 a 1. Para ello, se siguió el mismo procedimiento de síntesis descrito en el Ejemplo 1 pero reemplazando un 10 mol% del ácido trimésico usado en la síntesis por una cantidad equimolar de los siguiente ligandos dicarboxilato: a) ácido isoftálico (8,3 mg, 0,05 mmol)
- 10 para la muestra MOF-808-IP; b) ácido 3,5-piridindicarboxílico (8,4 mg, 0,05 mmol) para la muestra MOF-808-Pydc; c) ácido 5-hidroxiisoflálico (9,1 mg, 0,05 mmol) para la muestra MOF-808-OH; y d) ácido 5-aminoisoflálico (9,1 mg, 0,05 mmol) para la muestra MOF-808-NH₂. Los restantes pasos de la síntesis fueron idénticos a los usados en el Ejemplo 1.
- 15 Análogamente, se preparó un material tipo MOF-808 adicional, denominado MOF-808-Br, en el que el 10% del ácido trimésico usado en la síntesis descrita en el Ejemplo 1 se reemplazó por una cantidad equimolar de ácido 2-bromo-1,3,5-bencenotricarboxílico (14,4 mg, 0,05 mmol), y siguiendo los demás pasos de la síntesis idénticos a los descritos en el Ejemplo 1.
- 20 Todos los materiales descritos (MOF-808-IP, MOF-808-Pydc, MOF-808-OH, MOF-808-NH₂ y MOF-808-Br), presentan elevada cristalinidad y unos difractogramas de rayos X muy similares al obtenido para el material MOF-808, lo que demuestra que todos estos materiales son isoestructurales.
- 25 Los materiales descritos en este Ejemplo 3 se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención. Estos ejemplos demuestran que es posible obtener materiales tipo MOF-808 con dos ligandos simultáneamente en la misma estructura, lo que puede conllevar diferencias relevantes de reactividad en la reducción de cetosteroides.

30

Ejemplo 4. Reducción estereoselectiva de estrona a 17 α -estradiol

A) Usando Zr-MOF-808 preparado en el ejemplo 1 como catalizador y 2-propanol como reductor

5

La reacción se llevó a cabo de la siguiente manera: En un reactor de vidrio, 5mg del catalizador Zr-MOF-808 preparado según el ejemplo 1, se añadieron a una solución de 20 mg (0,08 mmol) de estrona (Aldrich $\geq 99\%$) en 1 mL de isopropanol (ca. 16 eq). El reactor se calentó a 80°C durante 48h, determinándose la conversión de estrona y el rendimiento a los productos de reacción de tres o cuatro alícuotas tomadas durante este intervalo. El rendimiento total a estradiolos (17 α +17 β) obtenido tras 24 horas de reacción fue del 87%, sin que se detectaran otros subproductos de reacción. El balance másico de la reacción fue superior al 98%.

10

Los productos se analizaron mediante cromatografía gaseosa usando una columna capilar HP-5 de 30m de longitud, 0,32 mm de diámetro interno y 0,25 μ m de espesor de fase. Los productos se identificaron mediante espectrometría de masas y mediante comparación con los productos puros comerciales. La diastereoselectividad de los estradiolos fue del 63% al isómero 17 α . Este valor se determinó a partir de los espectros de ^1H RMN del filtrado de la reacción.

20

B) Usando Zr-MOF-808 preparado en el ejemplo 1 como catalizador y 2-butanol como reductor

Se procedió de forma análoga a la descrita en el ejemplo 4A, pero reemplazando el isopropanol por 2-butanol. La temperatura de reacción utilizada en este caso fue de 120°C. El rendimiento total a estradiolos (17 α +17 β) obtenido tras 8 horas de reacción fue del 91%, sin que se detectaran otros subproductos de reacción. El balance másico de la reacción fue superior al 98%. La diastereoselectividad fue del 87% al isómero 17 α .

30

C) Usando Hf-MOF-808 preparado en el ejemplo 2 como catalizador y 2-butanol como reductor

Se procedió de forma completamente análoga a la utilizada en el ejemplo 4B, pero substituyendo el catalizador Zr-MOF-808 por la misma cantidad del material Hf-MOF-808

35

obtenido en el ejemplo 2. El rendimiento total a estradiolos ($17\alpha + 17\beta$) obtenido tras 48 horas de reacción fue del 99%, sin que se detectaran otros subproductos de reacción. El balance másico de la reacción fue superior al 98%. La diastereoselectividad fue del 77% al isómero 17α .

5

D) Usando MOF-808-Pydc preparado en el ejemplo 3 como catalizador y 2-propanol como reductor

Se procedió de forma completamente análoga a la descrita en el ejemplo 4A, pero substituyendo el catalizador Zr-MOF-808 por la misma cantidad del material MOF-808-Pydc obtenido en el ejemplo 3. El rendimiento total a estradiolos ($17\alpha + 17\beta$) obtenido tras 24 horas de reacción fue del 91%, sin que se detectaran otros subproductos de reacción. El balance másico de la reacción fue superior al 98%. La diastereoselectividad fue del 62% al isómero 17α .

15

E) Usando NaBH_4 como reductor

El procedimiento utilizado en este ejemplo fue el siguiente. En primer lugar, la estrona (40 mg, 0,15 mmol) se disolvió en 5 mL de etanol. Separadamente se prepara una disolución de NaBH_4 0,5 M en etanol (18,9 mg NaBH_4 en 1 mL de etanol), que se añade a la primera disolución bajo agitación y a 80°C . La agitación se mantiene durante 15 min y se aumenta a la temperatura a reflujo. Inmediatamente después de que la mezcla empieza a hervir, se para el calentamiento y la mezcla se deja reposar durante otros 5 min. Para parar la reacción y precipitar el producto, se añaden 10 mL de H_2O y se enfría en un baño de agua-hielo durante 15 min. Finalmente, el producto se recupera por filtración y se lava con H_2O fría. Los productos de la reacción se analizan de forma análoga a la descrita en los ejemplos anteriores mediante ^1H RMN. En estas condiciones, se obtuvo una conversión final de estrona del >99%, con una diastereoselectividad del 97% al isómero 17β .

30 F) Efecto de la temperatura en la conversión y estereoselectividad

Se determinó el efecto de la temperatura de reacción en la conversión final y estereoselectividad, tanto para el IPA como el secBA, y usando el catalizador Zr-MOF-808 preparado en el ejemplo 1 como catalizador. Para ello se operó de forma análoga a la descrita en los ejemplos 4A y 4C, variando la temperatura de reacción entre 80°C y 130°C .

35

En todos los casos, sólo se detectó la formación de estradiol como producto único de reacción, y los balances de masa fueron superiores al 98%. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente Tabla.

Alcohol	Temperatura (°C)	Conversión de estrona (tiempo)	Estereoselectividad 17α:17β
2-Propanol	80°	83% (48h)	63:37
	100°	> 99% (24 h)	61:39
	120°	97% (8 h)	60:40
		> 99% (24h)	
130°	90% (2 h)	61:39	
	> 99% (4 h)		
2-Butanol	80°	68% (48 h)	78:22
	100°	79% (24 h)	81:19
	120°	91% (8 h)	87:13
		> 99% (24 h)	
130°	91% (4 h)	82:18	
	> 99% (8 h)		

5

G) Reusabilidad del catalizador Zr-MOF-808

Para estudiar la estabilidad y reusabilidad del catalizador Zr-MOF-808 para la reducción estereoselectiva de estrona a 17 α -estradiol, se procedió de la siguiente manera. En primer lugar, se llevó a cabo la reacción en condiciones análogas a las descritas en el ejemplo 4B. Tras 8 h de reacción, el catalizador sólido se recuperó del medio de reacción por filtración, se lavó con 2-butanol fresco (3x5 mL) y se secó a temperatura ambiente y al aire durante 12 horas. Tras comprobar que el material mantenía una elevada cristalinidad, comparable a la del material de partida, se volvió a introducir en el reactor junto con disolvente y estrona frescos y se procedió a realizar un segundo ciclo catalítico exactamente en las mismas condiciones. De esta forma se procedió un total de 6 veces, y se comprobó que el material seguía manteniendo su cristalinidad intacta, mientras que la conversión de estrona tras 8 horas de reacción y la estereoselectividad al isómero 17 α -estradiol prácticamente eran las misma que las obtenidas para el material fresco, como se resume en la siguiente Tabla.

20

Ciclo #	Conversión estrona	Estereoselectividad 17 α :17 β
1	85	83:17
2	93	86:14
3	94	84:16
4	97	84:16
5	95	83:17
6	94	81:19

Ejemplo 5. Reducción estereoselectiva de *trans*-androsterona a androstan-3 β ,17 α -diol usando el catalizador Zr-MOF-808 preparado en el Ejemplo 1

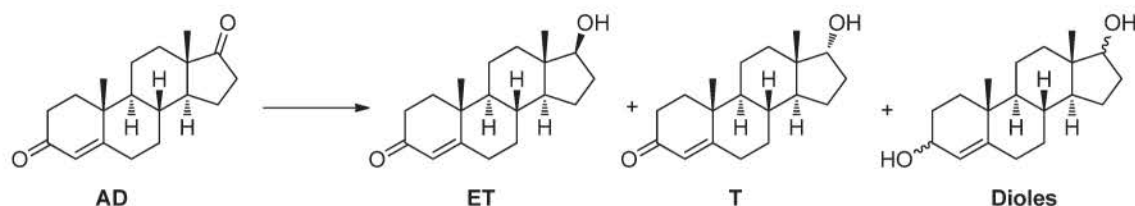
5 El procedimiento utilizado fue el siguiente: En un reactor de vidrio, 10 mg del catalizador Zr-MOF-808 preparado según el ejemplo 1, se añadieron a una solución de 10 mg de *trans*-androsterona (0,034 mmol) en 1 mL de 2-butanol (ca. 30 eq). El reactor se calentó a 120°C durante 48h, determinándose la conversión de *trans*-androsterona y el rendimiento a los productos de reacción de tres o cuatro alícuotas tomadas durante este intervalo. Sólo se observó la formación de los correspondientes dioles como único producto de la reacción. La conversión final de *trans*-androsterona tras 24 h fue del 94%, con una estereoselectividad del 84% al isómero androstan-3 β ,17 α -diol. El balance másico de la reacción fue superior al 98%.

15 **Ejemplo 6. Reducción regio- y estereoselectiva de androstendiona a epitestosterona usando el catalizador Zr-MOF-808 preparado en el ejemplo 1**

20 El procedimiento utilizado fue el siguiente: En un reactor de vidrio, 10 mg del catalizador Zr-MOF-808 preparado según el ejemplo 1, se añadieron a una solución de 10 mg androstendiona (0,035 mmol) en 1 mL de 2-butanol (ca. 30 eq). El reactor se calentó a la temperatura deseada durante 48h, determinándose la conversión de androstendiona (**AD**) y el rendimiento a los productos de reacción de tres o cuatro alícuotas tomadas durante este intervalo. Los productos de reacción observados consistieron en mezclas de productos de mono reducción del grupo cetona en posición 17 (epitestosterona, **ET**, y testosterona, **T**), así como de doble reducción de los grupos cetona en posición 3 y 17 (mezcla de varios isómeros 3,17-dioxosteroides, **Dioles**). En ningún caso se observó la formación de productos 3-hidroxi-17-oxo (es decir, reducción del grupo ceto en posición 3). La proporción

observada entre productos de mono- y doble reducción dependió del tiempo y de la temperatura de reacción. La cantidad de testosterona formada fue siempre muy baja (menos de un 5% respecto a la cantidad de epitestosterona observada). Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente Tabla.

5



Temperatura (°C)	Conversión AD (mol%)	Selectividad (%) ^a			
		Mono reducción			Doble reducción
		ET	T	ET+T	Dioles
60°	20	81	4	85	15
	64	77	4	81	19
	86	73	4	77	23
	95	64	3	67	33
80°	12	81	4	85	15
	48	77	3	81	19
	59	74	4	78	22
	89	62	3	65	35
	99	50	2	52	48
120°	40	78	4	82	18
	70	67	3	70	30
	92	48	2	50	50
	99	38	2	40	60

^a La distribución de productos se determinó a partir de los espectros de ¹H y ¹³C RMN. La cantidad de testosterona formada fue siempre muy baja (menos de un 5% respecto a la cantidad de epitestosterona observada), muy cerca de los límites de detección de la técnica utilizada. Dada su baja concentración, las cantidades de testosterona recogidas en la Tabla son sólo aproximadas, y el valor real se encuentra probablemente por debajo. No se observaron productos adicionales, y el balance másico al final de la reacción (rendimiento aislado de los productos) fue superior al 98% en todos los casos.

Según estos resultados, trabajando a una temperatura de reacción de 60°C es posible alcanzar conversiones de hasta un 70-80% de AD, manteniendo una selectividad a los productos de monoreducción por encima del 80%, y una estereoselectividad de >95% a epitestosterona.

5

REIVINDICACIONES

- 1.- Proceso de obtención de compuestos hidroxiesteroides a partir de cetosteroides que comprende la reducción selectiva del grupo ceto del compuesto cetosteroide mediante una
5 reacción de tipo Meerwein-Ponndorf-Verley que se lleva a cabo en presencia de al menos un agente reductor y un catalizador basado en un compuesto metal-orgánico de zirconio o hafnio.
- 2.- Proceso de obtención de compuestos hidroxiesteroides según la reivindicación 1,
10 caracterizado porque el catalizador es del tipo MOF-808 o derivados.
- 3.- Proceso de obtención de compuestos hidroxiesteroides según la reivindicación 2, caracterizado porque el derivado está seleccionado entre MOF-808-IP, MOF-808-Pydc, MOF-808-NH₂, MOF-808-OH, MOF-808-Br y combinaciones de los mismos.
15
- 4.- Proceso de obtención de compuestos hidroxiesteroides según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la cantidad de Zr o Hf utilizado se encuentra entre un 2% y un 30% molar con respecto al cetosteroide.
- 20 5.- Proceso de obtención de compuestos hidroxiesteroides según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se lleva a cabo a una temperatura entre 40°C y 150°C, y un tiempo de contacto entre 4 y 72 horas.
- 6.- Proceso de obtención de compuestos hidroxiesteroides según una cualquiera de las
25 reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el agente reductor es un alcohol.
- 7.- Proceso de obtención de compuestos hidroxiesteroides según la reivindicación 6, caracterizado porque el alcohol es un alcohol secundario.
- 30 8.- Proceso de obtención de compuestos hidroxiesteroides según la reivindicación 7, caracterizado porque el alcohol está seleccionado entre isopropanol, 2-butanol y combinaciones de los mismos.
- 9.- Proceso de obtención de compuestos hidroxiesteroides según la reivindicación 8,
35 caracterizado porque el alcohol es 2-butanol.

- 10.- Proceso de obtención de compuestos hidroxisteroides según las reivindicaciones 7 a 9, caracterizado porque la relación molar entre el alcohol y los compuestos cetosteroides está comprendida entre 1 y 200.
- 5 11.- Proceso de obtención de compuestos hidroxisteroides según la reivindicación 10, caracterizado porque la relación molar entre el alcohol y los compuestos cetosteroides está comprendida entre 5 y 40.
- 12.- Proceso de obtención de compuestos hidroxisteroides según una cualquiera de las
10 reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque se lleva a cabo en un solo reactor.
- 13.- Proceso de obtención de compuestos hidroxisteroides según la reivindicación 12, caracterizado porque se lleva a cabo en un reactor continuo o un reactor discontinuo.
- 15 14.- Proceso de obtención de compuestos hidroxisteroides según la reivindicación 13, caracterizado porque se lleva a cabo en un reactor continuo seleccionado entre lecho fijo, lecho ebullente o lecho móvil.
- 20 15.- Proceso de obtención de compuestos hidroxisteroides según la reivindicación 13, caracterizado porque se lleva a cabo en un reactor discontinuo.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

21 N.º solicitud: 201830341

22 Fecha de presentación de la solicitud: 05.04.2018

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

5 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 2017/0320790 A1 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY) 09/11/2017, ejemplos 4 y 5	1-15
A	F G CIRUJANO et al. Boosting the catalytic performance of Metal-Organic Frameworks for steroid transformations by confinement within a mesoporous scaffold. Angewandte Chemie Int. Ed., 2017, Vol. 56, Páginas 13302-13306. esquema 1	1-15
A	F BALSSA et al. An easy stereoselective synthesis of 5(10)-estrene-3beta, 17alfa-diol. Steroids, 2014, Vol. 86, Páginas 1-4. resumen, esquema 1	1

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe
06.07.2018

Examinador
M. Fernández Fernández

Página
1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

B01J20/22 (2006.01)

B01J21/06 (2006.01)

C07J75/00 (2006.01)

C07J1/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

B01J, C07J

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, ESPACENET, NPL