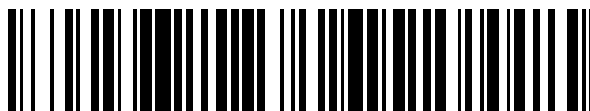


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 320**

51 Int. Cl.:
C07J 21/00 (2006.01)
C07J 41/00 (2006.01)
C07J 51/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08762676 .8**
96 Fecha de presentación: **19.06.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2160398**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.03.2010**

54 Título: **PROCEDIMIENTO INDUSTRIAL PARA LA SÍNTESIS DE 17-ACETOXI-11?-[4-(DIMETILAMINO)FENIL]-21-METOXI-19-NORPREGNA-4,9-DIEN-3,20-DIONA Y DE LOS INTERMEDIOS CLAVES DEL PROCEDIMIENTO.**

30 Prioridad:
27.06.2007 HU 0700439

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.02.2012

73 Titular/es:
**RICHTER GEDEON NYRT.
GYÖMRÖI ÚT 19-21
1103 BUDAPEST, HU**

72 Inventor/es:
**BÓDI, József;
VISKY, György;
SZÉLES, János;
MAHÓ, Sándor;
SÁNTA, Csaba;
CSÖRGEI, János;
TUBA, Zoltán;
TERDY, László;
MOLNÁR, Csaba;
ARANYI, Antal;
HORVÁTH, Zoltán y
BALOGH, Gábor**

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

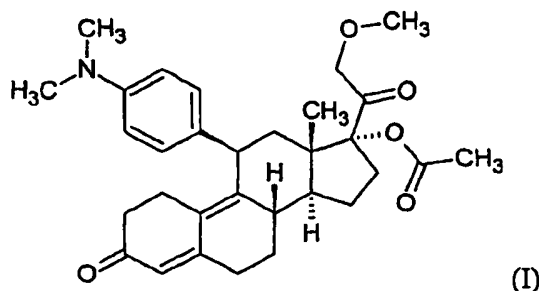
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

ES 2 375 320 T3

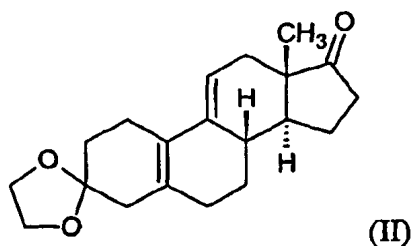
DESCRIPCIÓN

Procedimiento industrial para la síntesis de 17-acetoxi-11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona y de los intermedios claves del procedimiento.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis del compuesto conocido como 17-acetoxi-11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (de aquí en adelante CDB-4124), de fórmula (I)



a partir de 3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]estro-5(10),9(11)-dien-17-ona (de aquí en adelante ceto-cetal), de fórmula (II).



10 El compuesto CDB-4124 pertenece al grupo de las anti-hormonas. Las anti-hormonas pueden neutralizar los efectos de las hormonas en el organismo inhibiendo la unión de las mismas, por ejemplo de las hormonas sexuales masculinas y femeninas o de las hormonas producidas por la glándula adrenal, a los sitios de unión en los órganos diana, de forma que las funciones que son inducidas por estas hormonas pueden bloquearse mediante la administración de anti-hormonas.

15 Aquellos compuestos que inhiben la síntesis de progesterona o su unión al receptor se pueden usar potencialmente en la contracepción y en patologías donde la progesterona juega algún papel.

Un compuesto anti-progesterona ideal debería:

- ser específico (unirse solamente a ese receptor, que debería estar bloqueado),
- tener una alta afinidad al receptor y una disociación lenta,
- no presentar otros efectos biológicos ni farmacológicos.

20 La primera anti-progestina utilizada en clínica fue descrita en 1981 (EP 57115), denominándose mifepristona. Desde entonces se han sintetizado diversos análogos y se ha examinado la estructura activa de los compuestos relacionados, en particular la selectividad, principalmente la proporción entre la actividad anti-progestina y la actividad anti-glucocorticoide. Actualmente ninguno de los compuestos conocidos como anti-progestágenos satisfacen por completo los requisitos de selectividad.

25 El compuesto CDB-4124 que se puede sintetizar de acuerdo con el procedimiento de la presente invención es un compuesto prometedor si tenemos en cuenta los exámenes clínicos llevados a cabo hasta ahora en referencia al factor económico de una síntesis a escala industrial conveniente.

30 En la literatura se citan algunos métodos de síntesis en laboratorio del CDB-4124 de fórmula (I), que difieren en cuanto a los materiales de partida o en el orden de los pasos de reacción. La síntesis de los diferentes grupos funcionales se lleva a cabo con métodos similares. Las características de estos métodos de síntesis es que normalmente no tienen en consideración las condiciones de seguridad necesarias para un proceso a gran escala, en especial en lo que concierne

a la inflamabilidad de los disolventes (medios de reacción), pudiendo ser estos disolventes peligrosos para la salud, además de emplear algunos reactivos de alto coste.

5 El objeto de la primera síntesis era obtener tal cantidad de compuesto/ compuestos que fuera suficiente para llevar a cabo estudios farmacológicos. Se hace necesario un desarrollo adicional para obtener compuestos con el grado de pureza adecuado en su uso terapéutico. La realización a escala industrial de una síntesis económica suele consistir, en general, en una modificación del proceso o procesos originales o puede ser resultado de mejoras en los procesos de síntesis.

10 La primera síntesis del compuesto CDB-4124 se describe en la patente WO 97/41145, cuyo objeto era la síntesis del compuesto 19-norprogesterona 11 β - y 21-sustituída, derivados y análogos del mismo. Estos compuestos tienen una actividad anti-progestágena significativa. El esquema 3 ilustra la síntesis del compuesto CDB-4124.

15 El material inicial para la síntesis fue 1 α -[(bromometil)dimetilsilil-oxi]-3,3-[1,2-etanodiol-bis-(oxi)]-5(10),9(11)-dien-17 β -carbonitrilo, que se puede obtener a partir del compuesto comercial 3,3-[1,2-etanodiol-bis-(oxi)]-17 α -hidroxioestro-5(10),9(11)-dien-17 β -carbonitrilo (Davos Chemical Inc., Nueva Jersey) con un rendimiento del 69,5% mediante sililación del grupo hidroxilo en la posición 17 con cloruro de (bromometil)dimetilsililo. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash.

El compuesto de partida se hizo reaccionar con diisopropilamida de litio en una solución de tetrahidrofurano a -78°C y el aislamiento del producto se realizó por extracción con acetato de etilo y purificación con éter. El compuesto 21-bromo se obtuvo con un rendimiento del 60,4% y se hizo reaccionar con acetato de potasio (99%), después de lo cual se hidrolizó con bicarbonato de potasio para obtener el derivado 21-hidroxi con un rendimiento del 57,6%.

20 Para proteger los grupos ceto en posición 3 y 20 se utilizó una formación bis-cetal (con un 62,5% de rendimiento).

25 El paso clave en la síntesis de la 21-monometilación del derivado 17 α ,21-dihidroxi, protegido en las posiciones 3 y 20, se llevó a cabo en presencia de una mezcla 1:1 de la sal tetrafluoroborato de trimetiloxonio y la "esponja de protones" 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno. El producto obtenido – 3,3;20:20-bis[1,2-etanodiol-bis(oxi)]-17-hidroxi-21-metoxi-19-norpregnan-5(10),9(11)-dieno – se aisló a partir de diclorometano con un rendimiento del 79% y se empleó en el paso siguiente.

La formación del epóxido en el doble enlace en posición 5(10) del derivado 21-metoxi obtenido en crudo se llevó a cabo con peróxido de hidrógeno en presencia de trihidrato de hexafluoroacetona. De acuerdo con la espectroscopía RMN, el producto obtenido contenía cuatro tipos de epóxidos (el producto mayoritario fue el 5 α ,10 α -epóxido con un 66%.)

30 La mezcla cruda de los epóxidos obtenidos se usó en una reacción de Grignard catalizada con ión cobre (I). Tras su aislamiento en una solución de éter, el producto se purificó mediante cromatografía flash en columna. La hidrólisis del grupo protector dicetal del derivado 11 β -[4-(dimetilamino)fenil] se realizó con una mezcla 3:1 de ácido trifluoroacético – agua en tetrahidrofurano. El producto se obtuvo con un rendimiento del 96,3% después de extracción con diclorometano, concentración y tratamiento del residuo oleoso con agua.

35 El paso final de la síntesis fue la acetilación del grupo hidroxilo en posición 17, la cual se llevó a cabo en una mezcla de anhídrido trifluoroacético y ácido acético en diclorometano en presencia de un catalizador de ácido *p*-toluensulfónico a 0°C. Después de completar la reacción, la mezcla se diluyó con agua, se neutralizó con una disolución de hidróxido de amonio, se extrajo con diclorometano y se lavó con salmuera. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna hasta obtener el compuesto CDB-4124 con un rendimiento del 75,8%.

40 El material inicial para la síntesis descrita en la patente anterior fue 17 α -[(bromometil)dimetilsilil-oxi]-3,3-[1,2-etanodiol-bis-(oxi)]-5(10),9(11)-dien-17 β -carbonitrilo, que se sintetizó a partir del ceto-cetal por adición de ión cianuro seguido de sililación del grupo hidroxilo. El compuesto 17-silil-oxi-bromo se transformó en el derivado 21-bromo con diisopropilamida de litio a -78°C. La introducción del grupo metoxi en posición 21 se llevó a cabo por una vía indirecta a través de varios pasos – el compuesto 21-bromo, el derivado 21-acetoxi – a través del compuesto 21-hidroxi – utilizando 6 equivalentes (con relación al material inicial) de la sal tetrafluoroborato de trimetiloxonio y una "esponja de protones" juntos (reacción SNAP). Este método es largo y costoso, la eliminación del exceso de "esponja de protones" es difícil, dado que en muchos casos es necesario efectuar múltiples purificaciones del producto. La formación del epóxido en el doble enlace en posición 5(10) da como resultado – de acuerdo con la espectroscopía NMR – cuatro tipos de epóxidos, de los cuales sólo el 66% era el epóxido 5 α ,10 α deseado. A pesar del hecho que el producto crudo contenía cerca de un 34% del producto no deseado (β -epóxido), éste se empleó en la reacción de Grignard. La 4-bromodimetilanilina se usó en un exceso de cinco veces en la reacción de Grignard, lo cual favoreció la formación del derivado monometil y la dimerización del reactivo, haciendo que los procesos de purificación y aislamiento del producto fueran difíciles y que el rendimiento del producto aislado fuera bajo. Desde el punto de vista estratégico, la epoxidación – cuyo resultado es una mezcla cruda – en el séptimo paso de la secuencia de reacción no resulta económicamente viable. Se usó cromatografía flash en 4 pasos de los 11 pasos de síntesis. Durante el aislamiento y la purificación de los intermedios, se utilizó en varios casos éter, lo cual es peligroso en el caso de una forma de realización industrial. El rendimiento del producto final era muy pequeño debido a los pasos de purificación, siendo el rendimiento global de la síntesis solamente del 3,22%.

Los esquemas 1 y 2 WO 01/47945 también muestran dos de los pasos de reacción de la síntesis del compuesto CDB-4124.

5 El material inicial en ambas síntesis era 3,3-[1,2-etanodiol-bis(oxi)]-17 α -hidroxioestro-5(10),9(11)-dien-17 β -carbonitrilo, que fue sililado de acuerdo con los métodos descritos previamente, pero los derivados 21-halógeno – cloro y bromo – también fueron sintetizados en la misma mezcla de reacción. Los siguientes pasos, el reemplazo del átomo de bromo por el grupo acetoxi y la hidrólisis, son idénticos a los métodos conocidos. Los demás pasos de síntesis que se muestran en el esquema 1 son idénticos a aquellos descritos en la patente anterior.

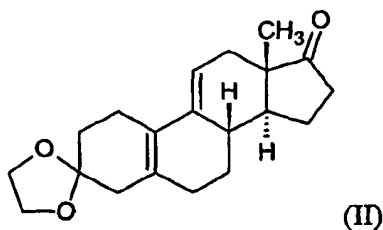
10 De acuerdo con el esquema 2, se sintetizó el derivado 3-monocetal del derivado 21-hidroxi, seguido por la reacción SNAP para introducir la función 21-metoxi y el grupo ceto en posición 20 (protección temporal) por reducción con tetrahidroaluminato de litio. La formación del epóxido se llevó a cabo en la posición 5(10) del derivado 20-hidroxi obtenido. La apertura del anillo epóxido y la eliminación del grupo cetal era idéntica a los métodos descritos previamente. Se empleó ácido iodo-oxi-benzoico para la reoxidación del grupo hidroxilo en posición 20. El paso final, la síntesis del compuesto 17-acetoxi deseado, se llevó a cabo de acuerdo con el método descrito en el esquema 1. Esta síntesis se completó en 12 pasos, con un rendimiento total del 3,89%.

20 Aunque la combinación de los primeros dos pasos fue una buena solución, salvo por ejemplo por la formación del derivado epóxido – debido al paso de purificación, que dio como resultado un menor rendimiento, una fase posterior de la secuencia de reacción no resultaba actualizable, costosa. Otra solución desventajosa fue el empleo de una cromatografía flash para la purificación de los intermedios y del producto final. En algunos casos, el aislamiento de los productos se llevó a cabo por tratamiento con éter, que no se puede utilizar en una síntesis a gran escala. La introducción del grupo metoxi se llevó a cabo en varios pasos, tal como se ha descrito previamente. La eliminación de la “esponja de protones” utilizada en la reacción SNAP sólo se lograba mediante repetidas purificaciones. La reducción con tetrahidroaluminato de litio, que se utilizó para proteger temporalmente la función oxo en posición 20, es especialmente peligrosa a escala industrial. Además, la regeneración del grupo oxo en posición 20 por oxidación con ácido iodo-oxi-benzoico es muy costosa y, por tanto, no es adecuada para su uso a escala industrial.

25 De acuerdo con los hechos mencionados, no existen procesos conocidos que sean adecuados para realizar la síntesis de CDB-4124 a escala industrial empleando condiciones de reacción sencillas. El objetivo de los inventores fue desarrollar un proceso fácil de llevar a gran escala, cuya realización industrial fuera segura y económica y donde la pureza de los ingredientes activos cumpliera con los requisitos de la farmacopea.

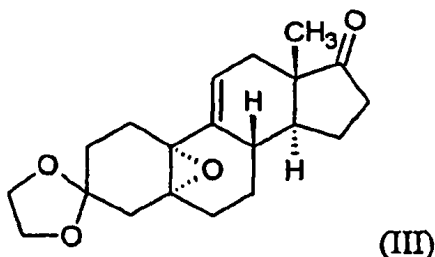
30 Sorprendentemente se encontró que el siguiente procedimiento cumple con los requisitos arriba mencionados:

- i) formación de epóxido en el doble enlace en posición 5(10) de 3,3-[1,2-etanodiol-bis(oxi)]estro-5(10),9(11)-dien-17-ona de fórmula (II)

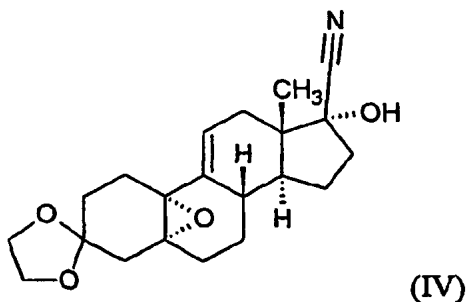


con peróxido de hidrógeno;

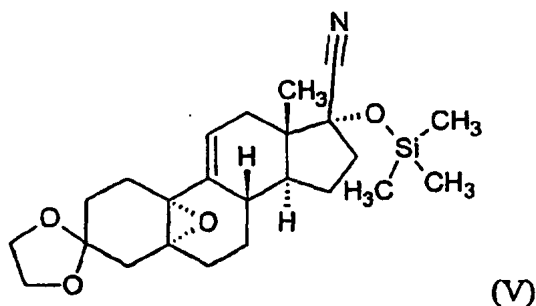
- 35 ii) adición de cianuro de hidrógeno formado in situ en la posición 17 del compuesto obtenido 5,10 α -epoxi-3,3-[1,2-etanodiol-bis(oxi)]-5 α -estro-9(11)-en-17-ona de fórmula (III)



- iii) siliación con trimetilcloroxilano del grupo hidroxilo en posición 17 del 5,10 α -epoxi-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-17 α -hidroxi-5 α -estro-9(11)-en-17 β -carbonitrilo obtenido, de fórmula (IV)

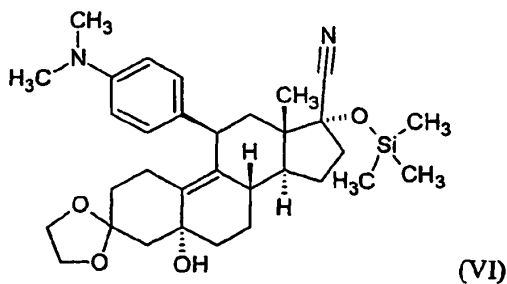


- 5 iv) reacción del compuesto obtenido 5,10 α -epoxi-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-17-[trimetilsilil-oxi]-5 α -estro-9(11)-en-17 β -carbonitrilo, de fórmula (V)

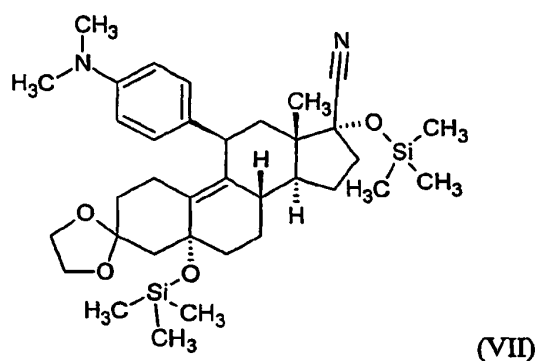


con el reactivo de Grignard bromuro 4-(dimetilamino)fenil-magnesio en presencia de CuCl (reacción de Teutsch);

- 10 v) siliación con trimetilcloroxilano del grupo hidroxilo en posición 5 del compuesto formado 11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-5-hidroxi-17 α -[trimetilsilil-(oxi)]-5 α -estro-9-en-17 β -carbonitrilo de fórmula (VI)

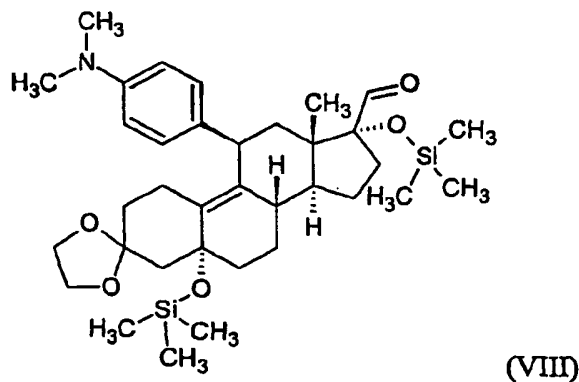


- 15 vi) reacción con hidruro de diisobutilaluminio del compuesto obtenido 11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-5,17 α -bis-[trimetilsilil-(oxi)]-5 α -estro-9-en-17 β -carbonitrilo de fórmula (VII)



y luego adición de ácido a la mezcla de reacción,

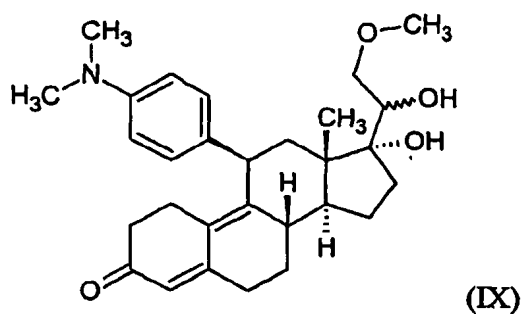
- vii) metoxi-metilación del compuesto obtenido 11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-3,3-[1,2-etanodiol-bis(oxi)]-5,17 α -bis[trimetilsilil-(oxi)]-5 α -estro-9-en-17 β -carbaldehído de fórmula (VIII)



5

con un reactivo de Grignard metoxi-metil formado *in situ*, mientras se hidrolizan los grupos protectores trimetilsililo;

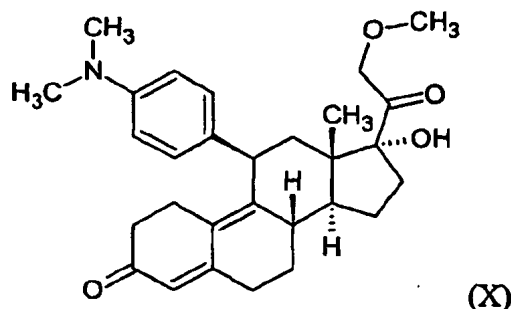
- viii) oxidación del grupo hidroxilo en posición 20 del compuesto ξ obtenido 17,20 -dihidroxi-11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3-ona de fórmula (IX)



10

con diciclohexilcarbodiimida en presencia de sulfóxido de dimetilo y un ácido orgánico fuerte (oxidación de Swern), y en caso dado purificación posterior por cromatografía,

- ix) acetilación del grupo hidroxilo en posición 17 del compuesto obtenido 11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-17-hidroxi-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona de fórmula (X)



con anhídrido acético en presencia de ácido perclórico y, en caso dado, el compuesto obtenido 7-acetoxi-11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona de fórmula (I) se purifica por cromatografía.

5 Preferentemente, el ceto-cetal de fórmula (II) se hace reaccionar con una solución al 50% de peróxido de hidrógeno en diclorometano seco en presencia de piridina y hexacloroacetona a 0-1°C durante 20-24 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluye con diclorometano, el exceso de peróxido de hidrógeno se descompone, se separa la capa orgánica, la fase acuosa se extrae dos veces con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan y se concentran. El residuo oleoso se trata con una mezcla 1:3 de acetato de etilo:diisopropil éter.

10 El ceto-cetal-epóxido de fórmula (III) obtenido, cuya pureza es del 98,8% y contiene un 95,3% de 5 α ,10 α -epóxido según se determinó por HPLC, se usa en la etapa ii) sin más purificación.

15 Preferentemente, el paso ii) se lleva a cabo por suspensión del ceto-cetal-epóxido de fórmula (III) en metanol, se agrega cianuro de potasio en polvo a 20-25°C, luego, después de una cuidadosa adición de ácido acético, la mezcla de reacción se calienta a 50-55°C. La mezcla de reacción se enfría luego durante un periodo de 1 h a 20-25°C, entonces se agita durante 5 h a esta temperatura. Después de completar la reacción, la mezcla se diluye con agua, se agita durante 1 h y el precipitado cristalino epoxi-carbonitrilo de fórmula (IV) se separa por filtración. El producto se puede usar en el paso iii) sin purificación adicional.

20 Preferentemente, en el paso iii) el epoxi-carbonitrilo de fórmula (IV) se disuelve en diclorometano bajo agitación vigorosa, luego, después de secado, se controla el contenido en agua. Se agrega imidazol a la solución seca y después trimetilclorosilano durante un periodo de 1 h a 20-25°C. Una vez completada la reacción, la solución se diluye con diclorometano y el exceso de trimetilclorosilano se descompone por adición de agua. La capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca y se concentra. El residuo se cristaliza a partir de metanol, se filtra y se seca. El TMSO-carbonitrilo de fórmula (V) (73,3%) así obtenido se puede usar en el paso siguiente sin purificación adicional.

25 Preferentemente, el TMSO-carbonitrilo de fórmula (V) formado en el paso iv) se hace reaccionar de la siguiente manera. Primero se agrega magnesio y 1,2-dibromoetano a tetrahidrofurano seco. La temperatura de la mezcla de reacción comienza a elevarse, lo cual es indicativo de la eficacia de la activación. Entonces se agrega 4-bromo-dimetil-anilina y una pequeña cantidad de una solución de 1,2-dibromoetano en tetrahidrofurano seco y tolueno a la mezcla de reacción agitada que contiene magnesio (reactivo de Grignard). El reflujo de la mezcla de reacción indica la eficacia de la activación. Después se añade CuCl a la solución reactiva de Grignard y, tras 5 min de agitación, la mezcla se enfría a 8-13°C. Se agrega cuidadosamente la solución de TMSO-carbonitrilo en diclorometano a una temperatura entre 10-15°C. 30 Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agrega, bajo agitación, a una solución enfriada de cloruro de amonio al 10% que contiene un piro-sulfito de un metal alcalino. La solución caliente se enfría a temperatura ambiente, se diluye con diclorometano, se separa la capa orgánica y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se tratan con gel de sílice, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran bajo vacío. El residuo se cristaliza a partir de metanol. El producto cristalino se aísla y se seca. El producto obtenido A-TMS-carbonitrilo de fórmula (VI) (80,79%) se puede usar en el paso siguiente sin purificación adicional.

40 Preferentemente, el paso v) se lleva a cabo por disolución en diclorometano del compuesto obtenido A-TMSO-carbonitrilo de fórmula (VI) a 20-25°C, entonces, después de agregar imidazol, el grupo hidroxilo en posición 5 es siliado con trimetilclorosilano. El tiempo de reacción es de 2 h aproximadamente, después la mezcla se diluye con diclorometano y agua, la capa orgánica se separa y se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra. El residuo seco se trata con metanol, se filtra el compuesto cristalino obtenido A-bis-TMSO-carbonitrilo de fórmula (VII) (89,09%), el cual se separa por filtración y se seca. Se puede usar en el paso siguiente sin purificación adicional.

45 En el paso vi), el producto obtenido A-bis-TMSO-carbonitrilo de fórmula (VII) se disuelve en una mezcla de metil ter-butil éter y tetrahidrofurano, se enfría a -15 – (-20)°C y se agrega DIBAL-H (hidruro de diisobutilaluminio) 1M en solución en ciclohexano durante un periodo de 30 min mientras se mantiene la temperatura, luego la mezcla de reacción se agita durante 1 h más a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, se agrega una mezcla 2:1 de agua y ácido acético a -5 – (-10)°C, entonces la mezcla se agita durante 20 min. Se separa la capa orgánica, se lava con agua, con una disolución 0,3M de bicarbonato de sodio y agua. La capa orgánica se concentra sin secado a 40-45°C, el residuo se 50 disuelve en metanol y se concentra a un volumen dado (véanse los ejemplos). La suspensión cristalina se enfría a 5-

10°C, se filtra tras 1 hora y se lava con metanol a 0 – (-5)°C y se seca. El producto obtenido A-bis-TMSO-carbaldehído de fórmula (VIII) (83,6%) se puede usar en el paso siguiente sin purificación adicional.

5 El compuesto obtenido A-bis-TMSO-carbaldehído de fórmula (VIII) del paso vii) es transformado en el derivado 21-metoxi con elongación de cadena. Esto se lleva a cabo por activación con magnesio tratado como se describió previamente en tetrahidrofurano seco con 1,2-dibromoetano, luego se agrega cloruro de mercurio (II) para formar una amalgama. La mezcla se diluye con tolueno, entonces se comprueba la actividad de la amalgama tal como se describe en los ejemplos 7, 8 y 19. Después de comprobar la actividad del reactivo, se agrega una solución de cloruro de metoximetilo en tolueno. Paralelamente, el compuesto A-bis-TMSO-carbaldehído se disuelve en tolueno y la solución resultante se agrega a la solución de amalgama durante un periodo de 30 min a 0 - 5°C. Una vez completada la
10 reacción, la mezcla se agrega a una disolución acuosa 1M de bisulfato de potasio manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. Después de agitar durante 2 h, se separan las capas, la fase acuosa se agrega a una mezcla 1M de bicarbonato de sodio y diclorometano y se agita durante 10-15 min. La capa orgánica se separa, la fase acuosa se extrae con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se secan, se tratan con carbón vegetal, se filtran y se concentran. El residuo es el diol sólido de fórmula (IX) (84,1%), que se puede utilizar en el paso siguiente sin
15 purificación adicional.

El diol obtenido de formula (IX) se hace reaccionar de acuerdo con el paso viii) de la invención. Preferentemente se disuelve en tolueno seco y luego, bajo nitrógeno, se agrega sulfóxido de dimetilo, piridina y ácido trifluoroacético a 20-25°C. Después se añade una solución de dicitclohexilcarbodiimida en tolueno a la mezcla (oxidación de Swern). La
20 mezcla de reacción se agita a 40°C durante 2 h, luego se enfría a 20-25°C y se añade una disolución acuosa 1M de bisulfato de potasio. Después de agitar durante 30 min, el precipitado cristalino se separa por filtración y se lava con una disolución acuosa 1M de bisulfato de potasio. Las dos fases del filtrado se separan, la fase acuosa se agrega a una solución 1M de hidróxido de sodio y el producto crudo precipitado se filtra, se lava con agua y se seca. La cetona obtenida de fórmula (X) (79,5%) se utiliza en el paso siguiente después purificación.

La síntesis del compuesto puro CDB-4124 de fórmula (I), que cumple todos los requisitos de la aplicación terapéutica, incluye dos pasos de purificación por HPLC. El primero de ellos es la purificación de la cetona de fórmula (X). La acetilación de la cetona purificada de fórmula (X) conduce al compuesto crudo CDB-4124 y su purificación posterior por HPLC permite obtener un ingrediente activo con un 99% de pureza.

La cromatografía de la cetona de fórmula (X) y del compuesto crudo CDB-4124 se llevan a cabo preferentemente usando silicagel como lecho y una mezcla 53:35:12 de ciclohexano - metil ter-butil éter - acetona como eluyente, tanto
30 en procesos industriales como de laboratorio. También se puede utilizar n-hexano y n-heptano en lugar de ciclohexano. La proporción del componente disolvente en el eluyente puede variar dentro de límites definidos (ciclohexano, n-hexano, n-heptano: 40-60%; metil ter-butil éter: 25-45%; acetona: 10-20%).

Preferentemente, al final del paso viii), la cetona de fórmula (X) se purifica de la siguiente manera: se carga el adsorbente de silicagel (ZEOPREP C-GEL C-490L, de ZEOCHEM; 15-35 µm de tamaño de partícula; longitud del lecho de aproximadamente 60 cm) en una columna HPLC con el método de empaquetamiento en lechada y la columna se equilibra con el eluyente (una mezcla 53:35:12 de ciclohexano - metil ter-butil éter - acetona). La cetona cruda de
35 fórmula (X) se disuelve en una mezcla de acetona y metil ter-butil éter y se agrega ciclohexano a la solución. La solución así obtenida se filtra y se inyecta en la columna. Se utiliza una detección UV. Se separa la primera fracción y se recogen y concentran las fracciones que contienen el compuesto puro. De acuerdo con otros métodos, después de concentrar las fracciones, el diclorometano se separa por destilación del residuo y el producto se disuelve nuevamente en diclorometano. El contenido en impurezas en ambos casos era inferior al 4%. Esta solución de diclorometano se puede utilizar en el paso siguiente.

El compuesto CDB-4124 de fórmula (I) se sintetiza a partir de la cetona purificada de fórmula (X) de acuerdo con el paso
45 ix) de la presente invención utilizando anhídrido acético en presencia de ácido perclórico: el ácido perclórico al 70% se agrega a anhídrido acético enfriado y agitado a -20 – (-25)°C a una velocidad tal que la temperatura de reacción se mantiene por debajo de -15°C. Luego se agrega una solución de la 11β-[4-(dimetilamino)fenil]-17-hidroxi-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona purificada de fórmula (X) en diclorometano. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluye con diclorometano, se enfría a -10°C y se agrega agua para descomponer el anhídrido acético. El pH de la
50 mezcla se ajusta a 7-8 por adición de una disolución de hidróxido de amonio. Entonces se separa la fase acuosa, se extrae con diclorometano, las capas orgánicas se combinan y se lavan con agua, se secan y se concentran. El producto crudo final obtenido, CDB-4124 de fórmula (I), se purifica por HPLC de acuerdo con el método descrito previamente.

Las ventajas del procedimiento de la presente invención comparado con los métodos conocidos se pueden resumir en las siguientes:

- 55 a) El material inicial de la síntesis [el cetonecetal de fórmula (II)] se puede sintetizar fácilmente a partir de estro-4-en-3,17-diona por métodos conocidos.
- b) De acuerdo con este procedimiento, la formación del epóxido en el doble enlace en posición 5(10) es el primer paso de la síntesis. A partir de la mezcla isomérica de epóxidos formada, sólo el 5α,10α-epóxido conduce al compuesto deseado, siendo los otros isómeros productos residuales. De acuerdo con este procedimiento, este paso, que resulta en una gran pérdida de material inicial, tiene lugar al comienzo de la secuencia de reacción; por

ello, la pérdida de material procede del material inicial y no de un intermedio de un paso posterior, que es mucho más valioso. El procedimiento de la presente invención es más económico. Otra desventaja de llevar a cabo la epoxidación en un paso posterior de la secuencia de reacción de los procedimientos conocidos es que la purificación de los compuestos obtenidos es más difícil.

- 5 c) De acuerdo el presente procedimiento, la introducción del grupo 21-metoxi, estratégicamente importante, se efectúa en dos pasos vía los nuevos intermedios de fórmulas (VII) y (VIII). El empleo de los intermedios nuevos de fórmula (VII) hacen posible la formación de un grupo aldehído en posición 21 y el compuesto nuevo obtenido de fórmula (VIII) garantiza una introducción simple e industrialmente aplicable del grupo metoxi en posición 21. La cianhidrina sililada de fórmula (VII) se hace reaccionar con una solución de DIBAL-H en ciclohexano para dar A-bis-TMSO-carbaldehído, de fórmula (VIII), que reacciona con cloruro o bromuro de metoximetilo en una típica reacción de Grignard dando el diol de fórmula (IX). La oxidación del derivado 20-hidroxi formado en la reacción de Grignard al derivado 20-ceto se lleva a cabo por una oxidación de Swern – en lugar de con ácido iodo-oxibenzoico, utilizado en la literatura – con dicitlohexilcarbodiimida en presencia de sulfóxido de dimetilo y un ácido orgánico fuerte. La ventaja del procedimiento de esta invención es que el reactivo aplicado es estable y su utilización es económica.
- 10
- 15
- d) El material inicial de los procesos descritos en la literatura es una cianhidrina sililada, a partir de la cual se sintetiza el derivado 21-metoxi en cuatro pasos, en consecuencia de manera indirecta. La cianhidrina se transforma en el derivado 21-cloro o 21-bromo con diisopropilamida de litio a -78°C, luego se intercambia el sustituyente halógeno por un grupo acetoxi y éste último se hidroliza para dar el derivado 21-hidroxi, que reacciona con tetrafluoroborato de trimetiloxonio (utilizando una “esponja de protones”) en una reacción SNAP para proveer el derivado 21-metoxi.
- 20
- e) En el procedimiento de la invención no hay reactivos peligrosos tales como hidruro de litio y aluminio ni disolventes extremadamente inflamables como éter.
- f) Otra ventaja del procedimiento de la invención es que los intermedios formados son, en la mayoría de los casos, lo suficientemente puros como para emplearse en los pasos siguientes sin purificación adicional.
- 25
- g) Aunque la purificación por cromatografía sólo se usa en los últimos dos pasos del presente procedimiento, la pureza del ingrediente activo CDB-4124 es del 99%, lo cual cumple con los requisitos de aplicación terapéutica.
- h) Otra ventaja de este procedimiento es que los rendimientos individuales de los pasos de reacción son altos (48,65%; 73,36%; 80,79%; 89,09%; 83,6%; 84,1%; 99,56%; 83,78%). El rendimiento global de los 11 pasos de la síntesis es del 8,23%, contrariamente al rendimiento global de los procesos conocidos (3,22% y 3,89%).
- 30
- i) Las condiciones de reacción utilizadas en algunos de los pasos del presente procedimiento difieren de las condiciones utilizadas en los procesos conocidos, por ello los rendimientos y la pureza de los productos obtenidos son mayores. Por ejemplo, en la reacción de Grignard, sustitución en la posición 11, la relación entre el material inicial esteroide y la 4-bromo-dimetilanilina es 1:1,25, contrariamente a la relación 1:5 utilizada en los procesos conocidos. Esta forma de realización de la reacción es menos costosa y el aislamiento de los productos es más sencillo debido a la menor cantidad de impurezas formadas.
- 35

El procedimiento según la presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1: 5,10 α -epoxi-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-5 α -estro-9(11)-en-17-ona [compuesto de fórmula (III)]

40 Se disolvió, bajo nitrógeno, 3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-estro-5(10),9(11)-dien-17-ona (46,7 g, 149 mmol) con agitación vigorosa en una mezcla de piridina (2,46 ml, 0,2 equivalentes-mol) y diclorometano (234 ml) y la solución se enfrió a -6 – (-8)°C. Después de la adición hexacloroacetona (5,46 ml, 35,95 mmol), se agregó peróxido de hidrógeno al 50% a la solución agitada a 0 – (-2)°C (60 ml, 1058 mmol) a una velocidad tal que la temperatura se mantuviera por debajo de 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 1 – (-1)°C durante 20-24 h, luego se diluyó con diclorometano a 0-5°C (390 ml) y el exceso de peróxido de hidrógeno se descompuso por adición de una disolución de tiosulfato de sodio pentahidratado (327 g, 1318 mmol, 8,87 equivalentes-mol) en agua helada (1500 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h y luego se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo oleoso se cristalizó a partir de una mezcla 1:3 de acetato de etilo:diisopropil éter (435 ml) que contenía un 0,1% de piridina. El producto así obtenido se secó y se obtuvieron 23,87 g (48,66%) del compuesto del título. La pureza del compuesto del título era del 98,5-98,8% (determinada por HPLC); éste contenía un 95,3% del α -epóxido.

45

50

Punto de fusión: 153-155°C

$[\alpha]_D^{25} = 127,5^\circ$ (c = 1%, cloroformo)

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)): 0,88 (3H, d, 18- CH_3); 1,91 (1H, dd, H $_x$ -4); 2,17 (1H, d, H $_i$ -4); 3,86-3,98 (4H, m, O- CH_2 - CH_2 -O); 6,05 (1H, m, H-11)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)): 14,8 (C-18); 40,3 (C-4); 60,1 (C-10); 61,6 (C-5); 64,1 & 64,3 (O- CH_2 - CH_2 -O); 107,0 (C-3); 125,7 (C-11); 136,7 (C-9); 221,1 (C-17)

5 **Ejemplo 2: 5,10 α -epoxi-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-17 α -hidroxi-5 α -estero-9(11)-en-17 β -carbonitrilo [compuesto de fórmula (IV)]** **9(11)-en-17 β -**

10 El compuesto 5,10 α -epoxi-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-5 α -estero-9(11)-en-17-ona (33 g, 0,1 mol) obtenido en el Ejemplo 1 se suspendió en metanol (132 ml), luego se agregó cianuro de potasio en polvo (19,5 g, 0,3 mol) a 20-25°C. Después de agregar con mucha precaución ácido acético (11,5 ml, 0,2 mol), la mezcla de reacción heterogénea se calentó a 55°C durante 15 min, luego se enfrió a 25°C durante un período de 1 h y se agitó a esta temperatura al menos durante 5 h. Una vez completada la reacción, se agregó agua (132 ml) durante un período de 30 min, el producto cristalino obtenido se filtró, se lavó con agua y se utilizó sin secado en el siguiente paso. Punto de fusión de la muestra seca: 143-144°C.

$$[\alpha]_D^{25} = +13,5^\circ \text{ (c = 1\%, \text{cloroformo})}$$

15 NMR: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)): 0,93 (3H, s, 18- CH_3); 3,09 (1H, s, OH); 3,86 & 3,98 (4H, m, O- CH_2 - CH_2 -O); 6,07 (1H, m, H-11)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)): 16,8 (C-18); 60,2 (C-10); 61,9 (C-5); 64,0 & 64,2 (O- CH_2 - CH_2 -O); 77,3 (C-17); 106,9 (C-3); 120,7 (C-20); 125,9 (C-11); 135,7 (C-9)

20 **Ejemplo 3: 5,10 α -epoxi-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-17 α -[(trimetilsilil)oxi]-5 α -estero-9(11)-en-17 β -carbonitrilo [compuesto de fórmula (V)]** **estero-9(11)-en-17 β -**

20 El compuesto 5,10 α -epoxi-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-17 α -hidroxi-5 α -estero-9(11)-en-17 β -carbonitrilo obtenido en el Ejemplo 2 se disolvió bajo agitación vigorosa en diclorometano (300 ml), la solución se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se destilaron 200 ml de diclorometano de la solución. Se agregó imidazol (10,1 g, 0,148 mol) a la solución así obtenida, luego se añadió trimetilclorosilano (15,5 ml, 0,121 mol) gota a gota a 20-25°C durante un período de 20 min. Después de agitar durante 1 h, la solución se diluyó con diclorometano (66 ml) y agua (66 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se trató con metanol (60 ml), se enfrió a 0°C y el producto cristalino precipitado se filtró, se lavó con metanol a 0°C y se secó bajo vacío a 40°C, obteniéndose 31,5 g del compuesto del título de (73,36%). Este producto se utilizó en el paso de reacción siguiente.

Punto de fusión: 167-170°C

30 $[\alpha]_D^{25} = +12,5^\circ \text{ (c = 1\%, \text{cloroformo})}$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)): 0,15 (9H, s, 17-O-Si(CH_3) $_3$); 0,83 (3H, d, 18- CH_3); 1,83 (1H, dd, H $_x$ -4); 2,08 (1H, d, H $_i$ -4); 3,76-3,94 (4H, m, O- CH_2 - CH_2 -O); 6,01 (1H, m, H-11)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)): 0,9 (17-O-Si(CH_3) $_3$); 16,3 (C-18); 40,1 (C-4); 59,9 (C-10); 61,5 (C-5); 63,9 & 64,1 (O- CH_2 - CH_2 -O); 78,2 (C-17); 106,8 (C-3); 120,5 (C-20); 126,3 (C-11); 135,4 (C-9)

35 **Ejemplo 4: 11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-5-hidroxi-17 α -[(trimetilsilil)oxi]-5 α -estero-9-en-17 β -carbonitrilo [compuesto de fórmula (VI)]**

40 Se introdujo magnesio molido (3,3 g, 0,136 mol), tetrahydrofurano seco (24 ml) y 1,2-dibromoetano (0,12 ml, 0,00131 mol), bajo atmósfera de nitrógeno, en un matraz equipado con agitador, termómetro, embudo dosificador y entrada/salida de gases a 20-25°C. Después de agitar durante 5-10 min, la temperatura comenzó a aumentar, lo cual era indicativo de la eficacia de la activación.

45 Paralelamente se preparó la siguiente solución, a 25°C bajo atmósfera de nitrógeno: tetrahydrofurano seco (15 ml), tolueno seco (84 ml), 4-bromo-N,N-dimetilanilina (25 g, 0,125 mol) y 1,2-dibromoetano (0,16 ml, 0,00186 mol). Se agregaron 2 ml de esta solución a la solución que contenía magnesio molido y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 60°C. Cuando un reflujo intenso de la mezcla de reacción indicaba la eficacia de la activación, entonces se agregaba el resto de la solución de 4-bromo-N,N-dimetilanilina gota a gota después de enfriar y la temperatura se mantuvo a 14-16°C durante al menos 2 h con enfriamiento.

50 Se agregó cloruro de cobre (I) (0,4 g, 4,04 mmol) a la solución de reactivo de Grignard obtenida, después la mezcla de reacción se agitó a 20-25°C durante 5 min. Después de enfriar a 8-13°C, se agregó el compuesto 5,10 α -epoxi-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-17 α -[(trimetilsilil)oxi]-5 α -estero-9(11)-en-17 β -carbonitrilo (42,96 g, 0,1 mol) en diclorometano (180 ml) gota a gota a la solución agitada y enfriada, a una velocidad que permitía mantener la temperatura entre 10-15°C.

Después se detuvo el enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó durante otras 4 h.

- Una vez completada la reacción, la mezcla se agregó a una solución de cloruro de amonio (100 ml, solución acuosa al 10%) agitada vigorosamente que contenía piro-sulfato de sodio (0,4 g, 2,1 mmol), se diluyó con diclorometano (100 ml), se agitó y se dejó asentar. Luego de separar la capa orgánica, la fase acuosa se extrajo con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se recristalizó a partir de metanol, obteniéndose 44,5 g (80,79%) del compuesto del título.

Punto de fusión: 243-256°C

$$[\alpha]_D^{25} = -12,4^\circ \text{ (c = 1\%, \text{cloroformo})}$$

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ (TMS), δ (ppm)): 0,24 (9H, s, 17-O-Si(CH₃)₃); 0,55 (3H, s, 18-CH₃); 1,67 (1H, d, H_x-4); 2,02 (1H, dd, Hi-4); 2,91 (6H, s, N-CH₃); 3,87-4,07 (4H, m, O-CH₂-CH₂-O); 4,29 (1H, d, H-11); 4,42 (1H, d, OH); 6,64 (2H, m, H-3' & H-5'); 7,05 (2H, m, H-2' & H-6')

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃ (TMS), δ (ppm)): 1,1 (17-O-Si(CH₃)₃); 16,9 (C-18); 38,8 (C-11); 40,7 (N-CH₃); 47,5 (C-4); 64,1 & 64,5 (O-CH₂-CH₂-O); 70,1 (C-5); 78,9 (C-17); 108,8 (C-3); 112,6 (C-3' & C-5'); 121,0 (C-20); 127,6 (C-2' & C-6'); 133,9, 134,0, 134,1 (C-9, C-10, C-1'); 148,4 (C-4')

- Este producto se utilizó en el paso siguiente de la reacción sin purificación adicional.

Ejemplo 5: 11β-[4-(dimetilamino)fenil]-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-5,17α-bis[(trimetilsilil)oxi]-5α-estro-9-en-17β-carbonitrilo [compuesto de fórmula (VII)]

- Se disolvió 11β-[4-(dimetilamino)fenil]-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-5-hidroxi-17α-[(trimetilsilil)oxi]-5α-estro-9-en-17β-carbonitrilo (55 g, 0,1 mol) e imidazol (10,2 g, 0,15 mol) bajo agitación en diclorometano (225 ml) a 20-25°C. Se agregó, gota a gota, trimetilclorosilano (15,75 ml, 0,123 mol) a la solución durante un período de 20 min. Durante la adición del reactivo, comenzó a precipitar clorhidrato de imidazol, lo que era indicativo del progreso de la reacción. Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y agua (100 ml), se agitó unos pocos minutos y se dejó asentar, luego la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se cristalizó a partir de metanol, el producto filtrado se secó bajo vacío obteniéndose 55,5 g del compuesto del título (89,09%).

Punto de fusión: 164-166°C

$$[\alpha]_D^{25} = +14,7^\circ \text{ (c = 1\%, \text{cloroformo})}$$

- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆ (TMS), δ (ppm)): 0,11 (9H, s, 17-O-Si(CH₃)₃); 0,22 (9H, s, 5-O-Si(CH₃)₃); 0,45 (3H, s, 18-CH₃); 1,63 (1H, d, H_x-4); 2,07 (1H, dd, Hi-4); 2,84 (6H, s, N-CH₃); 3,65-3,90 (4H, m, O-CH₂-CH₂-O); 4,21 (1H, d, H-11); 6,64 (2H, m, H-3' & H-5'); 7,03 (2H, m, H-2' & H-6')

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆ (TMS), δ (ppm)): 0,9 (17-O-Si(CH₃)₃); 2,5 (5-O-Si(CH₃)₃); 16,7 (C-18); 37,8 (C-11); 40,1 (N-CH₃); 48,6 (C-4); 62,7 & 64,0 (O-CH₂-CH₂-O); 73,0 (C-5); 78,5 (C-17); 107,6 (C-3); 112,3 (C-3' & C-5'); 120,7 (C-20); 127,4 (C-2' & C-6'); 132,3, 133,2, 134,9 (C-9, C-10, C-1'); 148,1 (C-4')

- Ejemplo 6: 11β-[4-(dimetilamino)fenil]-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-5,17α-bis-[(trimetilsilil)oxi]-5α-estro-9-en-17β-carbaldehído [compuesto de fórmula (VIII)]**

- Se disolvió 11β-[4-(dimetilamino)fenil]-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-5-hidroxi-17α-[(trimetilsilil)oxi]-5α-estro-9-en-17β-carbonitrilo (40 g, 62,4 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno en una mezcla de metil ter-butil éter (220 ml) y tetrahidrofurano (17 ml). La solución se enfrió a -15 – (-20)°C, posteriormente se agregó una solución 1M de DIBAL-H (hidruro de diisobutilaluminio) en ciclohexano (160 ml) durante un período de 30 min a -15 – (-20)°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, luego se agregó, bajo atmósfera de nitrógeno, una mezcla de agua (160 ml) y ácido acético (80 ml) a -5 – (-10)°C con vigorosa agitación durante un período de 15-20 min. La mezcla de reacción así obtenida se agitó a 20-25°C durante 30 min, luego se separó la capa orgánica, se lavó con agua (200 ml), con una disolución 0,3M de bicarbonato de sodio (2x200 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se concentró sin secado bajo vacío a 40-45°C. El residuo se disolvió en metanol (140 ml) y se concentró hasta un volumen de 30 ml bajo vacío. La solución cristalina obtenida se enfrió a 5-10°C, se filtró luego de 1 h de asentamiento, se lavó y se secó por debajo de 60°C bajo vacío, obteniéndose 33,6 g del compuesto del título (83,6%), que se usó en el paso siguiente.

Punto de fusión: 154-158°C

$$[\alpha]_D^{25} = +7,7^\circ \text{ (c = 1\%, \text{cloroformo})}$$

- ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃ (TMS), δ (ppm)): 0,12 (9H, s, 17-O-Si(CH₃)₃); 0,19 (9H, s, 5-O-Si(CH₃)₃); 0,33 (3H, s, 18-CH₃); 2,88 (6H, s, N-CH₃); 3,86 & 3,98 (4H, m, O-CH₂-CH₂-O); 4,21 (1H, m, H-11); 6,61 (2H, m, H-3' & H-5'); 7,00 (2H, m, H-2' & H-6'); 9,56 (1H, s, H-20)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃ (TMS), δ (ppm)): 1,9 (17-O-Si(CH₃)₃); 2,6 (5-O-Si(CH₃)₃); 15,7 (C-18); 38,8 (C-11); 40,7 (N-CH₃); 63,4 & 64,4 (O-CH₂-CH₂-O); 73,7 (C-5); 91,1 (C-17); 108,5 (C-3); 112,8 (C-3' & C-5'); 127,6 (C-2' & C-6'); 133,6 (C-10); 134,3 (C-1'); 135,9 (C-9); 148,3 (C-4'); 203,3 (C-20)

5 **Ejemplo 7: 11β-[4-(dimetilamino)fenil]-17,20ξ-dihidroxi-21-metoxi-19-3-ona [compuesto de fórmula (IX)] norpregna-4,9-dien-**

Se introdujo magnesio molido (4,2 g, 173 mmol), tetrahidrofurano seco (60 ml) y 1,2-dibromoetano (2,4 ml, 28 mmol), bajo atmósfera de nitrógeno, en un matraz de 500 ml de 4 bocas, equipado con agitador, termómetro, embudo dosificador, condensador de reflujo y entrada/salida de gases, a 20-25°C. Después de unos minutos de agitación, la mezcla alcanzó la temperatura de reflujo. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a 35-40°C y se agregó cloruro de mercurio (II) (0,23 g, 0,85 mmol), después de agitar durante 15 min, la mezcla se enfrió a 20-25°C y se agregó tolueno seco (20 ml). Se disolvió cloruro de metoximetilo (12,8 ml, 168 mmol) en tolueno seco (50 ml) y se agregaron 6 ml de la solución así obtenida a la mezcla en el matraz de 4 bocas. Al cabo de unos minutos, la temperatura de la mezcla de reacción alcanzó 35°C. La mezcla de reacción se enfrió a 0 – (-5)°C y se agregó el resto de la solución de cloruro de metoximetilo en tolueno durante un período de 2-2,5 h manteniendo la temperatura a 0 – (-5)°C. Una vez finalizada la adición, se agregó una solución de 11β-[4-(dimetilamino)fenil]-3,3-[1,2-etanodiol-bis(oxi)]-5,17α-bis-[(trimetilsilil)oxi]-5α-estro-9-en-17β-carbaldehído (20,0 g, 32 mmol) en tolueno seco (80 ml) durante un período de 1 h, mientras se mantenía la temperatura a 0 – (-5)°C. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se agregó a una solución acuosa 1M de hidrogenosulfato de potasio (200 ml) a una velocidad tal que la temperatura se mantenía por debajo de 30°C. La mezcla se agitó a 20-25°C durante 2 h, luego se separó la capa orgánica y se lavó con hidrogenosulfato de potasio 1M (1x10 ml). Las fases acuosas combinadas se agregaron a una solución agitada de bicarbonato de sodio 1M (225 ml) y diclorometano (75 ml). Después de agitar durante 10-15 min, se separó la capa orgánica. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (5x50 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro (2 g), se filtraron, se lavaron con diclorometano (2x20 ml) y el filtrado se agitó con carbón vegetal (2,5 g) durante 10 min. El carbón se filtró, se lavó con diclorometano (2x20 ml) y el filtrado se concentró, obteniéndose 12,51 g del compuesto del título (84,1%).

Punto de fusión: 105°C (blando)

$$[\alpha]_D^{25} = +157,7^\circ \text{ (c = 1\%, diclorometano)}$$

¹H-NMR ((diastereómero principal), 500 MHz, CDCl₃ (TMS), δ (ppm)): 0,49 (3H, s, 18-CH₃); 2,91 (6H, s, N-CH₃); 3,37 (3H, s, O-CH₃); 3,49 (1H, m, H_x-21); 3,57 (1H, m, H_i-21); 3,81 (1H, m, H-20); 4,30 (1H, m, H-11); 5,73 (1H, s, H-4); 6,67 (2H, m, H-3' & H-5'); 7,04 (2H, m, H-2' & H-6')

¹³C-NMR ((diastereómero principal), 125 MHz, CDCl₃ (TMS), δ (ppm)): 16,5 (C-18); 39,5 (C-11); 40,7 (N-CH₃); 59,2 (O-CH₃); 71,9 (C-20); 74,9 (C-21); 84,4 (C-17); 112,8 (C-3' & C-5'); 122,5 (C-4); 127,6 (C-2' & C-6'); 128,6 (C-10); 132,0 (C-1'); 147,2 (C-9); 148,5 (C-4'); 157,1 (C-5); 199,7 (C-3)

35 **Ejemplo 8: 11β-[4-(dimetilamino)fenil]-17,20ξ-dihidroxi-21-metoxi-19-3-ona [compuesto de fórmula (IX)] norpregna-4,9-dien-**

Se agregó magnesio molido (4,2 g, 173 mmol), tetrahidrofurano seco (60 ml) y 1,2-dibromoetano (2,4 ml, 28 mmol), bajo atmósfera de nitrógeno, a un matraz de 500 ml de 4 bocas, equipado con agitador, termómetro, embudo dosificador, condensador de reflujo y entrada/salida de gases, a 20-25°C. Después de unos minutos de agitación, la mezcla alcanzó la temperatura de reflujo. Entonces la mezcla de reacción se enfrió a 35-40°C y se agregó cloruro de mercurio (II) (0,23 g, 0,85 mmol), tras agitar durante 15 min la mezcla se enfrió a 20-25°C y se agregó tolueno seco (20 ml). Se disolvió bromuro de metoximetilo (13,7 ml, 168 mmol) en tolueno seco (50 ml) y se agregaron 6 ml de la solución así obtenida a la mezcla del matraz de 4 bocas. Tras unos pocos minutos, la temperatura de la mezcla de reacción alcanzó 30-35°C. La mezcla de reacción se enfrió a 10 – 15°C y se agregó el resto de la solución de bromuro de metoximetilo en tolueno durante un período de 2-2,5 h manteniendo la temperatura a 10 – 15°C. Una vez finalizada la adición, se agregó una solución de 11β-[4-(dimetilamino)fenil]-3,3-[1,2-etanodiol-bis(oxi)]-5,17α-bis-[(trimetilsilil)oxi]-5α-estro-9-en-17β-carbaldehído (20,0 g, 32 mmol) en tolueno seco (80 ml) durante un período de 1 h, mientras se mantenía la temperatura a 10 – 15°C. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se agregó a una disolución acuosa 1M de hidrogenosulfato de potasio (200 ml) a una velocidad adecuada para mantener la temperatura por debajo de 30°C. La mezcla se agitó a 20-25°C durante 2 h, luego se separó la capa orgánica y se lavó con hidrogenosulfato de potasio 1M (1x10 ml). Las fases acuosas combinadas se agregaron a una solución agitada de bicarbonato de sodio 1M (225 ml) y diclorometano (75 ml). Después de agitar durante 10-15 min, se separó la capa orgánica. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (5x50 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro (2 g), se filtraron, se lavaron con diclorometano (2x20 ml) y el filtrado se agitó con carbón vegetal (2,5 g) durante 10 min. El carbón se separó por filtración, se lavó con diclorometano (2x20 ml) y el filtrado se concentró, obteniéndose 10,76 g del compuesto del título (72,3%). Se agitó una pequeña muestra del producto con n-pentano.

Punto de fusión: 105°C (estructura cristalina, blanda).

$$[\alpha]_D^{25} = +157,7^\circ \text{ (c = 1\%, diclorometano)}$$

Ejemplo 9: 11β-[4-(dimetilamino)fenil]-17-hidroxi-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona [compuesto de fórmula (X)]

Se añadió 17,20ξ-dihidroxi-11β-[(4-dimetilamino)fenil]-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3-ona (11,94 g, 25,7 mmol) y tolueno seco (68 ml), bajo atmósfera de nitrógeno, a un matraz de 500 ml de 4 bocas, equipado con agitador, termómetro, embudo dosificador, condensador de reflujo y entrada/salida de gases. Se agregó sulfóxido de dimetilo seco (9,9 ml, 139,5 mmol), piridina (2,9 ml, 36,0 mmol) y ácido trifluoroacético (0,99 ml, 12,85 mmol) a la solución así obtenida a 20-25°C. Posteriormente, se agregó una solución de diciclohexilcarbodiimida (10,6 g, 51,4 mmol) en tolueno (54 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se agitó a 40°C. El tiempo de reacción fue de 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 20-25°C y se agregaron 78 ml de una solución 1M de hidrogenosulfato de potasio. Después de agitar durante 30 min, los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron con una disolución 1M de hidrogenosulfato de potasio (4x19 ml). Se separaron las dos fases del filtrado, la fase acuosa se agregó a una disolución 1M de hidróxido de sodio (254 ml) a 10-20°C. Después de agitar durante 30 min, el producto crudo precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó, obteniéndose 9,45 g del compuesto del título (79,5%).

15 Punto de fusión: 105-110°C

El producto crudo se purificó por HPLC de acuerdo con el método que se describe en el ejemplo siguiente.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆ (TMS), δ (ppm)): 0,20 (3H, s, 18-CH₃); 2,82 (6H, s, N-CH₃); 3,26 (3H, s, O-CH₃); 4,20 (1H, d, H_x-21); 4,35 (1H, m, H-11); 4,49 (1H, d, Hi-21); 5,37 (1H, s, OH); 5,67 (1H, s, H-4); 6,62 (2H, m, H-3' & H-5'); 7,00 (2H, m, H-2' & H-6')

20 ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆ (TMS), δ (ppm)): 15,8 (C-18); 38,7 (C-11); 40,1 (N-CH₃); 58,3 (O-CH₃); 75,4 (C-21); 88,6 (C-17); 112,5 (C-3' & C-5'); 122,0 (C-4); 127,2 (C-2' & C-6'); 128,1 (C-10); 132,0 (C-1'); 146,6 (C-9); 148,2 (C-4'); 156,5 (C-5); 197,9 (C-3); 208,9 (C-20)

Ejemplo 10: Purificación del compuesto crudo 11β-[4-(dimetilamino)fenil]-17-hidroxi-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona [compuesto de fórmula (X)] por HPLC (escala laboratorio)

Se cargó una columna de HPLC de 5 cm de diámetro según el método de empaquetado por lechada con compresión de lecho axial con Silicagel (510 g, ZEOPREP C-GEL C-490L, con un tamaño de partícula de 15-35 μm; con un lecho filtrante de 60 cm) y la columna se equilibró con una mezcla eluyente de ciclohexano - metil ter-butil éter - acetona 45:40:15. Se disolvieron 10,0 g del producto crudo (contenido de ingrediente activo: 80%) en una mezcla de acetona (30 ml) y metil ter-butil éter (80 ml) y se agregó ciclohexano (90 ml) a la solución agitada. La solución así obtenida se filtró y se inyectó en la columna. El producto se eluyó a una velocidad de flujo de 85 ml/min y se utilizó detección UV. La primera fracción fue de aproximadamente 50 ml, la fracción principal que contenía el compuesto purificado fue de aproximadamente 600 ml. El compuesto sólido se obtuvo por concentración de la fracción principal eluida.

Rendimiento: 7,4 g (74%) de compuesto puro. Contenido de impurezas: inferior al 4%.

35 Punto de fusión: 108-110°C

$[\alpha]_D^{25} = +199,2^\circ$ (c = 1%, cloroformo)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆ (TMS), δ (ppm)): 0,20 (3H, s, 18-CH₃); 2,82 (6H, s, N-CH₃); 3,26 (3H, s, O-CH₃); 4,20 (1H, d, H_x-21); 4,35 (1H, m, H-11); 4,49 (1H, d, Hi-21); 5,37 (1H, s, OH); 5,67 (1H, s, H-4); 6,62 (2H, m, H-3' & H-5'); 7,00 (2H, m, H-2' & H-6')

40 ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆ (TMS), δ (ppm)): 15,8 (C-18); 38,7 (C-11); 40,1 (N-CH₃); 58,3 (O-CH₃); 75,4 (C-21); 88,6 (C-17); 112,5 (C-3' & C-5'); 122,0 (C-4); 127,2 (C-2' & C-6'); 128,1 (C-10); 132,0 (C-1'); 146,6 (C-9); 148,2 (C-4'); 156,5 (C-5); 197,9 (C-3); 208,9 (C-20)

Ejemplo 11: 17-acetoxi-11β-[4-(dimetilamino)fenil]-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona [compuesto de fórmula (I)]

Se agregó ácido perclórico al 70% (6 ml) a anhídrido acético (45 ml) enfriado a -20 – (-25)°C a una velocidad tal que la temperatura no superara los -15°C. A continuación, se agregó una solución de 11β-[4-(dimetilamino)fenil]-17-hidroxi-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (15,5 g) en diclorometano (60 ml) a -20 – (-25)°C. Una vez completada la reacción, monitoreada por cromatografía en placa delgada, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml), se enfrió a -10°C y se agregó agua (52 ml) para descomponer el anhídrido acético. Después de agitar durante 10 min, se agregó una disolución de hidróxido de amonio al 25% (77 ml) a una velocidad que permitiera mantener la temperatura por debajo de 25°C (pH = 7-8). Luego se separó por filtración el producto secundario de carbamida precipitado, la fase acuosa se separó, se extrajo con diclorometano (2x30 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener 16,2 g del compuesto del título (95,8%), que se purificó por HPLC de acuerdo con el método que se describe en el siguiente ejemplo.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃ (TMS), δ (ppm)): 0,40 (3H, s, 18-CH₃); 2,10 (3H, s, O-CO-CH₃); 2,90 (6H, s, N-CH₃); 3,41 (3H, s, O-CH₃); 4,09 (1H, d, H_x-21); 4,38 (1H, m, H-11); 4,29 (1H, d, Hi-21); 5,77 (1H, br, H-4); 6,62 (2H, m, H-3' & H-5'); 6,96 (2H, m, H-2' & H-6')

5 ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃ (TMS), δ (ppm)): 15,6 (C-18); 21,1 (O-CO-CH₃); (39,3 (C-11); 40,6 (N-CH₃); 59,4 (O-CH₃); 76,0 (C-21); 93,9 (C-17); 112,8 (C-3' & C-5'); 123,0 (C-4); 127,3 (C-2' & C-6'); 129,4 (C-10); 131,3 (C-1'); 145,5 (C-9); 148,7 (C-4'); 156,4 (C-5); 170,7 (O-CO-CH₃); 199,4 (C-3); 202,7 (C-20)

Ejemplo 12: Purificación del compuesto crudo CDB-4124 por HPLC (eluyente: ciclohexano : metil ter-butil éter : acetona = 60:30:10) (escala laboratorio) [compuesto de fórmula (I)]

10 Se cargó una columna de HPLC de 5 cm de diámetro mediante el método de empaquetado por lechada con compresión axial con Silicagel (510 g, ZEOPREP C-GEL C-490L, con un tamaño de partícula de 15-35 μm; con un lecho filtrante de 60 cm) y la columna se equilibró con una mezcla de eluyente de ciclohexano - metil ter-butil éter - acetona 60:30:10. Se disolvieron 5,1 g del compuesto crudo de fórmula (I) (CDB-4124) obtenido en el ejemplo anterior (contenido de impurezas: inferior al 4%) en el eluyente (100 ml), se filtró y se inyectó en la columna. El producto se eluyó a un flujo de
15 85 ml/min y se utilizó detección UV. La primera fracción fue de 40 ml, la fracción principal que contenía al producto puro CDB-4124 fue de aproximadamente 560 ml. El compuesto sólido del título se obtuvo por concentración de la fracción principal eluida. Rendimiento: 4,25 g (83,33%), contenido de impurezas: inferior al 0,5%.

Punto de fusión: 118°C

$[\alpha]_D^{25} = +127,2^\circ$ (c = 1%, cloroformo)

20 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃ (TMS), δ (ppm)): 0,40 (3H, s, 18-CH₃); 2,10 (3H, s, O-CO-CH₃); 2,90 (6H, s, N-CH₃); 3,41 (3H, s, O-CH₃); 4,09 (1H, d, H_x-21); 4,38 (1H, m, H-11); 4,29 (1H, d, Hi-21); 5,77 (1H, br, H-4); 6,62 (2H, m, H-3' & H-5'); 6,96 (2H, m, H-2' & H-6')

25 ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃ (TMS), δ (ppm)): 15,6 (C-18); 21,1 (O-CO-CH₃); (39,3 (C-11); 40,6 (N-CH₃); 59,4 (O-CH₃); 76,0 (C-21); 93,9 (C-17); 112,8 (C-3' & C-5'); 123,0 (C-4); 127,3 (C-2' & C-6'); 129,4 (C-10); 131,3 (C-1'); 145,5 (C-9); 148,7 (C-4'); 156,4 (C-5); 170,7 (O-CO-CH₃); 199,4 (C-3); 202,7 (C-20)

Ejemplo 13: 5,10α-epoxi-3,3-[1,2-etanodiol-bis(oxi)]-5α-estro-9(11)-en-17-ona [compuesto de fórmula (III)]

Equipo: Reactor de acero resistente a ácidos de 500 litros equipado con agitador de velocidad variable, condensador de reflujo y termómetro.

30 Se disolvió, bajo nitrógeno, 3,3-[1,2-etanodiol-bis(oxi)]-estro-5(10),9(11)-dien-17-ona (21,0 kg) con agitación vigorosa en una mezcla de piridina (1,106 l, 0,2 equivalentes-mol) y diclorometano seco (105,2 l) y la solución se enfrió a -6 – (-8)°C. Después de la adición de hexacloroacetona (2,455 l), se agregó peróxido de hidrógeno al 50% a la solución agitada a 0 – (-2)°C (26,97 l) a una velocidad tal que la temperatura se mantenía por debajo de 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 1 – (-1)°C durante 20-24 h, luego se diluyó con diclorometano a 0-5°C (175 l) y el exceso de peróxido de hidrógeno se descompuso por la adición de una disolución de tiosulfato de sodio pentahidratado (8,87 equivalentes-mol) en agua
35 helada (150 l). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h y luego se separó la capa orgánica. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo oleoso se cristalizó a partir de una mezcla 1:3 de acetato de etilo – diisopropil éter (195,6 l) que contenía un 0,1% de piridina. El producto así obtenido se secó y se obtuvieron 11,500 kg
40 (52,13%) del compuesto del título. La pureza del compuesto del título era del 98,5-98,8% (determinada por HPLC); que contenía un 96,2% del α-epóxido.

Punto de fusión: 151-154°C

$[\alpha]_D^{25} = 125,0^\circ$ (c = 1%, cloroformo)

45 **Ejemplo 14: 5,10α-epoxi-3,3-[1,2-etanodiol-bis(oxi)]-17α-hidroxi-5α-estro-9(11)-en-17β-carbonitrilo [compuesto de fórmula (IV)]**

Equipo: reactor vidriado de 250 litros equipado con agitador de velocidad variable, condensador de reflujo y termómetro.

50 El compuesto 5,10α-epoxi-3,3-[1,2-etanodiol-bis(oxi)]-5α-estro-9(11)-en-17-ona (9,9 kg) obtenido en el Ejemplo 13 se suspendió en metanol (39,6 l), luego se agregó cianuro de potasio en polvo (5,85 kg, 0,3 mol) a 20-25°C. Después de agregar con mucha precaución ácido acético (3,48 l), la mezcla de reacción heterogénea se calentó a 55°C durante 15 min, luego se enfrió a 25°C durante un período de 1 h y se agitó a esta temperatura durante al menos 5 h. Una vez completada la reacción, se agregó agua (39,6 l) durante un período de 30 min, el producto cristalino se filtró, se lavó con agua y se utilizó sin secado en el siguiente paso. El punto de fusión de la muestra seca era de 140-143°C.

$$[\alpha]_D^{25} = +13,0^\circ \text{ (c = 1\%, \text{cloroformo})}$$

Ejemplo 15: 5,10 α -epoxi-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-17 α -[(trimetilsilil)oxi]-5 α -carbonitrilo [compuesto de fórmula (V)] **estro-9(11)-en-17 β -**

Equipo: reactor vidriado de 250 litros equipado con agitador de velocidad variable, condensador de reflujo y termómetro.

5 El compuesto 5,10 α -epoxi-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-17 α -hidroxi-5 α -estro-9(11)-en-17 β -carbonitrilo obtenido en el Ejemplo 14 se disolvió con agitación vigorosa en diclorometano (90 l), la solución se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se destilaron 60 l de diclorometano de la solución. Se agregó imidazol (0,303 kg) a la solución así obtenida, luego se agregó trimetilclorosilano (7,2 l) gota a gota a 20-25°C durante un período de 20 min. Después de
10 agitar durante 1 h, la solución se diluyó con diclorometano (19,8 l) y agua (19,8 l). Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se trató con metanol (18 l), se enfrió a 0°C y el producto cristalino precipitado se filtró, se lavó con metanol a 0°C y se secó bajo vacío a 40°C, obteniéndose 10,1 kg del compuesto del título (78,4%). Este producto se utilizó en el paso siguiente de la reacción sin purificación adicional.

Punto de fusión: 167-170°C

$$[\alpha]_D^{25} = +12,5^\circ \text{ (c = 1\%, \text{cloroformo})}$$

Ejemplo 16: 11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-5-hidroxi-17 α -[(trimetilsilil)oxi]-5 α -estro-9-en-17 β -carbonitrilo [compuesto de fórmula (VI)]

Equipo: reactor vidriado de 250 litros equipado con agitador de velocidad variable, condensador de reflujo y termómetro.

20 Se introdujo magnesio molido (0,768 kg), tetrahidrofurano seco (5,59 l) y 1,2-dibromoetano (27,94 ml), bajo atmósfera de nitrógeno, en el reactor a 20-25°C. Después de agitar durante 5-10 min, la temperatura comenzó a aumentar, lo cual era indicativo de la eficacia de la activación.

25 Paralelamente se preparó la siguiente solución a 25°C bajo atmósfera de nitrógeno: tetrahidrofurano seco (3,5 l), tolueno seco (19,6 l), 4-bromo-N,N-dimetilanilina (5,8 kg) y 1,2-dibromoetano (34,25 ml). Se agregaron 400 ml de esta solución se añadieron a la solución que contenía magnesio molido y la mezcla así obtenida se agitó y se calentó a 60°C. El intenso reflujo de la mezcla de reacción indica la eficacia de la activación, entonces se agregó gota a gota el resto de la solución de 4-bromo-N,N-dimetilanilina después de enfriamiento y la temperatura se mantuvo a 14-16°C durante al menos 2 h con enfriamiento.

30 Se agregó cloruro de cobre (I) (93,11 g) a la solución de reactivo de Grignard obtenida, después de lo cual la mezcla de reacción se agitó a 20-25°C durante 5 min. Después de enfriar a 8-13°C, se agregó el 5,10 α -epoxi-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-17 α -[(trimetilsilil)oxi]-5 α -estro-9(11)-en-17 β -carbonitrilo (10,0 kg) en diclorometano (42 l) gota a gota a la solución agitada y enfriada a una velocidad que permitiera mantener la temperatura entre 10-15°C. Después de detener el enfriamiento la mezcla de reacción se agitó durante 4 h.

35 Una vez completada la reacción, la mezcla se agregó a una disolución de cloruro de amonio (23,3 l) agitada vigorosamente que contenía piro-sulfato de sodio (93,1 g), se diluyó con diclorometano (23,3 l), se agitó y se dejó asentar. Tras separar la capa orgánica, la fase acuosa se extrajo con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se recristalizó a partir de metanol, obteniéndose 10,5 kg del compuesto del título (85,71%).

Punto de fusión: 243-256°C

$$[\alpha]_D^{25} = -12,4^\circ \text{ (c = 1\%, \text{cloroformo})}$$

40 Este producto se utilizó en el paso siguiente de la reacción sin purificación adicional.

Ejemplo 17: 11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-5,17 α -bis-[(trimetilsilil)oxi]-5 α -estro-9-en-17 β -carbonitrilo [compuesto de fórmula (VII)]

Equipo: reactor vidriado de 250 litros equipado con agitador de velocidad variable, condensador de reflujo y termómetro.

45 Se disolvió 11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-5-hidroxi-17 α -[(trimetilsilil)oxi]-5 α -estro-9-en-17 β -carbonitrilo (10,45 kg) e imidazol (1,93 kg) bajo agitación en diclorometano (42,75 l) a 20-25°C. Se agregó, gota a gota, una solución de trimetilclorosilano (3,0 l) durante un período de 20 min. Durante la adición del reactivo comenzó a precipitar clorhidrato de imidazol, lo que era indicativo del progreso de la reacción. Tras agitar durante 2 h la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (19 l) y agua (19 l), se agitó unos pocos minutos y se dejó asentar, luego la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se
50 cristalizó a partir de metanol, el producto filtrado se secó bajo vacío obteniéndose 10,25 kg del compuesto del título (87,0%).

Punto de fusión: 164-166°C

$$[\alpha]_D^{25} = +14,7^\circ \text{ (c = 1\%, cloroformo)}$$

Ejemplo 18: 11β-[4-(dimetilamino)fenil]-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-5,17α-bis-[(trimetilsilil)oxi]-5α-
estro-9-en-17β-carbaldehído [compuesto de fórmula (VIII)]

Equipo: reactor vidriado de 250 litros equipado con agitador de velocidad variable, condensador de reflujo y termómetro.

- 5 Se disolvió 11 β-[4-(dimetilamino)fenil]-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-5-hidroxi-17α-[(trimetilsilil)oxi]-5α-estro-9-en-17β-carbonitrilo (8,0 kg) bajo atmósfera de nitrógeno en una mezcla de metil ter-butil éter (44 l) y tetrahidrofurano (3,4 l). La solución se enfrió a -15 – (-20)°C, posteriormente se agregó una solución 1M de DIBAL-H (hidruro de diisobutilaluminio) en ciclohexano (32 l) durante un período de 30 min a -15 – (-20)°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, luego se agregó, bajo atmósfera de nitrógeno, una mezcla de agua (32 l) y ácido acético (16 l) a -5 – (-10)°C bajo agitación vigorosa y durante un período de 15-20 min. La mezcla de reacción así obtenida se agitó a 20-25°C durante 30 min, luego se separó la capa orgánica, se lavó con agua (40 l), con una disolución 0,3M de bicarbonato de sodio (2x40 l) y agua (40 l). La capa orgánica se concentró sin secado bajo vacío a 40-45°C. El residuo se disolvió en metanol (28 l) y se concentró a un volumen de 6 l bajo vacío. La solución cristalina obtenida se enfrió a 5-10°C, se filtró tras 1 h de asentamiento, se lavó y se secó por debajo de 60°C bajo vacío, obteniéndose 6,95 kg del compuesto del título (86,46%), que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Punto de fusión: 154-158°C

$$[\alpha]_D^{25} = +7,7^\circ \text{ (c = 1\%, cloroformo)}$$

Ejemplo 19: 11β-[4-(dimetilamino)fenil]-17,20ξ-dihidroxi-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-
3-ona [compuesto de fórmula (IX)]

- 20 Equipo: reactor vidriado de 250 litros equipado con agitador de velocidad variable, condensador de reflujo y termómetro.

- Se agregó magnesio molido (1,05 kg), tetrahidrofurano seco (15 l) y 1,2-dibromoetano (600 ml), bajo atmósfera de nitrógeno, al reactor a 20-25°C. Tras unos minutos de agitación, la mezcla alcanzó la temperatura de reflujo. Entonces la mezcla de reacción se enfrió a 35-40°C y se agregó cloruro de mercurio (II) (57,5 g); tras agitar durante 15 min, la mezcla se enfrió a 20-25°C y se agregó tolueno seco (12,5 l). Se disolvió cloruro de metoximetilo (3,2 l) en tolueno seco (12,5 l) y se agregaron 1,5 l de la solución así obtenida a la mezcla de reacción. Después de unos minutos, la temperatura de la mezcla de reacción alcanzó 35°C. La mezcla de reacción se enfrió a 0 – (-5)°C y se añadió el resto de la solución de cloruro de metoximetilo en tolueno durante un período de 2-2,5 h manteniendo la temperatura a 0 – (-5)°C. Una vez finalizada la adición, se agregó una solución de 11β-[4-(dimetilamino)fenil]-3,3-[(1,2-etanodiil)-bis(oxi)]-5,17α-bis-[(trimetilsilil)-(oxi)]-5α-estro-9-en-17β-carbaldehído (5 kg) en tolueno seco (20 l) durante 1 h mientras se mantenía la temperatura a 0 – (-5)°C. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se agregó a una disolución acuosa 1M de hidrogenosulfato de potasio (50 l) a una velocidad tal que la temperatura se mantenía por debajo de 30°C. La mezcla se agitó a 20-25°C durante 2 h, luego la capa orgánica se separó y se lavó con hidrogenosulfato de potasio 1M (1x2,5 l). Las fases acuosas combinadas se agregaron a una disolución agitada de bicarbonato de sodio 1M (56 l) y diclorometano (19 l). Después de agitar durante 10-15 min se separó la capa orgánica. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (5x12,5 l), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro (500 g), se filtraron, se lavaron con diclorometano (2x2 l) y el filtrado se agitó con carbón vegetal (625 g) durante 10 min. El carbón se separó por filtración, se lavó con diclorometano (2x5 l) y el filtrado se concentró, obteniéndose 3,3 kg del compuesto del título (88,73%).

Punto de fusión: 105°C (blando)

40 $[\alpha]_D^{25} = +156,2^\circ \text{ (c = 1\%, diclorometano)}$

Ejemplo 20: 11β-[4-(dimetilamino)fenil]-17-hidroxi-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona
[compuesto de fórmula (X)]

Equipo: reactor vidriado de 250 litros equipado con agitador de velocidad variable, condensador de reflujo y termómetro.

- 45 Se cargó 17,20ξ-diidroxi-11β-[4-(dimetilamino)fenil]-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3-ona (3,2 kg) y tolueno seco (18 l), bajo atmósfera de nitrógeno, al reactor. Se agregó sulfóxido de dimetilo seco (2,7 l), piridina (0,78 l) y ácido trifluoroacético (0,265 l) a la solución así obtenida a 20-25°C. Posteriormente se agregó una solución de diciclohexilcarbodiimida (2,84 kg) en tolueno (14,5 l) a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se agitó a 40°C. El tiempo de reacción fue de 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 20-25°C y se agregó una solución 1M de hidrogenosulfato de potasio (21 l). Después de agitar durante 30 min, los cristales precipitados se filtraron y se lavaron con una disolución 1M de hidrogenosulfato de potasio (4x5 l). Se separaron las dos fases del filtrado, a la fase acuosa se agregó una disolución 1M de hidróxido de sodio (68 l) a 10-20°C. Después de agitar durante 30 min, el producto precipitado crudo se separó por filtración, se lavó con agua y se secó, obteniéndose 2,556 kg del compuesto del título (80,0%).
- 55 El producto crudo se purificó por HPLC de acuerdo con el método que se describe en el siguiente ejemplo.

Ejemplo 21: Purificación del compuesto crudo 11β-[4-(dimetilamino)fenil]-17-hidroxi-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona [compuesto de fórmula (X)] por HPLC (escala industrial)

5 Se cargó una columna de HPLC de 20 cm de diámetro según el método de empaquetado por lechada con compresión de lecho axial con Silicagel (8 kg, ZEOPREP C-GEL C-490L, con un tamaño de partícula de 15-35 μm; con un lecho filtrante de 60 cm) y la columna se equilibró con una mezcla eluyente de ciclohexano - metil ter-butil éter - acetona 53:34:12. Se disolvieron 160 g del producto crudo (contenido de ingrediente activo: 80%) en una mezcla de acetona (0,48 l) y metil ter-butil éter (1,28 l) y se agregó ciclohexano (1,44 l) a la solución agitada. La solución así obtenida se filtró y se inyectó en la columna. El producto se eluyó a una velocidad de flujo de 80 l/h y se utilizó detección UV. La primera fracción fue de aproximadamente 1 l, la fracción principal que contenía el compuesto purificado fue de aproximadamente 14 l. El compuesto sólido del título puede obtenerse por concentración de la fracción principal eluida, pero preferentemente, tras concentración de la fracción principal, el diclorometano se destila del residuo y el producto se disuelve en diclorometano. Esta solución de diclorometano se utilizó en el paso siguiente.

15 Rendimiento: 120 g (75%) del compuesto del título puro, sólido o contenido de ingrediente activo en la solución de diclorometano. Contenido de impurezas inferior al 4%.

Punto de fusión: 105-110°C

$$[\alpha]_D^{25} = +199,2^\circ \text{ (c = 1\%, \text{cloroformo})}$$

Ejemplo 22: 17-acetoxi-11β-[4-(dimetilamino)fenil]-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona [compuesto de fórmula (I)]

20 Equipo: reactor vidriado de 250 litros equipado con agitador de velocidad variable, condensador de reflujo y termómetro.

Se agregó ácido perclórico al 70% (1,8 l) a anhídrido acético (13,5 l) agitado y enfriado a -20 – (-25)°C a una velocidad tal que la temperatura no superara -15°C. A continuación, se agregó una solución de 11β-[4-(dimetilamino)fenil]-17-hidroxi-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (4,65 kg) en diclorometano (18 l) a -20 – (-25)°C. Una vez completada la reacción monitoreada por cromatografía en placa delgada, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (15 l), se enfrió a -10°C y se agregó agua de intercambio iónico (15,5 l) para descomponer el anhídrido acético. Después de agitar durante 10 min, se agregó una disolución de hidróxido de amonio al 25% (23 l) a una velocidad que permitiera mantener la temperatura por debajo de 25°C (pH = 7-8). Luego se separó por filtración el subproducto carbamida precipitado, la fase acuosa se separó, se extrajo con diclorometano (2x9 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentraron para obtener 4,73 kg del compuesto (CDB-4124) del título (93,79%), el cual fue purificado por HPLC de acuerdo con el método que se describe en el siguiente ejemplo.

Ejemplo 23: Purificación del compuesto crudo CDB-4124 por HPLC (escala industrial) [compuesto de fórmula (I)]

35 Se cargó una columna de HPLC de 20 cm de diámetro mediante el método de empaquetado por lechada con compresión de lecho axial con Silicagel (8 kg, ZEOPREP C-GEL C-490L, con un tamaño de partícula de 15-35 μm; con un lecho filtrante de 60 cm) y la columna se equilibró con una mezcla de eluyente de ciclohexano - metil ter-butil éter - acetona 53:35:12. Se disolvieron 80 g del compuesto crudo de fórmula (I) (CDB-4124) obtenido en el ejemplo anterior (contenido de impurezas inferior al 4%) en el eluyente (1,6 l), se filtró y se inyectó en la columna. El producto se eluyó a una velocidad de flujo de 80 l/h y se utilizó detección UV. La primera fracción fue de aproximadamente 0,7 l, la fracción principal que contenía al producto puro CDB-4124 fue de aproximadamente 10 l. El producto sólido del título se obtuvo por concentración de la fracción principal eluida o se puede obtener como solución metanólica después de concentrar la fracción principal y disolver el producto en metanol. Rendimiento: 70 g de compuesto del título sólido o contenido de ingrediente activo en la solución metanólica. Contenido de impurezas inferior al 0,5%.

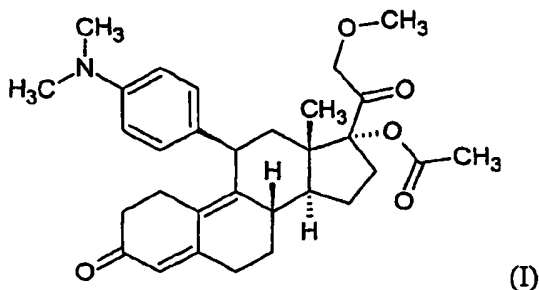
Punto de fusión: 118°C

$$[\alpha]_D^{25} = +127,2^\circ \text{ (c = 1\%, \text{cloroformo})}$$

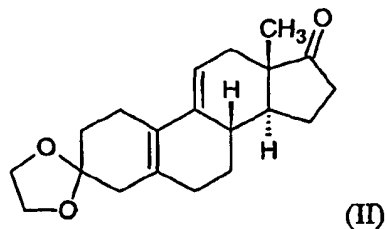
45

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la síntesis de 17-acetoxi-11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona, de fórmula (I)

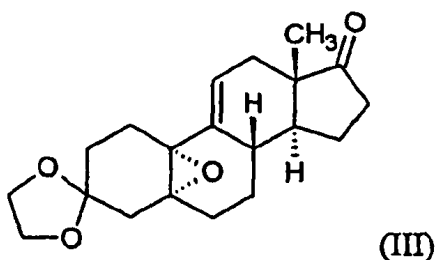


- 5 a partir de 3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]estro-5(10),9(11)-dien-17-ona de fórmula (II), caracterizado por
- i) la formación de un epóxido en el doble enlace en posición 5(10) de 3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]estro-5(10),9(11)-dien-17-ona de fórmula (II)

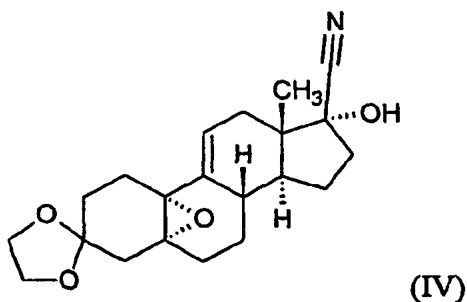


con peróxido de hidrógeno;

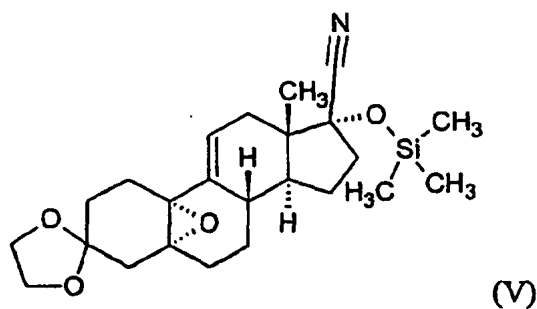
- 10 ii) adición de cianuro de hidrógeno formado *in situ* en la posición 17 del compuesto obtenido 5,10 α -epoxi-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-5 α -estro-9(11)-en-17-ona de fórmula (III)



- iii) sililación con trimetilcloroxilano del grupo hidroxilo en posición 17 del 5 α 10 -epoxi-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-17 α -hidroxi-5 α -estro-9(11)-en-17 β -carbonitrilo obtenido, de fórmula (IV)

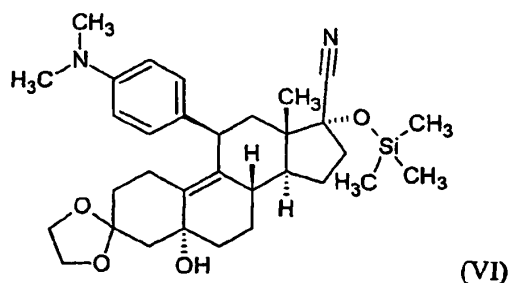


- 15 iv) reacción del compuesto obtenido 5,10 α -epoxi-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-17-[trimetilsilil-oxi]-5 α -estro-9(11)-en-17 β -carbonitrilo, de fórmula (V)

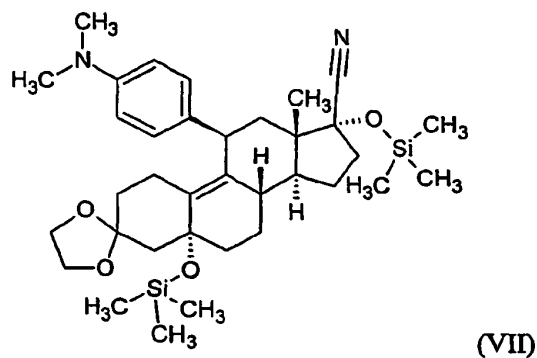


con el reactivo de Grignard bromuro 4-(dimetilamino)fenil-magnesio en presencia de CuCl (reacción de Teutsch);

- 5 v) siliación con trimetilcloroxilano del grupo hidroxilo en posición 5 del compuesto formado 11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-3,3-[1,2-etanodiol-bis(oxi)]-5-hidroxi-17 α -[trimetilsilil-(oxi)]-5 α -estro-9-en-17 β -carbonitrilo de fórmula (VI)



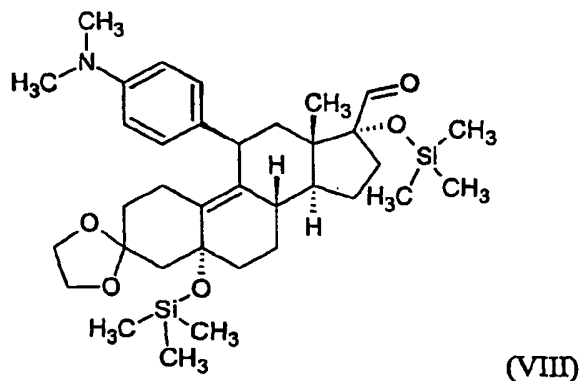
- vi) reacción con hidruro de diisobutilaluminio del compuesto obtenido 1 β -[4-(dimetilamino)fenil]-3,3-[1,2-etanodiol-bis(oxi)]-5,17 α -bis[trimetilsilil-(oxi)]-5 α -estro-9-en-17 β -carbonitrilo de fórmula (VII)



10

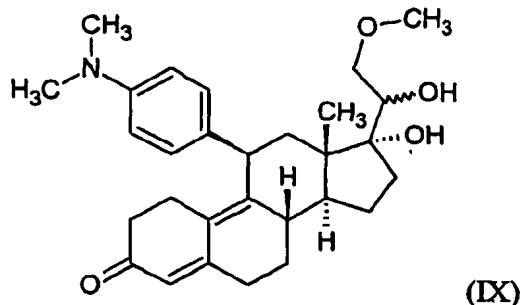
y luego adición de ácido a la mezcla de reacción,

- vii) metoxi-metilación del compuesto obtenido 11 -[4-(dimetilamino)fenil]-3,3-[1,2-etanodiol-bis(oxi)]-5,17 α -bis[trimetilsilil-(oxi)]-5 α -estro-9-en-17 β -carbaldehido de fórmula (VIII)



con un reactivo de Grignard metoxi-metil formado *in situ*, mientras se hidrolizan los grupos protectores trimetilsililo;

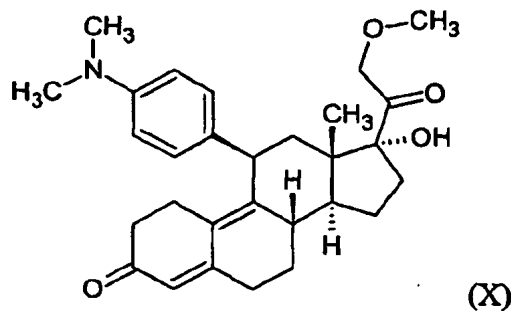
- viii) oxidación del grupo hidroxilo en posición 20 del compuesto obtenido 17,20ξ-dihidroxi-11β-[4-(dimetilamino)fenil]-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3-ona de fórmula (IX)



5

con diciclohexilcarbodiimida en presencia de sulfóxido de dimetilo y un ácido orgánico fuerte (oxidación de Swern), y en caso dado purificación posterior por cromatografía,

- ix) acetilación del grupo hidroxilo en posición 17 del compuesto obtenido 1β-[4-(dimetilamino)fenil]-17-hidroxi-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona de fórmula (X)



10

con anhídrido acético en presencia de ácido perclórico y, en caso dado, el compuesto obtenido 7-acetoxi-11β-[4-(dimetilamino)fenil]-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona de fórmula (I) se purifica por cromatografía.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplea un exceso de $0,25 \pm 0,025$ equivalentes del reactivo de Grignard bromuro de 4-(dimetilamino)fenil-magnesio en el paso iv) con respecto al 5,10α-epoxi-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-17-[trimetilsilil-oxi]-5α-estro-9(11)-en-17β-carbonitrilo de fórmula (V).
3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza ácido trifluoroacético como ácido orgánico fuerte en el paso viii).
4. Compuesto 11β-[4-(dimetilamino)fenil]-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-5,17α-bis-[trimetilsilil-(oxi)]-5α-estro-9-en-17β-carbonitrilo de fórmula (VII).
5. Compuesto 11β-[4-(dimetilamino)fenil]-3,3-[1,2-etanodiil-bis(oxi)]-5,17α-bis-[trimetilsilil-(oxi)]-5α-estro-9-en-17β-carbaldehído de fórmula (VIII).