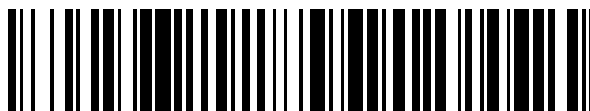


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 841**

51 Int. Cl.:

C07J 21/00 (2006.01)

C07J 31/00 (2006.01)

C07J 41/00 (2006.01)

C07J 71/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2007 E 07733862 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2013 EP 2027140**

54 Título: **Procedimiento industrial de síntesis de 17-alfa-acetoxi-11-beta-[4-(N,N-dimetil-amino)-fenil]-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona y nuevos intermedios del procedimiento**

30 Prioridad:

14.06.2006 HU 0600491

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.06.2013

73 Titular/es:

**RICHTER GEDEON NYRT (100.0%)
GYOMROI UT 19-21
1103 BUDAPEST, HU**

72 Inventor/es:

**DANCSI, LAJOSNÉ;
VISKY, GYÖRGY;
TUBA, ZOLTÁN;
CSÖRGEI, JÁNOS;
MOLNÁR, CSABA y
MAGYARI, ENDRÉNÉ**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 409 841 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento industrial de síntesis de 17-alfa-acetoxi-11-beta-[4-(N,N-dimetil-amino)-fenil]-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona y nuevos intermedios del procedimiento.

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento industrial de síntesis de 17 α -acetoxi-11 β -[4-(N,N-dimetil-amino)-fenil]19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona libre de solvato [CBD-2914] de fórmula (I) que es un antiprogéstogeno fuerte y un agente antigluco corticoide. La invención también se refiere a compuestos de fórmula (VII) y (VIII) usados como intermedios en el procedimiento.

Los nombres de los compuestos de formulas de números romanos en el esquema adjunto se proporcionan en la descripción del procedimiento de acuerdo con la invención.

10 El procedimiento de acuerdo con la invención es el siguiente:

i) se hace reaccionar 3-(etilen-dioxi)-estra-5(10), 9(11)-dien-17-ona de fórmula (X) con acetiluro de potasio formado *in situ* en tetrahidrofurano seco por medio de un procedimiento conocido,

(ii) se hace reaccionar el 3-(etilen-dioxi)-17 α -etnil-17 β -hidroxi-estra-5(10),9(11)-dieno obtenido de fórmula (IX) con cloruro de fenilsulfenilo en diclorometano en presencia de trietilamina y ácido acético.

15 (iii) se hace reaccionar en primer lugar la mezcla isomérica obtenida de 3-(etilen-dioxi)-21-(fenil-sulfmil)-19-norpregna-5-(10),9(11),17(20),20-tetraeno de fórmula (VIII) con metóxido de sodio en metanol, posteriormente con fosfito de trimetilo,

(iv) se hace reaccionar el 3-(etilen-dioxi)-17 α -hidroxi-20-metoxi-19-norpregna-5(10),9(11)-20-trieno obtenido de fórmula (VII) con ácido clorhídrico en metanol, posteriormente

20 (v) se hace reaccionar la 3-(etilen-dioxi)-17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-20-ona obtenida de fórmula (VI) con etilenglicol en diclorometano en presencia de ortoformiato de trietilo y ácido p-toluensulfónico por medio de un procedimiento conocido,

vi) se hace reaccionar el 3,3,20,20-bis(etilen-dioxi)-17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno obtenido de fórmula (V) con peróxido de hidrógeno en una mezcla de piridina y diclorometano en presencia de hexacloroacetona por medio de un procedimiento conocido,

25 vii) se aísla el 3,3,20,20-bis(etilen-dioxi)-17 α -hidroxi-5,10-epoxi-19-norpregn-9(11)-eno obtenido de fórmula (IV), que contenía aproximadamente una mezcla 1:1 de 5 α ,10 α - y 5 β -10 β -epóxidos, de la solución y se hace reaccionar con un reactivo de Grignard obtenido a partir de 4-bromo-N,N-dimetil-anilina en tetrahidrofurano en presencia de un catalizador de cloruro de cobre (I) sin separación de los isómeros por medio de un procedimiento conocido,

30 viii) se hace reaccionar el 3,3,20,20-bis(etilen-dioxi)-5 α ,17 α -dihidroxi-11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregn-9(11)-eno de obtenido de fórmula (III) con hidrogenosulfato de potasio en agua por medio de un procedimiento conocido,

35 ix) se acetila la 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-17 α -hidroxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona de fórmula (II) con anhídrido acético en presencia de ácido perclórico por medio de un procedimiento conocido, finalmente

x) se libera el compuesto libre de solvato de fórmula (I) del compuesto obtenido que contiene solvato de fórmula (I) en una mezcla 1:1 de etanol y agua a 70 °C.

40 Se ha descrito por primera vez la síntesis del compuesto de fórmula (I) en la patente de Estados Unidos 4.954.490 partiendo de 3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10),17(20)-tetraeno. En primer lugar, se sintetiza 17 α ,20 α -diol por medio de oxidación del enlace doble 17(20) con tetróxido de osmio, que se transforma en 3-metoxi-19-norpregna-2,5(10)-dien-17 α ,20 α -diol por medio de reducción de Birch. Posteriormente, se forma la estructura 4,9-dieno con tribromuro de piridinio para dar lugar a 17 α ,20 α -dihidroxi-19-norpregna-4,9-dien-3-ona, que se oxida con cloruro de oxalilo para dar lugar a 17 α -hidroxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona. Posteriormente, se sintetiza 3,3,20,20-bis(etilen-dioxi)-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-17 α -ol por medio de formación de cetal y se hace reaccionar el compuesto con ácido meta-cloroperbenzoico para dar lugar a 5 α ,10 α -epoxi-3,3,20,20-bis(etilen-dioxi)-19-norpregn-9(11)-ene-17 α -ol. El último se transforma en 3,3,20,20-bis(etilen-dioxi)-5 α -17 α -dihidroxi-11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]19-norpregn-9(11)-eno por medio de reacción de Grignard con bromuro de p-(N,N-dimetilamino)-fenil-magnesio en presencia de un catalizador de CuCl y finalmente se obtiene el compuesto de fórmula (I) por medio de acilación con una mezcla de anhídrido acético y ácido fosfórico. Esta es una síntesis de 10 etapas, cuyo rendimiento total es de 0,62%, por

50 consiguiente no es apropiada para la producción industrial del principio activo.

De acuerdo con la patente de Estados Unidos 5.929.262 se sintetiza la cadena lateral de pregnano por medio del denominado procedimiento SNAP, que se describe en la siguiente publicación: J. Am. Chem. Soc., 112, 6449-6450 (1990). El material de partida de la síntesis es 3,3-(etilen-dioxi)-norandrosta-5(10),9(11)-dien-17-ona, que en primer lugar se transforma en 17 α -hidroxi,17 β -cianhidrina. La última se hace reaccionar con cloro-(clorometil)-dimetilsilano en presencia de 4-(N,N-dimetilamino)-piridina para dar lugar a 17 β -ciano-17 α -[(clorometil)-dimetilsilil]-estra-5(10),9(11)-dieno, que se transforma en 17 α -hidroxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona por medio de adición intramolecular en presencia de di-terc-butil-bifenil litio seguido de la reacción del producto obtenido con ácido clorhídrico. Se transforma 17 α -hidroxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona sin purificación adicional en 3,3,20,20-bis(etilen-dioxi)-17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno haciendo reaccionar con etilenglicol y ortoformiato de

trimetilo en presencia de una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico. La siguiente etapa de reacción es la oxidación del doble enlace 5-(10) con peróxido de hidrógeno de 30% en presencia de hexafluoroacetona y fosfato de sodio hasta obtener epóxido. Posteriormente, se obtiene 3,3,20,20-bis(etilen-dioxi)-5 α -17 α -dihidroxi-11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]19-norpregn-9-eno por medio de reacción de Grignard con bromuro de p-(N,N-dimetilamino)-fenilmagnesio en presencia de un catalizador de CuCl y se sintetiza el compuesto de fórmula (I) por medio de acilación con anhídrido trifluoroacético y ácido acético en presencia de un catalizador de ácido p-toluensulfónico. En las primeras etapas del procedimiento de 9 etapas los reactivos aplicados son peligrosos desde el punto de vista de la protección ambiental (se usan cianuros alcalinos y litio metálico para la síntesis de cianhidrina) y la temperatura de reacción es de -70° C, lo que resulta desventajoso en la producción industrial. El rendimiento total de la síntesis es de un 13%.

La solicitud de patente WO 2004/078709 describe la siguiente modificación del procedimiento anterior: a partir de 17 α -hidroxi-19-norpregna-4,9-dieno obtenido de acuerdo con el procedimiento anteriormente mencionado, en primer lugar se sintetiza el derivado de 17 α -acetoxi haciendo reaccionar con una mezcla de ácido acético y anhídrido trifluoroacético. La siguiente etapa es la formación de cetal a partir del grupo oxo de la posición 3 con etilenglicol y ortoformiato de trietilo en presencia de ácido p-toluensulfónico para dar lugar a 3,3-(etilen-dioxi)-17 α -acetoxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-20-ona. Esta se transforma en el derivado de 5 α ,10 α -epóxido con peróxido de hidrógeno de un 30% en presencia de hexafluoroacetona e hidrogenofosfato de sodio y se obtiene 5 α -hidroxi-17 α -acetoxi-3,3-(etilen-dioxi)-11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregn-9(10)-en-20-ona por medio de reacción de Grignard usando únicamente 2 equivalentes del reactivo al contrario que en los procedimientos anteriormente mencionados. Se obtiene el producto final de fórmula (I) por medio de hidrólisis con ácido acético acuoso.

Se describe la síntesis del análogo de 13-etilo del compuesto de fórmula (I) en la siguiente publicación: Steroids 63, 50-57 (1998). El material de partida de la síntesis es levonorgestrel (17 α -etinil-17 β -hidroxi-13-etilgon-4-en-3-ona) y la secuencia de reacción es la siguiente: en primer lugar se forma 3,3-(etilen-dioxi)-cetal, a partir del cual se sintetiza 17 α -etinil-17 β -hidroxi-13-etil-gona-4,9-dien-3-ona con tribromuro de piridinio por medio del derivado $\Delta^{5(10)}$. Posteriormente, se sintetiza el derivado 17 α -nitroxi seguido de la reacción con una mezcla de ácido fórmico y dimetilformamida en presencia de acetato de mercurio para dar lugar a 17 α -formiloxi-13-etil-18,19-dinorpregna-4,9-dien-3,20-diona, que se hidroliza con hidrogenocarbonato de potasio para dar lugar a 17 α -hidroxi-13-etil-18,19-dinorpregna-4,9-dien-3,20-diona y se transforma la última en el derivado 3,3,20,20-bis(etilen-dioxi). Las etapas de reacción posteriores de la síntesis del compuesto de fórmula (I) son las mismas que anteriormente (formación de epóxido, reacción de Grignard, hidrólisis de cetal y acilación). El rendimiento de la síntesis del derivado 17 β -nitroxi y la formación de la cadena lateral es de un 29%, siendo el rendimiento total de la síntesis de un 3,5%. Otra desventaja del procedimiento es que los intermedios de la síntesis se purifican por medio de cromatografía en columna, lo que es muy costoso a escala industrial.

En la siguiente publicación: Bioorg. Med. Chem. Lett., 1997, 222-2234, se describe la síntesis del derivado de 17 α -etinilo, y a partir de éste, de 5 α ,10 α -epóxido, partiendo de 3,3-(etilen-dioxi)-19-norandrosta-5(10),9(11)dien-17-ona, que también se usa como material de partida en el procedimiento de la invención de los inventores.

Se describe un procedimiento para la síntesis de una cadena lateral de pregnano - en la serie de corticoides - en la patente de Estados Unidos 4.041.055, de acuerdo con la cual se obtiene el derivado 21-(fenilsulfinil)-pregnano a partir del derivado de 17 α -etinil-androstano con cloruro de fenilsulfenilo en presencia de trietilamina, seguido de adición de Michael para dar lugar al derivado de 20-metoxi-21-(fenilsulfinilo). El último se hace reaccionar con fosfito de trimetilo para dar lugar al derivado 17 α -hidroxi-20-cetopregnano y se obtiene el 17 α -hidroxi-20-ceto-pregnano por medio de hidrólisis ácida.

Este procedimiento también se describe en J. Org. Chem. 44, 1582 (1979), que está relacionado con la preparación de cortico esteroides a partir de 17-ceto esteroides.

Se sabe que es posible sintetizar 3-(etilen-dioxi)-17 α -etinil-17 β -hidroxi-estra-5(10),9(11)-dieno de fórmula (IX) a partir de 3-(etilen-dioxi)-estra-5(10),9(11)-dien-17-ona de fórmula (X), que es un producto industrial fácilmente disponible en grandes cantidades. La base la invención de los inventores es el descubrimiento de que se puede sintetizar el nuevo 3-(etilen-dioxi)-21-(fenilsulfinil)-19-norpregna-5-(10)9(11),17(20),20-tetraeno de fórmula (VIII) partiendo de 3-(etilen-dioxi)-17 α -etinil-17 β -hidroxi-estra-5(10),9(11)-dieno de fórmula (IX) con cloruro de fenilsulfenilo en presencia de trietilamina y ácido acético con un buen rendimiento a temperatura más elevada que la que se describe en la patente de Estados Unidos 4.041.055 (-70 °C). Se puede obtener el nuevo 3-(etilen-dioxi)-17 α -hidroxi-20-metoxi-19-norpregna-5(10),9(11)-20-trieno de fórmula (VII) a partir del compuesto de fórmula (VIII) por medio de adición de metanol seguido de la reacción de con fosfito de trimetilo. Se sintetiza el nuevo 3-(etilen-dioxi)-17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-20-ona de fórmula (VI) a partir del derivado de 20-metoxi por medio de hidrólisis con ácido clorhídrico. Se obtiene el 3,3,20,20-bis(etilen-dioxi)-17 α -hidroxi-19-norpregna5(10),9(11)-dieno de fórmula (V) a partir del compuesto de fórmula (VI) en una reacción de formación de cetal con etilen glicol en presencia de ortoformiato de trimetilo y ácido p-toluensulfónico. Se sintetiza el producto deseado de fórmula (I) a partir del compuesto de fórmula (V) en 4 etapas, pero es necesario el aislamiento de únicamente 2 intermedios. En primer lugar, se sintetiza el epóxido 5 α ,10 α de fórmula (IV), posteriormente se transforma en el derivado de 5- α -hidroxi-11-[4-(N,N-dimetilamino)-fenilo] de fórmula (III) por medio de reacción de Grignard en presencia del catalizador de CuCl.

Tras la hidrólisis ácida se obtiene la 17 α -hidroxi-11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-pregna-4,9-dien-3,20-diona de fórmula (II) y posteriormente se acila con una mezcla de anhídrido acético y ácido perclórico para dar lugar al compuesto deseado de fórmula (I), que se transforma en la forma libre de solvato.

Preferentemente, el procedimiento de acuerdo con la invención de los inventores se lleva a cabo por medio de reacción de la 3-(etilen-dioxi)-estra5(10), 9(11)-dien-17-ona de fórmula (X) con acetiluro de potasio - formado *in situ* a partir de terc-butóxido de potasio y acetileno - en tetrahidrofurano seco a una temperatura entre -5 y +5 °C, preferentemente entre 0 y -2° C. Se hace reaccionar el 3-(etilen-dioxi)-17 α -etinil-17 β -hidroxi-estra-5(10),9(11)-dieno obtenido de fórmula (IX) en una solución de diclorometano con una solución de 1,3 equivalentes de cloruro de fenilsulfenilo en cloroformo a una temperatura entre -10 y +5 °C, preferentemente entre 0 y -5 °C, en presencia de 1,3 equivalentes de trietilamina y 1,2 equivalentes de ácido acético. Se hace reaccionar el 3-(etilen-dioxi)-21-(fenil-sulfenil)-19-norpregna-5(10),9(11),17(20)-tetraeno obtenido de fórmula (VIII) en primer lugar con 0,5 equivalentes de metóxido de sodio en metanol, posteriormente con 1,1 equivalentes de fosfito de trimetilo a una temperatura entre 50 y 64 °C, preferentemente entre 62 y 64 °C. Se hidroliza el 3-(etilen-dioxi)-17 α -hidroxi-20-metoxi-19-norpregna-5(10),9(11)-20-trieno obtenido de fórmula (VII) con 0,08 equivalentes de ácido clorhídrico en metanol a una temperatura entre 20 y 25 °C. Se hace reaccionar la 3-(etilen-dioxi)-17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10)9(11)-dien-20-ona de fórmula (VI) con 10 equivalentes de etilen glicol y 6 equivalentes de ortoformiato de trimetilo en diclorometano en presencia de ácido p-toluensulfónico a una temperatura de entre 20 y 25 °C. Se hace reaccionar el 3,3,20,20-bis(etilen-dioxi)-17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno obtenido de fórmula (V) con 5 equivalentes de una solución de peróxido de hidrógeno de un 50% en una mezcla de piridina y diclorometano en presencia de 0,25 equivalentes de hexacloroacetona a una temperatura entre -10 y +10° C, preferentemente entre 0 y -2 °C. Se hace reaccionar el 3,3,20,20-bis(etilen-dioxi)-17 α -hidroxi-5,10-epoxi-19-norpregn-9(11)-eno obtenido de fórmula (IV), que contenía una mezcla 55:45 de 5 α ,10 α - y 5 β ,10 β -epóxidos, en la siguiente etapa sin separación ni purificación de los isómeros. Se hace reaccionar la mezcla de epóxidos de fórmula (IV) con 5 equivalentes de bromuro de 4-(N,N-dimetilamino)-fenil magnesio - obtenido a partir de 4-bromo-N,N-dimetil-anilina y magnesio - en tetrahidrofurano en presencia de un catalizador de CuCl a una temperatura entre 15 y 20 °C. Se hace reaccionar el 3,3,20,20-bis(etilen-dioxi)-5 α -17 α -dihidroxi-11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregn-9(11)-eno de fórmula (III) con 2,5 equivalentes de hidrogenosulfato de potasio en agua a una temperatura entre 0 y 5°C, posteriormente se extrae la mezcla de reacción con diclorometano. Se usa directamente la solución obtenida de 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-17 α -hidroxi-19-norpregn-4,9-dien-3,20-diona de fórmula (II) en diclorometano, en la etapa final de síntesis, en la acilación del grupo 17-hidroxi. Se hace reaccionar la solución del compuesto (II) con 10 equivalentes de anhídrido acético en presencia de 1,5 equivalentes de ácido perclórico de un 70% a una temperatura entre -10 y -40 °C, preferentemente entre -25 y -30 °C durante 1 h. Se recrystaliza la 17 α -acetoxi-11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona bruta obtenida de fórmula (I) a partir de isopropanol, posteriormente se libera el compuesto libre de solvato a partir del compuesto que contiene solvato de fórmula (I) en una mezcla 1:1 de etanol y agua.

La ventajas de la invención de los inventores son las siguientes:

- 1) Se puede llevar a cabo a escala industrial usando material de partida comercialmente disponible.
- 2) Es un procedimiento de 9 etapas, pero únicamente es necesario el asilamiento de 7 intermedios.
- 3) Se aplica un nuevo procedimiento en la serie de los no esteroides usando cloruro de fenilsulfenilo en la síntesis de la cadena lateral. Desde el punto de vista de aplicabilidad industrial la ventaja de esto es que la reacción se lleva a cabo por medio de nuevos intermedios de fórmulas (VIII) y (VII) a una temperatura entre 0 y -5° C, en lugar a -70 °C usada en la síntesis de los compuestos análogos de acuerdo con la bibliografía.
- 4) No es necesario separar la mezcla isomérica de 5 α , 10 α - y 5 β ,10 β -epóxidos del compuesto de fórmula (IV) ya que los sub-productos formados durante la síntesis se pueden separar fácilmente en la siguiente etapa.
- 5) Se obtiene el producto libre de solvato en un disolvente menos peligroso, una mezcla 1:1 de etanol y agua a 70 °C, que el éter dietílico inflamable, explosivo y no aplicable industrialmente - cuyo uso se describe en la bibliografía.

La Fig. 1 muestra la fórmula (I).
 La Fig. 2 muestra la fórmula (II).
 La Fig. 3 muestra la fórmula (III).
 La Fig. 4 muestra la fórmula (IV).
 La Fig. 5 muestra la fórmula (V).
 La Fig. 6 muestra la fórmula (VI).
 La Fig. 7 muestra la fórmula (VII).
 La Fig. 8 muestra la fórmula (VIII).
 La Fig. 9 muestra la fórmula (IX).
 La Fig. 10 muestra la fórmula (X).

El procedimiento de acuerdo con la invención de los inventores se ilustra por medio de los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1**3-(etilen-dioxi)-17 α -etinil-17 β -hidroxi-estra-5(10),9(11)-dieno (IX)**

Se disolvió terc-butóxido de potasio (60 g) bajo nitrógeno e tetrahidrofurano (1500 ml) y se borboteó acetileno en la solución a 20 °C durante 30 minutos, posteriormente se enfrió la solución hasta 0 (-2) °C y se continuó el borboteo de acetileno durante otros 30 minutos. A continuación, se añadió el compuesto de fórmula (X) (119,4 g, 0,38 mol) al tiempo que se continuó el borboteo de acetileno. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h y se borboteó nitrógeno a través de la mezcla con el fin de retirar el exceso de acetileno. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (750 ml) y se agitó la reacción durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con tetrahidrofurano (300 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución saturada de cloruro de amonio (150 ml), se concentró hasta un volumen de 600 ml y se vertió en agua-hielo (4 l). Se agitó la mezcla obtenida durante 30 minutos, se filtró el producto cristalino y se secó a 40 °C para dar 122,8 g (95 %) del compuesto. La pureza del producto fue como mínimo de un 95% (de acuerdo con HPLC).

Ejemplo 2**3-(etilen-dioxi)-21-(fenil-sulfinil)-19-norpregna-5(10),9(11),17(20),20-tetraeno (VIII)**

Se añadió, gota a gota, una solución de cloruro de fenilsulfenilo (67,9 g, 0,47 mol) en cloroformo (170 ml) a una suspensión de compuesto de fórmula (IV) (122,5 g, 0,36 mol), trietilamina (151 ml) y ácido acético (24,6 ml) en diclorometano (2200 ml), al tiempo que se mantenía la temperatura entre 0 y -5 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos, posteriormente se añadió agua (250 ml) y metanol (100 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con ácido clorhídrico 1N y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta un volumen de 185 ml. Se añadió éter diisopropílico (120 ml) al residuo y se enfrió la mezcla hasta 5 °C. Se filtraron los cristales precipitados y se secaron por debajo de 60 °C para dar 144 g (88%) del compuesto del título. La pureza del producto fue como mínimo de un 95% (de acuerdo con HPLC).
Punto de fusión: 176-180 °C.

Ejemplo 3**3-(etilen-dioxi)-17 α -hidroxi-20-metoxi-19-norpregna-5(10),9(11),20-trieno (VII)**

Se añadió el compuesto de fórmula (VIII) (144 g, 0,321 mol) a una solución de metóxido de sodio (8,67 g, 0,16 mol) en metanol (4320 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 62-64 °C durante 3 h, posteriormente se añadió fosfito de trimetilo (42 ml, 0,35 mol) y se continuó la agitación a 62-64 °C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 20 °C y se vertió en una solución de cloruro de sodio (288 g) en agua (14 l). Se filtró el producto cristalino precipitado, se lavó con agua y se secó a 40 °C para dar 80,2 g (67%) del compuesto del título. La pureza del producto final fue como mínimo de un 95% (de acuerdo con HPLC).
Punto de fusión: 128-132 °C.

Ejemplo 4**3-(etilen-dioxi)-17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-20-ona (VI)**

Se agitó una suspensión del compuesto de fórmula (VII) (80 g, 0,27 mol) en una mezcla de ácido clorhídrico 1N (18 ml) y metanol (800 ml) a 20-25 °C durante 40 minutos, posteriormente se añadió agua de 10 °C (800 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se filtró el producto cristalino precipitado, se lavó con agua y se secó a 60 °C para dar 73 g (95%) del compuesto del título. La pureza del producto fue de un 98% (de acuerdo con HPLC).
Punto de fusión: 140-140 °C.

Ejemplo 5**3,3,20,20-bis(etilen-dioxi)-17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dien (V)**

Se añadieron etilenglicol (126 ml, 2,26 mol), ortoformiato de trimetilo (132 ml, 1,21 mol) y ácido p-toluensulfónico (4,85 g) a una solución del compuesto de fórmula (VI) (73 g, 0,2 mol) en diclorometano (580 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 20-25 °C durante 2 h, posteriormente se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (380 ml) y se continuó la agitación durante 30 min. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua (400 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta un volumen de 175 ml. Se añadió metanol (230 ml) que contenía un 0,5% de piridina y se concentró la solución hasta un volumen de 175 ml con el fin de retirar el diclorometano. Se enfrió la suspensión cristalina obtenida hasta 0-2 °C, se agitó durante 2 h, se filtró el producto precipitado y se secó a 50 °C para dar 71,5 g (87%) del compuesto del título. La pureza del producto fue de un 98% (de acuerdo con HPLC).
Punto de fusión: 172-174 °C.

Ejemplo 6**3,3,20,20-bis(etilen-dioxi)-17 α -hidroxi-5,10-epoxi-19-norpregn-9(11)-eno (IV)**

Bajo nitrógeno, se añadieron hexacloroacetona (6,5 ml, 0,043 mol) y una solución de un 50% de peróxido de hidrógeno (51,5 ml, 0,9 mol) a 0-(-2) °C a una solución del compuesto de fórmula (V) (71 g, 0,176 mol) en diclorometano (360 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 0-2 °C durante 3 h. Posteriormente se añadieron diclorometano (1800 ml) y hielo-agua (1440 ml) que contenía tiosulfato de sodio (160 g) y se agitó la mezcla a 0-10 °C durante 30 minutos. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua (300 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar lugar a 83 g de producto, que era una mezcla 55:45 de 5 α , 10 α - y 5 β , 10 β -epóxidos. La mezcla bruta de epóxidos obtenida se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 7**3,3,20,20-bis(etilen-dioxi)-5 α ,17 α -dihidroxi-11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregn-9(11)-eno (III)**

Se agitó una mezcla de limaduras de magnesio (23,3 g, 0,97 mol) y 1,2-dibromoetano (0,35 ml) en tetrahidrofurano (44 ml) a 40-50 °C durante 5 minutos, posteriormente se enfrió la reacción a 15 °C y se añadió una solución de 4-bromo-N,N-dimetilanilina (176 , 0,88 mol) en tetrahidrofurano (1050 ml) a una velocidad tal para mantener la temperatura por debajo de 15 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 16-18 °C durante 2 h para obtener la solución del reactivo de Grignard.

Se disolvió la mezcla de epóxidos (74 g, 0,176 mol) - obtenida en la etapa previa - en diclorometano (300 ml) y se añadió cloruro de cobre (I) (4 g). Se agitó la mezcla de reacción a 20-25 °C durante 15 minutos, posteriormente se enfrió hasta 15 °C y se añadió la solución del reactivo de Grignard durante un período de 45 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a 20-25 °C durante 2 horas, posteriormente se vertió en agua (1400 ml) que contenía cloruro de amonio (170 g). Se separó la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2x200 ml), se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (5x500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (200 ml) a temperatura de reflujo, se enfrió la solución hasta -5 °C y se mantuvo la suspensión cristalina obtenida a esta temperatura durante 5 h. Se filtró el producto precipitado y se secó a 60 °C para dar 41,7 g (46%) del compuesto del título. La pureza del producto fue como mínimo de un 95% (de acuerdo con HPLC).

Punto de fusión: 228-232 °C

Ejemplo 8**11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-17 α -hidroxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (II)**

Se añadió el compuesto de fórmula (III) (41,7 g, 0,077 mol) a una solución de hidrogenosulfato de potasio (27,5 , 0,2 mol) en agua (230 ml) a +5 °C y se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 4 h. Posteriormente, se añadieron diclorometano (230 ml) y una solución de hidróxido de potasio (4,3 g) en agua (40 ml), se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio. Se añadió gel de sílice (7,5 g) y se agitó la solución de diclorometano a 20-25 °C durante 30 minutos, posteriormente se filtró. Se concentró el filtrado hasta un volumen de 100 ml y se usó la solución obtenida de este modo - que contenía 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-17 α -hidroxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona en la siguiente etapa.

Ejemplo 9**17 α -acetoxi-11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (I)**

Se enfrió anhídrido acético (73 m, 0,77 mol) hasta -10 °C y se añadió ácido perclórico de un 70% (10,8 ml, 0,124 mol). Se enfrió la solución obtenida de este modo hasta -30 °C y se añadió la solución del compuesto de fórmula (II) - obtenida en la etapa previa - en diclorometano (100 ml) a una velocidad tal para mantener la temperatura entre -20 y -30 °C, posteriormente se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 1 h. Se diluyó la mezcla con diclorometano de 0 °C (300 ml) y se vertió en agua (400 ml) que contenía acetato de sodio (10,25 g, 0,125 mol). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua (3x100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se cristalizó el material de jarabe amarillo obtenido a partir de isopropanol (150 ml) para dar lugar a 27 g del compuesto del título en forma de solvato, que contenía un 5-10% de disolvente. Se disolvió este material en etanol (230 ml) a 60 °C, posteriormente se calentó hasta 70 °C y se añadió agua sometida a intercambio iónico (260 ml). Se borboteó nitrógeno a través de la solución obtenida de este modo, que se mantuvo a 70 °C durante 14 h. El producto cristalino libre de solvato precipitó gradualmente a partir de la solución. Se filtraron los cristales a 70 °C, se lavaron con agua de 70 °C y se secaron a 40 °C para dar 24 g (66%) del compuesto del título. La pureza del producto fue de un 99% (de acuerdo con HPLC).

Punto de fusión: 184-186 °C.

Ejemplo 10**3-(etilen-dioxi)-17 α -etinil-17 β -hidroxi-estra-5(10),9(11)-dieno (IX)**

Se disolvió, bajo nitrógeno, terc-butóxido de potasio (22,6 kg) en tetrahidrofurano seco (565 l) y se borboteó acetileno en la solución a 20 °C durante 30 minutos, posteriormente se enfrió la solución hasta 0-(-2) °C y se continuó el borboteo de acetileno durante otros 30 minutos. Se añadió el compuesto de fórmula (X) (45 kg, 143 mol) al tiempo que se continuó el borboteo de acetileno. Se agitó la mezcla durante 1 h y se borboteó nitrógeno a través de la mezcla con el fin de retirar el exceso de acetileno. Se añadió una solución de cloruro de amonio saturado (280 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 20 minutos. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase de agua con tetrahidrofurano (110 l). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución de cloruro de amonio saturada (55 l), se concentró hasta un volumen de 220 l y se vertió en hielo-agua (1500 l). Se agitó la mezcla obtenida durante 30 minutos, se filtró el producto cristalino precipitado y se secó a 40 °C para dar 47,4 kg (97,2%) del compuesto del título. La pureza del producto fue como mínimo de un 95% (de acuerdo con HPLC).

Ejemplo 11**3-(etilen-dioxi)-21-(fenil-sulfinil)-19-norpregna-5(10),9(11),17(20),20-tetraeno (VIII)**

Se añadió, gota a gota, una solución de cloruro de fenilsulfenilo (22,1 kg, 153 mol) en cloroformo (55 l) a una suspensión del compuesto de fórmula (IX) (40 kg, 117 mol), trietilamina (49 l) y ácido acético (8 l) en diclorometano (720 l), al tiempo que se mantenía la temperatura entre 0 y -5 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos, posteriormente se añadió agua (80 l) y metanol (32 l). Se separó la fase orgánica, se lavó con ácido clorhídrico 1N y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta un volumen de 28 l. Se añadió éter diisopropílico (40 l) al residuo y se enfrió la mezcla hasta 5 °C. Se filtraron los cristales precipitados y se secaron por debajo de 60 °C para dar 45,8 kg (87,3%) del compuesto del título. La pureza del producto fue como mínimo de un 95% (de acuerdo con HPLC).

Punto de fusión: 176-180 °C.

Ejemplo 12**3-(etilen-dioxi)-17 α -hidroxi-20-metoxi-19-norpregna-5(10),9(11),20-trieno (VII)**

Se añadió el compuesto de fórmula (VIII) (20 kg, 44,6 mol) a una solución de metóxido de sodio (1,2 kg, 22,2 mol) en metanol (600 l). Se agitó la mezcla de reacción a 62-64 °C durante 3 h, posteriormente se añadió fosfito de trimetilo (5,8 l, 48,6 mol) y se continuó la agitación a 62-64 °C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción a 20 °C y se vertió en una solución de cloruro de sodio (40 kg) en agua (1940 l). Se filtró el producto cristalino precipitado, se lavó con agua y se secó a 40 °C para dar 12,5 kg (75,3%) del compuesto del título. La pureza del producto fue como mínimo de un 95% (de acuerdo con HPLC).

Punto de fusión: 128-132 °C.

Ejemplo 13**3-(etilen-dioxi)-17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-20-ona (VI)**

Se agitó una suspensión del compuesto de fórmula (VII) (56 kg, 150 mol) en una mezcla de ácido clorhídrico 1N (12,6 l) y metanol (560 l) a 20-25 °C durante 40 minutos, posteriormente se añadió agua de 10 °C (560 l) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se filtró el producto cristalino precipitado, se lavó con agua y se secó a 60 °C para dar lugar a 51,1 (95%) del compuesto del título. La pureza del producto fue de un 98% (de acuerdo con HPLC).

Punto de fusión: 140-140 °C.

Ejemplo 14**3,3,20,20-bis(etilen-dioxi)-17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno (V)**

Se añadieron etilenglicol (85 l, 1527 mol), ortoformiato de trimetilo (89 l, 818 mol) y ácido p-toluensulfónico (3,28 kg) a una solución del compuesto de fórmula (VI) (49,3 kg, 137 mol) en diclorometano (390 l). Se agitó la mezcla de reacción a 20-25 °C durante 2 h, posteriormente se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (260 l) y se continuó la agitación durante 30 min. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua (270 l), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta un volumen de 118 l. Se añadió metanol (150 l) que contenía un 0,5% de piridina y posteriormente se evaporó con el fin de retirar el diclorometano. Se enfrió la suspensión cristalina obtenida hasta 0-(-2) °C, se agitó durante 2 h, se filtró el producto precipitado y se secó a 50 °C para dar 48,33 kg (87%) del compuesto del título. La pureza del producto fue de un 98% (de acuerdo con HPLC).

Punto de fusión: 172-174 °C.

Ejemplo 15**3,3,20,20-bis(etilen-dioxi)-17 α -hidroxi-5,10-epoxi-19-norpregn-9(11)-eno (IV)**

Se añadieron hexacloroacetona (1,8 l, 12 mol) y una solución de peróxido de hidrógeno de un 50% (14,5 l, 253 mol) a 0-(-2) °C bajo nitrógeno a una solución del compuesto de fórmula (V) (20 kg, 49,7 mol) en diclorometano (100 l) y piridina (0,5 l), y se agitó la mezcla de reacción a 0-2 °C durante 3 h. Posteriormente, se añadieron diclorometano (500 l) y hielo-agua (400 l) que contenía tiosulfato de sodio (50 kg) y se agitó la mezcla de reacción a 0-10 °C durante 30 minutos. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua (85 l), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar 23,3 kg de producto, que era una mezcla de 55:45 de 5 α , 10 α - y 5 β -10 β -epóxidos. Se usó la mezcla bruta obtenida de epóxidos en la siguiente etapa sin purificación posterior.

Ejemplo 16**3,3,20,20-bis(etilen-dioxi)-5 α 17 α -dihidroxi-11 β [4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregn-9(11)-eno (III)**

Se agitó una mezcla de limaduras de magnesio (6,55 kg, 272 mol) y 1,2-dibromoetano (0,1 l) en tetrahidrofurano (13 l) a 40-50 °C durante 5 minutos, posteriormente se enfrió la mezcla de reacción a 15 °C y se añadió una solución de 4-bromo-N,N-dimetilanilina (49,5 kg, 247 mol) en tetrahidrofurano (300 l) a una velocidad tal para mantener la temperatura por debajo de 15 °C. Posteriormente, se agitó la mezcla de reacción a 16-18 °C durante 2 h para obtener la solución del reactivo de Grignard.

Se disolvió la mezcla de epóxidos (20,8 kg, 49,7 mol) - obtenida en la etapa previa - en diclorometano (85 l) y se añadió cloruro de cobre (I) (1,12 kg). Se agitó la mezcla de reacción a 20-25 °C durante 15 minutos, posteriormente se enfrió hasta 15 °C y se añadió la solución del reactivo de Grignard durante un período de 45 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a 20-25 °C durante 2 h, posteriormente se vertió en agua (400 l) que contenía cloruro de amonio (48 kg). Se separó la fase orgánica, se extrajo la fase de agua con diclorometano (2x60 l), se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (5x140 l), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (60 l) a temperatura de reflujo, se enfrió la solución a -5 °C y se mantuvo la suspensión cristalina obtenida a esta temperatura durante 5 h. Se filtró el producto precipitado y se secó a 60 °C para dar 12,6 kg (47%) del compuesto del título. La pureza del producto fue como mínimo de un 95% (de acuerdo con HPLC). Punto de fusión: 228-232 °C.

Ejemplo 17**11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]17 α -hidroxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (II)**

Se añadió el compuesto de fórmula (III) (11,7 kg, 21,7 mol) a una solución de hidrogenosulfato de potasio (7,12 kg, 51,8 mol) en agua (60 l) a +5 °C y se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 4 h. Posteriormente, se añadieron diclorometano (60 l) y una solución de hidróxido de potasio (1,11 kg) en agua (10 l), se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio. Se añadió gel de sílice (2 kg) y se agitó la solución de diclorometano a 20-25 °C durante 30 min y posteriormente se filtró. Se concentró el filtrado hasta un volumen de 26 l y se usó la solución obtenida de este modo en la siguiente etapa.

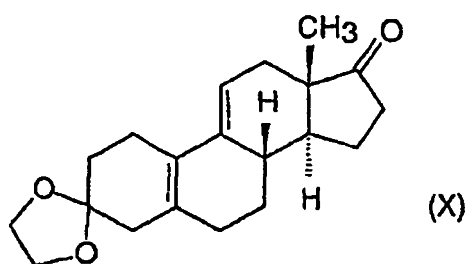
Ejemplo 18**17 α -acetoxi-11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (I)**

Se enfrió anhídrido acético (18,9 l, 199 mol) hasta -10 °C y se añadió ácido perclórico de un 70% (2,8 l, 32,1 mol). Se enfrió la solución obtenida de este modo hasta -30 °C y se añadió la solución del compuesto de fórmula (II) - obtenida en la etapa anterior - en diclorometano (26 l) a una velocidad tal para mantener la temperatura entre -20 y -30 °C, posteriormente se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 1 h. Se diluyó la mezcla con diclorometano de 0 °C (80 l) y se vertió en agua (100 l) que contenía acetato de sodio (2,65 kg, 32,4 mol). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua (3x25 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se cristalizó el material de jarabe amarillo obtenido a partir de isopropanol (40 l) para dar lugar a 7 kg del compuesto del título en forma de solvato, que contenía un 5-10% de disolvente. Se disolvió este material en etanol (60 l) a 60 °C, posteriormente se calentó hasta 70 °C y se añadió agua sometida a intercambio iónico (67 l). Se borboteó nitrógeno a través de la solución obtenida de este modo, que se mantuvo a 70 °C durante 14 h. El producto cristalino libre de solvato precipitó gradualmente a partir de la solución. Se filtraron los cristales a 70 °C, se lavaron con agua de 70 °C y se secaron a 40 °C para dar 6,6 kg (64%) del compuesto del título. La pureza del producto fue de un 99% (de acuerdo con HPLC). Punto de fusión: 184-186 °C.

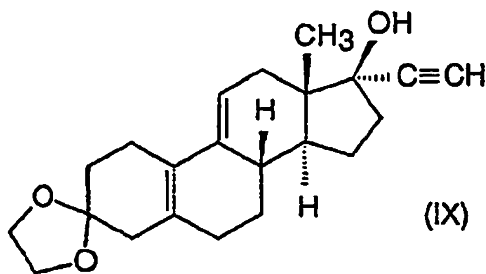
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento industrial para la síntesis de 17 α -acetoxi-11 β -[4-(N,N-dimetil-amino)-fenil]-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona libre de solvato de fórmula (I) por medio de formación de cetal a partir de 3-(etilen-dioxi)-17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-20-ona de fórmula (VI), formación de epóxido en la posición 5,10 del 3,3,20,20-bis(etilen-dioxi)17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno obtenido de fórmula (V), reacción del 3,3,20,20-bis(etilen-dioxi)-17 α -hidroxi-5,10-epoxi-19-norpregna-9(11)-eno obtenido de fórmula (IV) con el reactivo de Grignard obtenido a partir de bromo-N,N-dimetil-anilina, desprotección de 3,3,20,20-bis(etilen-dioxi)-5 α -17 α -dihidroxi-11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregna-9(11)-eno formado de este modo de fórmula (III), acetilación de 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-17 α -hidroxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona obtenido de fórmula (II) y finalmente liberación de la forma libre de solvato del producto deseado, **caracterizado por**

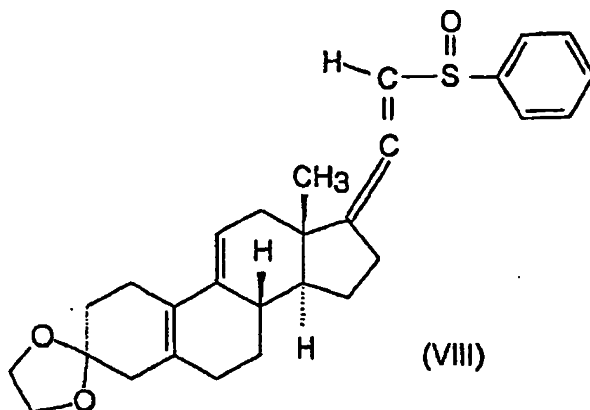
i) hacer reaccionar 3-(etilen-dioxi)-estra-5(10),9(11)-dien-17-ona de fórmula (X) con acetiluro de potasio formado *in situ* en tetrahidrofurano seco,



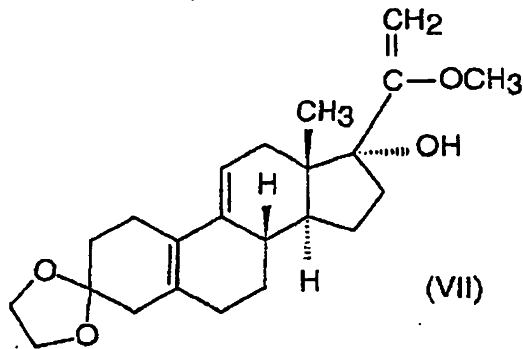
ii) hacer reaccionar el 3-(etilen-dioxi)-17 α -etnil-17 β -hidroxi-estra-5(10),9(11)-dieno obtenido de fórmula (IX) con cloruro de fenilsulfenilo en diclorometano en presencia de trietilamina y ácido acético,



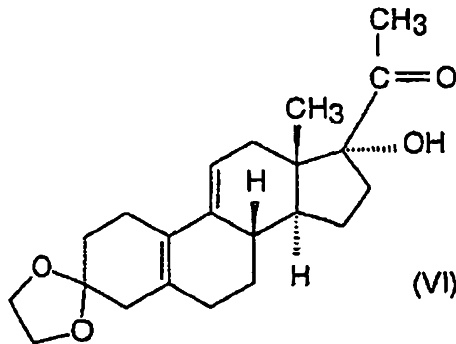
iii) hacer reaccionar la mezcla isomérica de 3-(etilen-dioxi)-21-(fenil-sulfinil)-19-norpregna-5(10),9(11),17(20),20-tetraeno de fórmula (VIII) en primer lugar con metóxido de sodio en metanol, posteriormente con fosfito de trimetilo,



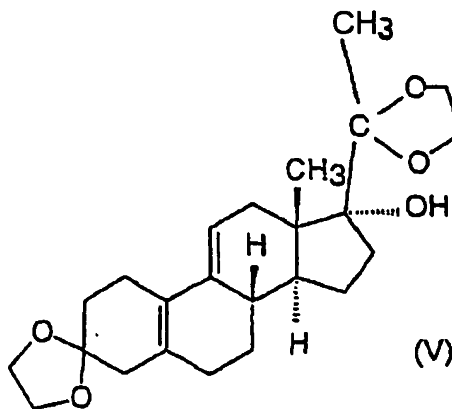
iv) hacer reaccionar el 3-(etilen-dioxi)-17 α -hidroxi-20-metoxi-19-norpregna-5(10),9(11),20-trieno obtenido de fórmula (VII) con ácido clorhídrico en metanol, posteriormente



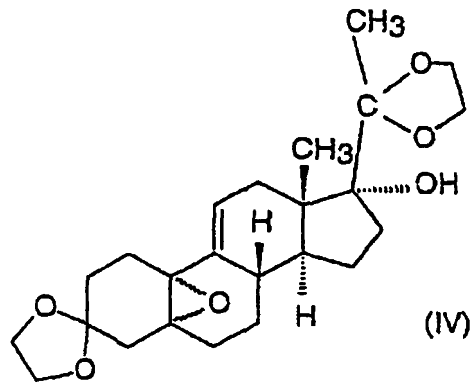
v) hacer reaccionar la 3-(etilen-dioxi)-17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-20-ona obtenida de fórmula (VI) con etilen glicol en diclorometano en presencia de ortoformiato de trimetilo y ácido p-toluensulfónico,



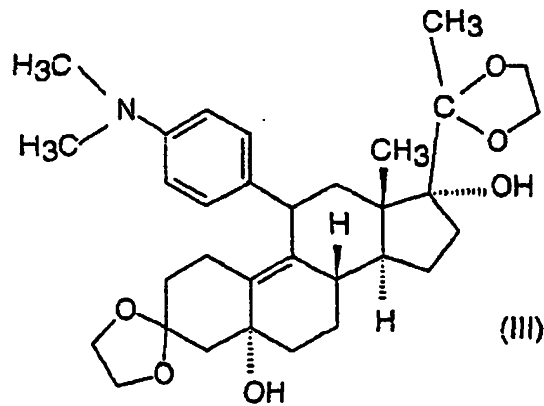
5 vi) hacer reaccionar el 3,3,20,20-bis(etilen-dioxi)-17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno obtenido de fórmula (V) con peróxido de hidrógeno en una mezcla de piridina y diclorometano en presencia de hexacloroacetona,



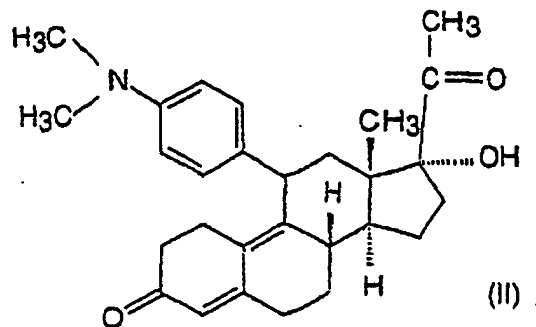
10 vii) hacer reaccionar el 3,3,20,20-bis(etilen-dioxi)-17 α -hidroxi-5,10-epoxi-19-norpregn-9(11)-eno obtenido de fórmula (IV), que contiene aproximadamente una mezcla 1:1 de 5 α , 10 α y 5 β , 10 β -epóxidos, sin separación de los isómeros, con un reactivo de Grignard obtenido a partir de 4-bromo-N,N-dimetil-anilina en tetrahidrofurano en presencia de un catalizador de cloruro de cobre (I),



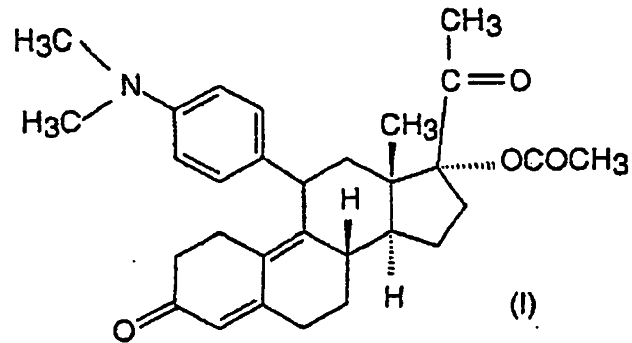
viii) hacer reaccionar el 3,3,20,20-bis(etilen-dioxi)-5 α ,17 α -dihidroxi-11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregn-9(11)-eno obtenido de fórmula (III) con hidrogenosulfato de potasio en agua,



5 ix) acetilación de 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]17 α -hidroxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona obtenida de fórmula (II) con anhídrido acético en presencia de ácido perclórico, finalmente



x) liberación del compuesto libre de solvato de fórmula (I) a partir del compuesto obtenido que contiene solvato de fórmula (II) en una mezcla 1:1 de etanol y agua a 70 °C.



2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por** usar una solución de cloroformo de cloruro de fenilsulfenilo en la etapa ii).
- 5 3. El procedimiento de la reivindicación 1, **caracterizado por** llevar a cabo la reacción con cloruro de fenilsulfenilo a 0-5 °C en la etapa ii).
4. El procedimiento de la reivindicación 1, **caracterizado por** llevar a cabo la reacción con cloruro de fenilsulfenilo en presencia de 1,2 equivalentes de ácido acético en la etapa ii).
5. El procedimiento de la reivindicación 1, **caracterizado por** llevar a cabo la reacción con metóxido de sodio y fosfito de trimetilo a 62-64 °C en la etapa iii).
- 10 6. 3-(etilen-dioxi)-17 α -hidroxi-20-metoxi-19-norpregna-5(10),9(11),20-trieno de fórmula (VII).
7. 3-(etilen-dioxi)-21(fenil-sulfinil)-19-norpregna-5(10),9(11),17(20)-20-tetraeno de fórmula (VIII).

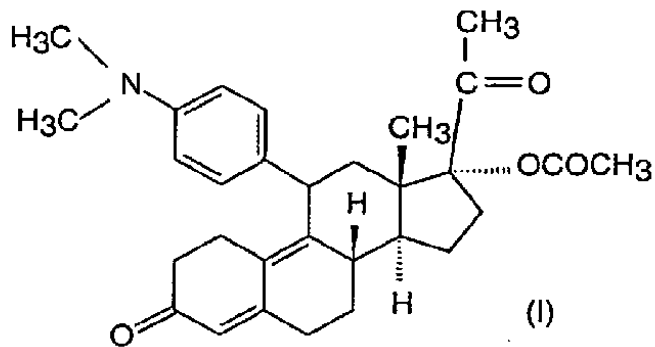


Fig. 1

Fig. 2

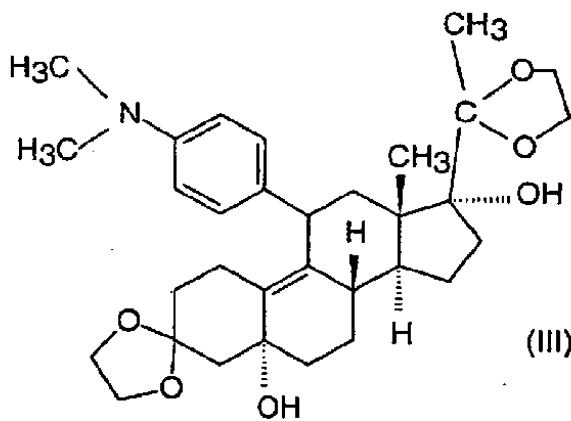
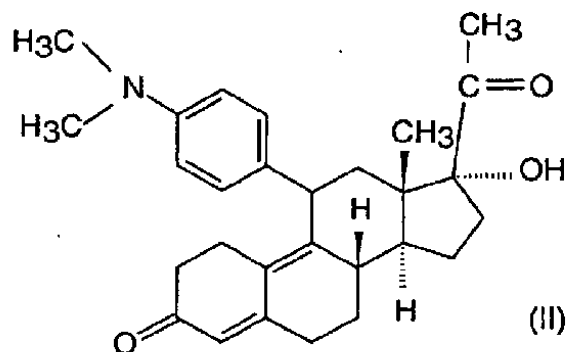


Fig. 3

(III)

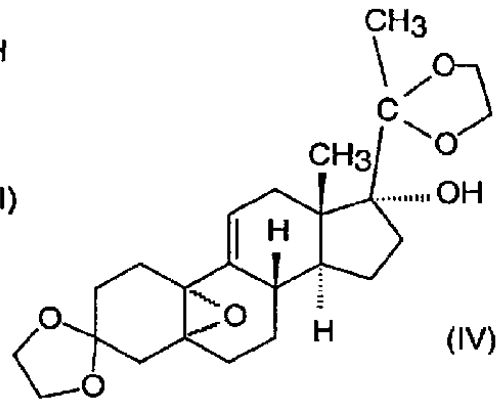


Fig. 4

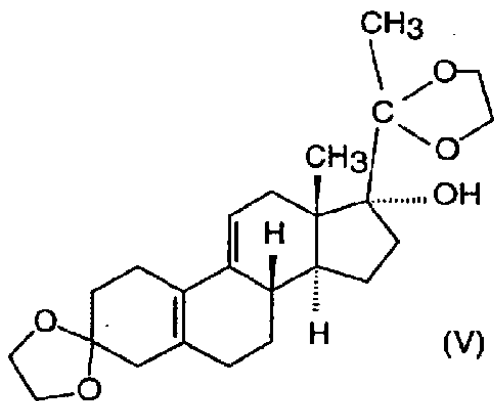


Fig. 5

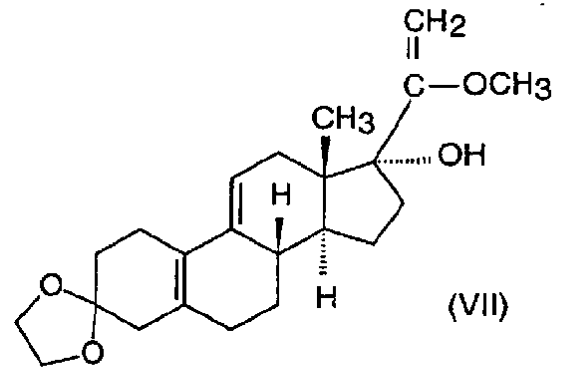
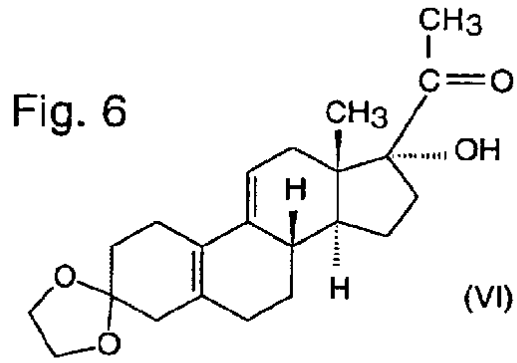


Fig. 7

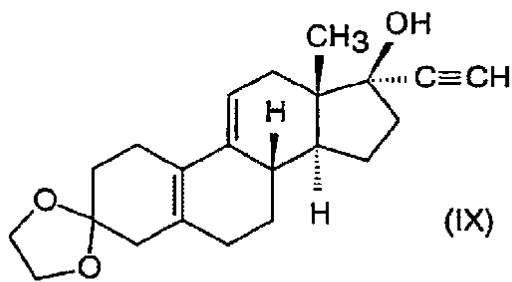


Fig. 9

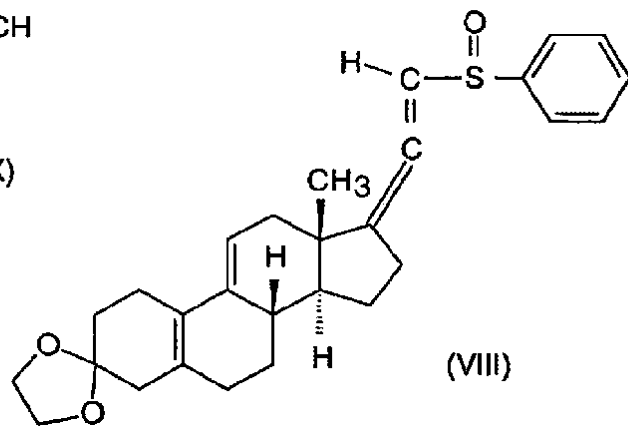


Fig. 8

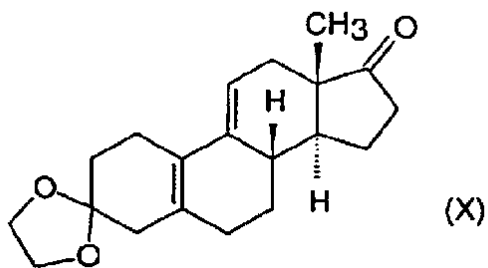


Fig. 10