

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 604**

51 Int. Cl.:
C07J 41/00 (2006.01)
C07J 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09075237 .9**
96 Fecha de presentación: **22.05.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2256128**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.12.2010**

54 Título: **Método para la síntesis de dienogest a partir de 3-metiléter de estrona**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2012

73 Titular/es:
**HEYL Chemisch-Pharmazeutische Fabrik GmbH
und Co. KG
Goerzallee 253
14167 Berlin, DE**

72 Inventor/es:
**Döhler, Thomas;
Werner, Michael y
Walther, Dirk-Detlef**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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).

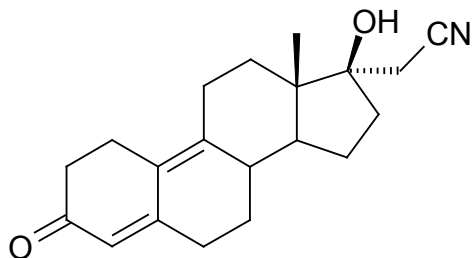
ES 2 378 604 T3

DESCRIPCIÓN

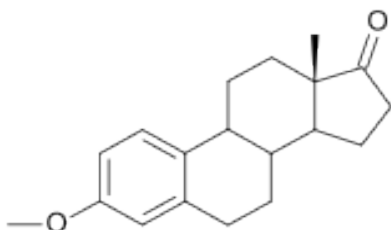
Método para la síntesis de dienogest a partir de 3-metiléter de estrona

[0001] La presente invención se refiere a la síntesis de 17 α -cianometil-17 β -hidroxi-estra-4,9-dien-3-ona (fórmula I, en lo que sigue "dienogest"), a partir de 3-metoxi-estra-1,3,5-trien-17-ona (EME, fórmula II).

5



Fórmula I: Dienogest



Fórmula II: 3-metoxi-estra-1,3,5-trien-17-ona, metiléter de estrona, EME

[0002] El dienogest se utiliza principalmente como anticonceptivo en combinación con etinilestradiol.

15

[0003] DD132497, DD275247, W02007/066158 y EP1935898 describen métodos de síntesis para obtener dienogest.

[0004] Las rutas de síntesis conocidas en el arte tienen desventajas, tales como un alto número de etapas de síntesis, comprenden reacciones de difícil realización en escala aumentada, tal como la oxidación de Oppenauer, o el uso de reactivos indeseables, tales como cianuro, oxidantes de cromo o cerio.

20

[0005] Es el objetivo de la presente invención, proporcionar una forma novedosa y económica para obtener dienogest con alta pureza, a partir del material de partida barato y fácilmente disponible, 3-metiléter de estrona (EME, la fórmula II).

[0006] Este objetivo se logra mediante el método de la presente invención.

25

[0007] De acuerdo con una realización de la presente invención, se obtiene dienogest a partir de EME mediante una síntesis que comprende las etapas de:

- a) hacer reaccionar EME con alcohol en presencia de un ácido en un solvente orgánico para formar 3-metoxi-17,17-dialcoxi-estra-1,3,5-trieno;
- b) someter el producto de la etapa a) a una reducción parcial mediante la reacción con un metal alcalino en amoníaco líquido para formar 3-metoxi-17,17-dialcoxi-estra-2,5(10)-dieno;
- c) tratar el producto de la etapa b) con un ácido suave para formar 3-metoxi-estra-2,5(10)-dien-17-ona;
- d) hacer reaccionar el producto de la etapa c) con cianometil-litio;
- e) tratar el producto de la etapa d) con ácido oxálico;
- f) tratar el producto de la etapa e) con tribromuro de piridinio en piridina y aislar dienogest como el producto.

30

[0008] De acuerdo con una realización de la presente invención, el alcohol de la etapa a) es un alcohol alquílico no ramificado, que comprende preferentemente uno a tres átomos de carbono, preferentemente etanol o metanol, lo más preferentemente metanol. La reacción puede comprender la formación de un ortoformiato de metilo.

5 **[0009]** De acuerdo con otra realización de la presente invención, la reducción parcial del anillo A esteroide de la etapa b) se lleva a cabo a una temperatura entre - 80 ° C y temperatura ambiente, preferentemente entre - 70 y - 35 grados centígrados, más preferentemente entre - 50 y - 60 grados, lo más preferentemente a - 55 grados centígrados. Los metales preferidos son sodio o litio, el más preferido es litio.

10 **[0010]** De acuerdo con otra realización de la presente invención, la reducción parcial del anillo A esteroide de la etapa b) se lleva a cabo en un solvente no prótico polar, por ejemplo éteres alifáticos, alicíclicos, y un solvente prótico, preferentemente alcoholes, especialmente preferentemente isopropanol . El alcohol se agrega a la solución del metal alcalino, y la reacción se termina apagando con el mismo u otro alcohol.

15 **[0011]** De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, la etapa b) comprende las etapas de proporcionar amoníaco líquido en un recipiente bajo enfriamiento, agregar litio y esperar hasta la aparición de un color azul; luego agregar el componente esteroide formado en la etapa a) en un solvente orgánico, preferentemente usando una mezcla de tetrahidrofurano (THF) e isopropanol (i-PrOH) como solvente. Alternativamente, de acuerdo con aún otra realización, dicho componente esteroide y el amoníaco pueden proporcionarse, en un solvente orgánico, bajo enfriamiento y el litio puede agregarse subsecuentemente.

20 **[0012]** De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, el producto intermedio resultante de la reacción de reducción de Birch de la etapa b) se apaga con alcohol para proporcionar 3,17,17-trialcoxi-estra-2, 5 (10)-dien-17-ona.

[0013] De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, el ácido suave utilizado en la etapa c) es un ácido mineral diluido o un ácido orgánico débil. Se prefiere ácido acético diluido con agua.

25 **[0014]** De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, se emplea n-butil-litio en la formación del cianometil-litio de la etapa d). En general, el cianometil-litio puede ser generado in situ mediante la desprotonación de acetonitrilo utilizando una base fuerte tal como alquil-litio, donde el alquilo puede ser C1-C6, hexametildisililazida de litio (LiHMDS) o amidas de litio, por ejemplo diisopropilamida de litio (LDA) o 2,2,6,6-tetrametilpiperidida de litio (LiTMP). Se prefiere la LDA.

30 **[0015]** De acuerdo con aún otra realización, la reacción de cianometilación de la etapa d) se realiza a una temperatura entre 0 grados y - 80 grados, preferentemente entre - 20 grados y - 60 grados y lo más preferentemente a - 40 grados centígrados. Se prefiere una realización en la cual se agrega una solución del esteroide en un éter alifático o alicíclico, preferentemente THF, a una solución de cianometil-litio. Alternativamente, puede agregarse una solución de cianometil-litio a una solución del esteroide. De acuerdo con una realización, se utilizan 1 a 4 equivalentes de cianometil-litio, preferentemente 3 equivalentes. La reacción puede terminarse apagando con agua o alcohol.

35 **[0016]** De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, la reacción de la etapa f) se puede llevar a cabo en un solvente alcalino, preferentemente piridina, a una temperatura menor, preferentemente entre 0 ° C y 5 ° C, agregando la solución del reactivo oxidante a la solución del esteroide. Típicamente, el tiempo de reacción se encuentra entre 15 minutos y 6 horas, preferentemente 30 minutos. El proceso se caracteriza por la deshidrohalogenación del bromuro intermedio formado in situ seguido por la elaboración final con ácido, preferentemente utilizando ácido sulfúrico.

40 **[0017]** De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, el método para proporcionar dienogest puede comprender las etapas de aislación y purificación del producto intermedio. Estas etapas de aislación y purificación pueden emplearse después de cualquiera de las reacciones individuales de formación del cetal, la reducción del anillo A del esteroide para formar el 2,5(10) dieno, la reconstitución de la 17-ona mediante tratamiento con un ácido suave, la cianometilación, la reconstitución del 3-carbonilo y / o el tratamiento con el complejo de bromopiridina.

[0018] De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, el producto dienogest crudo del método proporcionado por ésta se somete a una etapa de purificación adicional mediante al menos un procedimiento del grupo formado por recristalización y cromatografía.

50 **[0019]** De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, la mezcla de solventes empleada en la etapa de cromatografía, que puede agregarse para obtener el producto final purificado, hace uso de una fase líquida que comprende varios, preferentemente tres y por lo menos dos, componentes en diferentes proporciones. Uno de los componentes es un solvente no polar, por ejemplo un hidrocarburo aromático, alifático o cicloalifático. También pueden emplearse hidrocarburos hetero-sustituidos, tales como hidrocarburos halogenados. Solventes no polares preferidos son tolueno o ciclohexano, especialmente diclorometano. Componentes polares preferidos de la mezcla son alcoholes, tales como metanol y etanol, ésteres y cetonas, preferentemente acetato de etilo, acetona, como así

también acetales, por ejemplo dimetilacetal de la acetona, dimetilacetal del formaldehído. En particular se prefiere 2-propanol.

[0020] La relación entre componentes polares y no polares puede variar entre 50:50 y 1:99, preferentemente entre 65:98 y 85:96, y con especial preferencia 5:95.

5 **[0021]** De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, pueden emplearse otros materiales de partida que no sean el 3 metil éter de estrona. La posición 3 puede ser funcionalizada mediante alquilo ramificado o no ramificado, bencilo, o puede ser esterificada, por ejemplo, mediante acetato.

10 **[0022]** De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, la reacción de cianometilación de la etapa d) puede realizarse a temperatura ambiente o elevada durante entre 15 minutos a 24 horas. Se prefiere una temperatura elevada, particularmente preferida es la temperatura de reflujo del solvente. La reacción se puede apagar mediante el agregado de una base a la mezcla de reacción, por ejemplo, aminas alifáticas, cicloalifáticas y aromáticas, que pueden ser alquil o aril sustituidas. Las aminas pueden ser primarias, secundarias y terciarias, prefiriéndose las aminas terciarias. La trietilamina es especialmente preferida.

Breve descripción de las Figuras

15 **[0023]** La figura 1 muestra los compuestos intermedios del proceso de acuerdo con la realización que comprende las etapas a) a f).

Ejemplos

Ejemplo 1. 3,17,17-trimetoxi-estra-1,3,5-trieno (estrone-3-metiléter-metilcetona, EMMK)

20 **[0024]** Una suspensión de 3-metiléter de estrona II (50,0 g, 176 mmol) en metanol se trató con ácido metansulfónico (0,55 ml, 0,81 g, 8 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 60 minutos. La terminación de la reacción se evaluó mediante cromatografía en capa delgada (TLC; tolueno, cloroformo, acetato de etilo, 6/3/1). La reacción se apagó mediante el agregado de trietilamina (1,55 ml, 1,13 g, 11 mmol) y agitación adicional durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ° C, se agitó durante 30 minutos y se filtró. El sólido filtrado se lavó extensamente con agua (1 l) y se secó *in vacuo*.

25 **[0025]** Rendimiento: 55,4 g (167 mmol, 95%)

[0026] HPLC:> 95%

Ejemplo 2. 3,17,17-trimetoxi-estra-2,5(10)-dieno

30 **[0027]** THF (200 ml) se enfrió a -55 ° C y se agregó NH₃ líquido (300 ml). Se agregó litio (3,0 g, 428 mmol) bajo agitación. Se agregó de a gotas a -55 ° C una solución de EMMK (Ejemplo 1, 20 g, 61 mmol) e isopropanol (i-PrOH) (25 g) en THF (400 ml). La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de -50 ° C durante el agregado. Una vez completado el agregado, la mezcla se agitó durante otros 60 minutos. El color de la mezcla de reacción se monitoreó durante el agregado y la agitación subsecuente, se requiere que el color permanezca azul. Si no es así, se agregó litio (1,0 g, 143 mmol) y la mezcla se agitó nuevamente durante 60 minutos. La reacción se apagó mediante el agregado de i-PrOH (100 ml), calentando la mezcla de reacción a -40 ° C durante 30 minutos con agitación. El NH₃ se separó calentando la mezcla de reacción a -30 ° C. La mezcla de reacción se vertió en 2 l de agua con hielo. La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos. El sólido se filtró y se lavó con agua (1 l). El sólido aislado se utilizó sin secado adicional.

35 **[0028]** Rendimiento: 19,0 g seco (57 mmol, 93%)

[0029] HPLC:> 95%

40 **Ejemplo 3.** 3-metoxi-estra-2,5(10)-dien-17-ona

[0030] El producto crudo de la reacción del ejemplo 2 (aproximadamente 19,0 g, después de secado, 57 mmol) se disolvió en THF (300 ml) y se agregó ácido acético acuoso (1 mol / l, 150 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente. La terminación de la reacción se confirmó mediante cromatografía en capa delgada (TLC) (tolueno, cloroformo, acetato de etilo, 6/3/1). Una vez terminada la reacción se agregó agua helada (500 ml). El producto precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó *in vacuo*.

45

[0031] Rendimiento: 16,0 g (56 mmol, 98%)

[0032] HPLC:> 92%

Ejemplo 4. 3-metoxi-17alfa-cianometil-17beta-hidroxi-estra-2,5(10)-dieno (CMD)

[0033] Se agregó butil-litio (24,5 g, 245 mmol) a THF (250 ml) a - 40 ° C. Se agregó acetonitrilo (26, 5 ml, 480 mmol) bajo agitación. Se agregó de a gotas una solución de dienona (Ejemplo 3, 16,0 g, 56 mmol) en THF (300 ml) a la mezcla de reacción. Después de 90 minutos de agitación a - 40 ° C, la reacción se apagó mediante el agregado de agua (125 ml). La capa orgánica se separó in vacuo. A la fase acuosa remanente se agregó agua helada (500 ml). El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua (500 ml). El sólido aislado se utilizó sin secado adicional.

[0034] Rendimiento: 18,7 g seco (55 mmol, 98%)

[0035] HPLC:> 90%

Ejemplo 5. 17 α -cianometil-17 β -hidroxi-estra-5(10)-en-3-ona DCMK (a partir de CMD)

[0036] El CMD crudo (secado, aproximadamente 18,2 g, 55 mmol) se disolvió en THF (300 ml) y se agregó una solución acuosa de ácido oxálico (13,5 g, 0,1 mol en 150 ml de agua). La suspensión resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Durante este período de tiempo, la suspensión se convirtió en una solución clara. Una vez completada la conversión (controlada mediante TLC), se agregó agua con hielo y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (500 ml) y se secó in vacuo.

[0037] Rendimiento: 14,8 g (47 mmol, 98%)

[0038] HPLC:> 85%

Ejemplo 6. Dienogest crudo

[0039] Una solución de tribromuro de piridinio (15,9 g) en piridina (70 ml) se agregó de a gotas a una solución enfriada (0-5 ° C) de 5-DCMK (14,8 g, 47 mmol) en piridina (90 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 -5° C. Luego, la mezcla de reacción se calentó a 70 ° C y esta temperatura se mantuvo durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de ácido sulfúrico (45 ml) y agua (200 g). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (250 ml) y se secó in vacuo.

[0040] Rendimiento: 13,1 g (42 mmol, 90%)

[0041] HPLC:> 90%

Ejemplo 7. Dienogest puro

[0042] El dienogest crudo (Ejemplo 6) se purifica mediante HPLC utilizando una columna de 300 mm. La fase estacionaria es altamente pura, fase normal con partículas esféricas de sílicagel de 10 μ m con poros de 6 nm. Como fase no polar se utilizan diclorometano, tolueno y / o ciclohexano, el componente polar de la mezcla es 2-propanol.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la síntesis de dienogest a partir de 3-metoxi-estra-1,3,5-trien-17-ona, que comprende las etapas de:
 - a) hacer reaccionar 3-metoxi-estra-1,3,5-trien-17-ona con alcohol en presencia de un ácido en un solvente orgánico para formar 3-metoxi-17,17-dialcoxi-estra-1,3,5-trieno;
 - b) someter el producto de la etapa a) a una reducción parcial mediante la reacción con un metal alcalino en amoníaco líquido para formar 3-metoxi-17,17-dialcoxi-estra-2,5(10)-dieno;
 - c) tratar el producto de la etapa b) con un ácido suave para formar 3-metoxi-estra-2,5(10)-dien-17-ona;
 - d) hacer reaccionar el producto de la etapa c) con cianometil-litio para formar 3-metoxi-17 α -cianometil-17 β -hidroxi-estra-2,5(10)-dieno;
 - e) tratar el producto de la etapa d) con ácido oxálico para formar 17 α -cianometil-17 β -hidroxi-estra-5(10)-en-3-ona;
 - f) tratar el producto de la etapa e) con tribromuro de piridinio en piridina y aislar dienogest como el producto.
2. El método según la reivindicación 1, que comprende aislar y purificar el producto intermedio después de una o más etapas del grupo formado por la etapa a), la etapa b), la etapa c), la etapa d) y la etapa e).
3. El método de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 y 2, que comprende someter el producto dienogest a una etapa de purificación adicional mediante al menos una etapa del grupo formado por recristalización y cromatografía.
4. El método de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, donde el alcohol de la etapa a) es metanol, proporcionando como producto de la etapa a) 3,17,17-trimetoxi-estra-1,3,5-trieno.
5. El método de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, donde el metal alcalino de la etapa b) es litio.

Fig. 1

