

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 479 943**

51 Int. Cl.:

C07J 41/00 (2006.01)

C07J 21/00 (2006.01)

C07J 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2004 E 04703805 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 1602662**

54 Título: **Procedimiento de obtención de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona.**

30 Prioridad:

22.01.2003 ES 200300162

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

25.07.2014

73 Titular/es:

**CRYSTAL PHARMA S.A.U (100.0%)
Parque Tecnológico de Boecillo Parcela 105 A
47151 Boecillo, Valladolid, ES**

72 Inventor/es:

**SILVA GUIASOLA, LUIS OCTAVIO;
GUTIÉRREZ FUENTES, LUIS GERARDO y
ROSON NINO, CARLOS**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 479 943 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

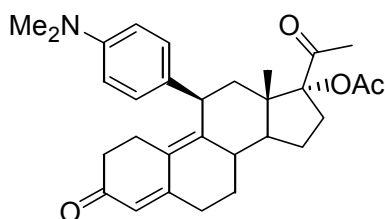
Procedimiento de obtención de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona.

Campo de la invención

5 La invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona a partir de su isopropanol hemisolvato.

Antecedentes de la invención

El compuesto 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona, en adelante VA-2914, de fórmula



10 es un esteroide conocido con actividad anti-progestacional y anti-glucocorticoide, útil en indicaciones ginecológicas terapéuticas (fibromas uterinos, endometriosis) y anticonceptivas y para el tratamiento del síndrome de Cushing y del glaucoma. Dicho compuesto, así como un procedimiento para su obtención, se describen en la patente norteamericana US 4.954.490.

15 Una síntesis alternativa de VA-2914 se describe en la patente norteamericana US 5.929.262. El producto final obtenido mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 de dicha patente norteamericana US 5.929.262 se describe como un producto en forma de cristales amarillos con un punto de fusión entre 183 °C y 185 °C. La existencia de dicho color amarillo indica de la presencia de impurezas, principalmente compuestos fenólicos.

20 Ahora se ha encontrado que el isopropanol hemisolvato de VA-2914, que puede ser obtenido con una elevada pureza, es un intermedio útil en la preparación de VA-2914. La recristalización de un disolvente apropiado para dicho isopropanol hemisolvato, tal como etanol/agua o éter etílico, da una VA-2914 de color blanco, que indica el elevado grado de pureza obtenido.

Por tanto, un aspecto de la presente invención se relaciona con un procedimiento para la purificación de VA-2914 que comprende la obtención del isopropanol hemisolvato de VA-2914 y su conversión en VA-2914.

25 El isopropanol hemisolvato de VA-2914 ha sido identificado y caracterizado por su espectro de infrarrojos (IR), su exotermia por calorimetría diferencial de barrido (DSC) y su difractograma de rayos X (DRX). El contenido en isopropanol (5,9% aproximadamente) en dicho isopropanol hemisolvato de VA-2914 ha sido determinado mediante cromatografía de gases y analizado mediante la técnica del estándar interno.

El isopropanol hemisolvato de VA-2914 se puede obtener a partir de VA-2914 e isopropanol.

30 El isopropanol hemisolvato de VA-2914 se puede usar en la obtención de VA-2914 o en la purificación de VA-2914 crudo. El compuesto VA-2914 crudo puede obtenerse por métodos conocidos en el estado de la técnica. No obstante, en una realización particular, el compuesto VA-2914 crudo se obtiene a partir del compuesto 3,3-(1,2-etanodioxo)-5 α -hidroxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-17 α -acetoxi-19-norpregna-9-en-20-ona [carbinol acetato], que constituye un aspecto adicional de esta invención.

Breve descripción de las figuras

35 La Figura 1 es una gráfica que muestra el espectro de absorbancia de infrarrojos (IR) de la forma cristalina isopropanol hemisolvato de VA-2914 realizado en pastilla de bromuro potásico, en un espectrofotómetro de IR con transformada de Fourier (FT-IR) Perkin Elmer 1600. En el eje de ordenadas se representa la transmitancia y en el eje de abscisas el número de ondas (cm⁻¹).

40 La Figura 2 es una gráfica que muestra la exotermia por calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina isopropanol hemisolvato de VA-2914. En el eje de ordenadas se representa la energía absorbida o transmitida por unidad de tiempo (mW) y en el eje de abscisas la temperatura (°C) y el tiempo (minutos).

45 La Figura 3 es una gráfica que muestra el espectro de difracción de polvo de Rayos X (DRX) de la forma cristalina isopropanol hemisolvato de VA-2914 obtenida con una fuente de radiación con una longitud de onda α_1 de 1,54060 Angstroms (Å), una longitud de onda α_2 de 1,54439 Å, una relación de intensidad α_1/α_2 de 0,5, 40 kV de tensión y 30 mA de intensidad de corriente, en un equipo Debye-Scherrer INEL CPS-120. En el eje de ordenadas se representan

los impulsos y en el eje de abscisas el ángulo 2θ .

La Figura 4 es una gráfica que muestra el espectro de absorbancia de infrarrojos (IR) de la forma cristalina de VA-2914 obtenida por recristalización en éter etílico o en etanol/agua [documento US 5.929.262], realizado en pastilla de bromuro potásico, en un espectrofotómetro de IR con transformada de Fourier (FT-IR) Perkin Elmer 1600. En el eje de ordenadas se representa la transmitancia y en el de abscisas el número de ondas (cm^{-1}).

La Figura 5 es una gráfica que muestra la exotermia por calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina de VA-2914 obtenida por recristalización en éter etílico o en etanol/agua [documento US 5.929.262]. En el eje de ordenadas se representa la energía absorbida o transmitida por unidad de tiempo (mW) y en el eje de abscisas la temperatura ($^{\circ}\text{C}$) y el tiempo (minutos).

La Figura 6 es una gráfica que muestra el espectro de difracción de polvo de Rayos X (DRX) de la forma cristalina de VA-2914 obtenida por recristalización en éter etílico o en etanol/agua [documento US 5.929.262], obtenido con una fuente de radiación con una longitud de onda α_1 de 1,54060 angstroms (Å), una longitud de onda α_2 de 1,54439 Å, una relación de intensidad α_1/α_2 de 0,5, 40 kV de tensión y 30 mA de intensidad de corriente, en un equipo Debye-Scherrer INEL CPS-120. En el eje de ordenadas se representan los impulsos y en el eje de abscisas el ángulo 2θ .

La Figura 7 es una gráfica que muestra la exotermia por calorimetría diferencial de barrido (DSC) de (i) la forma cristalina de VA-2914 obtenida por recristalización en éter etílico o en etanol/agua [documento US 5.929.262] y (ii) la forma cristalina isopropanol hemisolvato de VA-2914. En el eje de ordenadas se representa la energía absorbida o transmitida por unidad de tiempo (mW) y en el eje de abscisas la temperatura ($^{\circ}\text{C}$) y el tiempo (minutos).

Descripción detallada de la invención

Obtención de VA-2914

En un primer aspecto la presente invención proporciona un procedimiento para la purificación de VA-2914 que comprende su recristalización en isopropanol en condiciones que permiten obtener, de forma inequívoca y reproducible, una forma cristalina de VA-2914, concretamente su isopropanol hemisolvato, útil como intermedio en la obtención de VA-2914 de elevada pureza.

De forma más concreta, el procedimiento para la purificación de VA-2914 proporcionado por esta invención comprende:

- a) formar cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914 mediante cristalización de VA-2914 en isopropanol;
- b) separar los cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914 por filtración; y
- c) convertir el isopropanol hemisolvato de VA-2914 en VA-2914.

El compuesto VA-2914 puede ser obtenido mediante cualquiera de los procedimientos conocidos en el estado de la técnica [véanse, por ejemplo, las patentes norteamericanas US 4.954.490 y US 5.929.262]. No obstante, en una realización particular, dicho VA-2914 puede obtenerse a partir del compuesto 3,3-(1,2-etanodioxi)-5 α -hidroxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-17 α -acetoxi-19-norpregna-9-en-20-ona, denominado carbinol acetato en esta descripción, mediante un procedimiento que comprende desproteger la cetona y deshidratar dicho compuesto para obtener VA-2914, por ejemplo, mediante hidrólisis ácida. En principio, cualquier ácido, orgánico o inorgánico, capaz de hidrolizar el grupo cetil y retirar el grupo hidroxilo presente en la posición 5 puede ser utilizado, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, sulfato monopotásico, etc.

La formación de cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914 por cristalización de VA-2914 en isopropanol comprende la solución previa de VA-2914 en isopropanol y posterior formación de dichos cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914. La solución del VA-2914 en isopropanol se realiza, preferentemente, en caliente, lo que facilita su solución y posteriormente, la solución resultante se deja enfriar, opcionalmente con agitación, para que se formen los cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914. En una realización particular, la mezcla de VA-2914 e isopropanol se calienta a una temperatura comprendida entre 75°C y la temperatura de reflujo del disolvente, hasta solución completa del VA-2914 y a continuación, la solución de VA-2914 en isopropanol se deja enfriar a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C lo que da lugar a la formación de los cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914.

La separación de los cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914 se realiza por filtración.

La conversión del isopropanol hemisolvato de VA-2914 en VA-2914 se puede realizar por cualquier método convencional, por ejemplo, por recristalización en un disolvente apropiado. En una realización particular, se obtiene VA-2914 por recristalización de isopropanol hemisolvato en un disolvente seleccionado entre etanol/agua y éter etílico. El VA-2914 así obtenido ha sido identificado por su espectro de infrarrojo (IR), su exotermia por calorimetría diferencial de barrido (DSC) y por su difractograma de rayos-X (DRX) y los resultados obtenidos [véanse las Figuras

4-7] se corresponden con los de la forma cristalina de VA-2914 obtenida por recristalización en éter etílico o en etanol/agua, según el procedimiento descrito en la patente norteamericana US 5.929.262.

Isopropanol hemisolvato de VA-2914

5 La forma cristalina de VA-2914, concretamente el isopropanol hemisolvato de VA-2914, ha sido identificada y caracterizada por espectroscopía de IR, DSC y DRX.

Esta forma cristalina de VA-2914 se trata de un isopropanol hemisolvato, tal y como ha sido comprobado por cromatografía de gases y presenta un contenido en isopropanol del 5,9% en peso, aproximadamente [véase el Ejemplo 5].

El isopropanol hemisolvato de VA-2914 se caracteriza porque

10 exhibe un espectro de IR en pastilla de bromuro potásico sustancialmente similar al mostrado en la Figura 1, que posee bandas significativas a 1684, 1660, 1609, 1595, 1560, 1543, 1513, 1476, 1458, 1438, 1394, 1364, 1353, 1317, 1303, 1260, 1235, 1214, 1201, 1168, 1137, 1089, 1076, 1063, 1042, 1015, 965, 949, 922, 863, 830, 822, 795, 771, 734, 699, 668, 642, 617, 608, 592, 574, 537, 495 y 467 cm^{-1} ;

15 el registro de la exotermia por DSC presenta un máximo a aproximadamente 156°C, que corresponde al fenómeno endotérmico de fusión de dicha forma cristalina a elevada temperatura (véase la Figura 2) [el registro de la DSC se realizó en vaso cerrado, a una temperatura comprendida entre 10 °C y 200 °C, con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min, en un equipo Mettler Toledo Star System]; y

20 presenta un difractograma de Rayos X (polvo) sustancialmente similar al mostrado en la Figura 3, con picos característicos a 8,860, 9,085 y 16,375 grados 2θ , utilizando una fuente de radiación con una longitud de onda α_1 de 1,54060 Å, una longitud de onda α_2 de 1,54439 Å, una relación de intensidad de las longitudes de onda α_1/α_2 de 0,5, 40 kV de tensión y 30 mA de intensidad de corriente, en un equipo Debye-Scherrer INEL CPS-120; de forma más concreta el análisis por DRX de dicha forma cristalina (polvo) presenta las características que se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1

25 **Características del DRX (polvo) de isopropanol hemisolvato de VA-2914**

2θ	d α_1 (Å)	d α_2 (Å)	I. pico (cuentas)	I. rel. (%)
9,085	9,7262	9,7501	10920	100,0
8,860	9,9727	9,9972	6131	56,1
16,375	5,4089	5,4222	5868	53,7
30 17,750	4,9929	5,0052	5388	49,3
18,720	4,7363	4,7480	4830	44,2

d: distancia; I. pico: intensidad del pico; I. rel.: intensidad relativa

35 El estudio y caracterización por IR, DSC y DRX del isopropanol hemisolvato de VA-2914 y su comparación con los análisis correspondientes por IR, DSC y DRX del compuesto VA-2914 obtenido por recristalización en éter etílico o en etanol/agua [documento US 5.929.262], ha puesto de manifiesto que dicho isopropanol hemisolvato se trata de una forma cristalina de VA-2914 que no se divulga en el documento mencionado anteriormente.

El compuesto VA-2914 obtenido por recristalización en éter etílico o en etanol/agua [documento US 5.929.262] presenta las siguientes características:

40 exhibe un espectro de IR en pastilla de bromuro potásico sustancialmente similar al mostrado en la Figura 4, que posee bandas significativas a 1684, 1661, 1611, 1595, 1560, 1542, 1517, 1499, 1458, 1438, 1390, 1364, 1350, 1304, 1253, 1236, 1202, 1167, 1147, 1077, 1064, 1023, 965, 952, 921, 867, 832, 809, 767, 699, 668, 615, 575, 540 y 495 cm^{-1} ;

45 el registro de la exotermia por DSC presenta un máximo a 189 °C, que corresponde al fenómeno endotérmico de fusión de dicha forma cristalina a elevada temperatura (véase la Figura 5) [dicho registro de DSC se realizó en vaso cerrado, a una temperatura comprendida entre 10 °C y 200 °C, con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min, en un equipo Mettler Toledo Star System]; y

presenta un difractograma de Rayos X sustancialmente similar al mostrado en la Figura 6, con picos característicos a 9,110 y 16,965 grados 2θ , utilizando una fuente de radiación con una longitud de onda α_1 de 1,54060 Å, una longitud de onda α_2 de 1,54439 Å, una relación de intensidad de longitudes de onda α_1/α_2 de 0,5, 40 kV de tensión y

30 mA de intensidad de corriente, en un equipo Debye-Scherrer INEL CPS-120; de forma más concreta el DRX de dicha forma cristalina presenta las características que se enumeran en la Tabla 2.

Tabla 2

Características del DRX (polvo) de VA-2914

	2θ	d α₁ (Å)	d α₂ (Å)	I. pico I. (cuentas)	I. rel. (%)
5	9,110	9,6996	9,7234	21054	100,0
	16,965	5,2221	5,2350	13502	64,1
	15,130	5,8511	5,8655	8705	41,3
	15,010	5,8976	5,9121	8668	41,2
10	17,165	5,1617	5,1744	8263	39,2

d: distancia; I. pico: intensidad del pico; I. rel.: intensidad relativa

Adicionalmente, se ha realizado simultáneamente un registro de la exotermia por DSC para ambas formas cristalinas [isopropanol hemisolvato de VA-2914 y VA-2914 obtenido por recristalización en éter etílico o en etanol/agua (documento US 5.929.262)]. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 7, donde puede apreciarse que dicho registro de DSC presenta 2 máximos, uno a aproximadamente 156 °C, que corresponde al fenómeno endotérmico de fusión de la forma cristalina isopropanol hemisolvato de VA-2914 a elevada temperatura y otro a 189 °C, que corresponde al fenómeno endotérmico de fusión de la forma cristalina de VA-2914 obtenida por recristalización en éter etílico o en etanol/agua (documento US 5.929.262), a elevada temperatura. El registro de la DSC se realizó en vaso cerrado, a una temperatura comprendida entre 10 °C y 200 °C, con una velocidad de calentamiento de 10°C/min, en un equipo Mettler Toledo Star System.

La espectroscopía de IR ha demostrado ser una herramienta muy útil para diferenciar entre ambas formas cristalinas puesto que aparecen bandas muy claras y características de cada una de ellas en longitudes de onda en las que no aparece ninguna banda de la otra forma cristalina. Así, por ejemplo, la banda que aparece a 809 cm⁻¹ en el espectro de IR del compuesto VA-2914 obtenido por recristalización en éter etílico o en etanol/agua (documento US 5.929.262) [Figura 4] no aparece en el espectro de IR del isopropanol hemisolvato de VA-2914 [Figura 1].

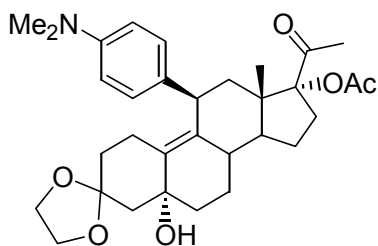
La caracterización por DRX en polvo de ambas formas cristalinas [isopropanol hemisolvato de VA-2914 y VA-2914 obtenido por recristalización en éter etílico o en etanol/agua (documento US 5.929.262)] es significativamente diferente, lo que pone de manifiesto la existencia de dos formas cristalinas distintas. Como es conocido, los estudios de Rayos X constituyen la mejor herramienta para diferenciar entre dos formas cristalinas puesto que cada forma cristalina tiene difracciones distintas y características y por lo tanto, cada forma puede identificarse inequívocamente. La simple comparación de los DRX de dichas formas cristalinas pone de manifiesto que existen difracciones en una de las formas cristalinas que caen en una zona donde no hay difracciones de la otra forma cristalina [véanse las Figuras 3 y 6 y las Tablas 1 y 2]

Los datos previamente mencionados confirman que el isopropanol hemisolvato de VA-2914 proporcionado por esta invención es distinta de la forma cristalina de VA-2914 obtenida por recristalización en éter etílico o en una mezcla etanol/agua, según el procedimiento descrito en la patente norteamericana US 5. 929.262.

El isopropanol hemisolvato de VA-2914 puede obtenerse mediante un procedimiento que comprende disolver VA-2914 en isopropanol en caliente, por ejemplo, a una temperatura comprendida entre 75 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y dejar enfriar la solución resultante hasta una temperatura comprendida entre 0 °C y 30 °C. Esta forma cristalina de VA-2914 puede ser utilizada como intermedio en la obtención de VA-2914 de elevada pureza o en la purificación de VA-2914 crudo.

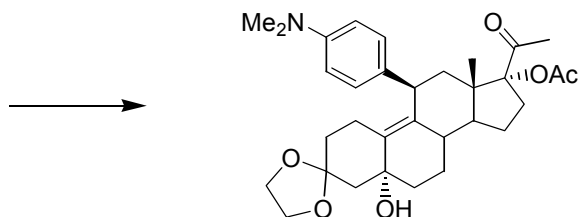
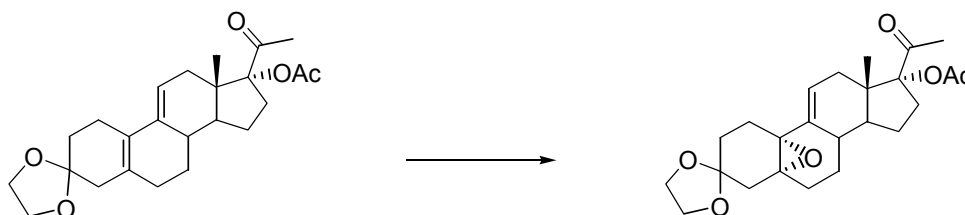
Carbinol acetato

El compuesto 3,3-(1,2-etanodioxo)-5α-hidroxi-11β-(4-N,N-dimetilaminofenil)-17α-acetoxi-19-norpregna-9-en-20-ona, denominado carbinol acetato en esta descripción, de fórmula



es útil para la síntesis de VA-2914.

El carbinol acetato puede obtenerse mediante un procedimiento como el mostrado en el siguiente Esquema de Reacción.



5

10

15

Brevemente, la obtención de carbinol acetato comprende, en una primera etapa, epoxidar el doble enlace 5(10) presente en la 17 α -acetoxi-3,3-(1,2-etanodioxi)-19-norpregna-5,(10),9(11)-dien-20-ona mediante reacción de dicho compuesto con un aducto formado por la reacción de una cetona halogenada y un peróxido, en presencia de una base y de un disolvente. Dicha cetona halogenada puede ser una acetona halogenada, por ejemplo, hexafluoroacetona o hexacloroacetona. Cualquier peróxido apropiado puede ser utilizado en esta reacción, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, un peróxido de un metal alcalino, un peroxiacido, etc. Esta reacción de epoxidación se lleva a cabo en presencia de una base, preferentemente, una base inorgánica, tal como, por ejemplo, un fosfato, carbonato o bicarbonato de un metal alcalino y de un disolvente orgánico, preferentemente, un disolvente halogenado. En una realización particular, la cetona halogenada es hexafluoroacetona, el peróxido es peróxido de hidrógeno, la base es fosfato sódico dibásico y el disolvente es diclorometano.

A continuación, el epóxido obtenido se hace reaccionar, en una segunda etapa, con un reactivo de Grignard, tal como bromuro de 4-N,N-dimetilaminofenilmagnesio en presencia de una sal de Cu(I) para obtener el carbinol acetato.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención y no deben ser considerados como limitativos de la misma.

20 Ejemplo 1

Obtención de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona [VA-2914] cruda

Se cargaron 38,5 g de 3,3-(1,2-etanodioxi)-5 α -hidroxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-17 α -acetoxi-19-norpregna-9-en-20-ona [carbinol acetato] purificado, en un matraz en atmósfera de nitrógeno, a una temperatura comprendida entre 20 °C y 22 °C y se añadieron 385 ml de agua desionizada y 17,91 g de H₂SO₄. La suspensión obtenida se agitó hasta solución total, durante 4 h aproximadamente. El final de la reacción se determinó mediante cromatografía en capa fina (TLC).

25

5 A continuación, se añadieron 3,85 g de Al_2O_3 neutra, se agitó durante 30 minutos, se filtró la suspensión y las partículas insolubles se lavaron con 38,5 ml de agua desionizada. A los filtrados se les añadieron 325 ml de acetato de etilo y se ajustó el pH hasta un valor constante entre 7,0 y 7,2 con solución de bicarbonato sódico al 7 % p/v. Las fases se dejaron decantar durante 15 minutos y después de comprobar la ausencia en ella de producto final mediante TLC, las fases se separaron desechando la fase acuosa.

A la fase orgánica resultante se le añadieron 192,5 ml de agua desionizada, se agitó durante 10 minutos y las fases se dejaron decantar durante 15 minutos. Después de comprobar en la fase acuosa la ausencia del producto final mediante TLC, las fases se separaron desechando la fase acuosa.

10 La fase orgánica resultante se concentró al vacío hasta obtener un residuo y se obtuvieron aproximadamente 28 g de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona [VA-2914] cruda.

Ejemplo 2

Obtención del isopropanol hemisolvato de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona

15 Al crudo de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona obtenido en el Ejemplo 1 se le añadieron 2 x 38,5 ml de isopropanol concentrando al vacío hasta residuo las dos veces. Al sólido finalmente obtenido se le añadieron 77 ml de isopropanol y se calentó hasta solución. A continuación, se dejó enfriar hasta una temperatura comprendida entre 0 °C y 5 °C y se mantuvo la temperatura durante 1 h. La suspensión obtenida se filtró y la torta se lavó con isopropanol frío. El rendimiento alcanzado fue del 96 % molar (5,5 % de contenido en isopropanol).

20 El isopropanol hemisolvato de VA-2914 obtenido ha sido caracterizado por espectroscopía de IR, DSC y DRX, tal como se indica en la descripción y presenta las características indicadas en la misma y mostradas en las Figuras 1-3.

Ejemplo 3

25 Conversión del isopropanol hemisolvato de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona en VA-2914

10 g del isopropanol hemisolvato de VA-2914 se suspendieron con agitación en 100 ml de una mezcla de etanol/ H_2O (80/20). Se calienta la suspensión hasta solución y una vez disuelto el producto, se enfría dicha solución a 15-20 °C. Los cristales obtenidos se separan por filtración y se seca el producto en una estufa de vacío hasta lograr un peso constante. Se obtienen 7,5 g de VA-2914 de la forma cristalina deseada, que ha sido caracterizada por espectroscopía de IR, DSC y DRX y presenta las características del compuesto VA-2914 obtenido por 30 recristalización en éter etílico o en etanol/agua (documento US 5.929.262) y mostradas en las Figuras 4-6.

Ejemplo 4

Obtención de 3,3-(1,2-etanodioxi)-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-17 α -acetoxi-19-norpregna-9-en-20-ona [Carbinol acetato]

35 1ª etapa:

Síntesis de 17 α -Acetoxi-3,3-(1,2-etanodioxi)-5,10 α -epoxi-19-norpregna-9(11)-en-20-ona

40 14,82 g de 17 α -acetoxi-3,3-(1,2-etanodioxi)-19-norpregna-5,(10),9(11)-dien-20-ona (37 mmol) se disuelven en 220 ml de Cl_2CH_2 y la solución resultante se enfría a 0 °C. Se añaden 3,15 g de Na_2HPO_4 (22,24 mmol), 3,1 ml de hexafluoroacetona (22,24 mmol) y 5,3 ml de H_2O_2 al 50 % (91,9 mmol). Se calienta la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante toda una noche. La reacción se hidroliza con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae 3 veces con Cl_2CH_2 . Las fases orgánicas reunidas se secan con Na_2SO_4 y se concentran al vacío hasta eliminar totalmente el disolvente. Se obtiene un sólido amarillo con rendimiento cuantitativo. El sólido crudo obtenido es una mezcla 4:1 de los 9(10) α y β epoxi isómeros. El crudo obtenido se utiliza sin purificar en la siguiente etapa.

2ª etapa

45 Síntesis de 3,3-(1,2-Etanodioxi)-5 α -hidoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-17 α -acetoxi-19-norpregna-9-en-20-ona

50 El residuo procedente de la etapa anterior se disuelve en 150 ml de THF seco en atmósfera de nitrógeno y se le añaden 4,2 g de $ClCu$. Se enfría la suspensión a 0°C y se añaden 92,5 mmol de una solución de bromuro de 4-N,N-dimetilaminofenilmagnesio en THF recién preparada. Transcurridos 10 minutos la mezcla se hidroliza con 200 ml de solución saturada de NH_4Cl , se agita la mezcla 5 minutos a temperatura ambiente y se decantan las fases. La fase orgánica resultante se concentra al vacío hasta eliminar todos los disolventes. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna y se obtienen 12,5 g (63,0 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,0 (dd, 2, ArH), 6,62 (dd, 2, ArH), 4,41 (s, 1, -OH, C₅), 4,28 (d, 1, CH, C₁₁), 3,9 (m, 4, $(\text{CH}_2)_2$ cetal, C₃), 2,85 (s, 6, -N(CH₃)₂), 2,12 (s, 3, CH₃, C₂₀), 2,07 (s, 3, CH₃ acetato, C₁₇), 0,25 (s, 3, CH₃, C₁₈).

Ejemplo 5

5 **Determinación del contenido en isopropanol en el isopropanol hemisolvato de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona**

La determinación del contenido en isopropanol en el isopropanol hemisolvato de 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (VA-2914) se ha realizado mediante cromatografía de gases, en una columna de fenil metil silicona al 5% (30 m), utilizando nitrógeno como gas portador.

10 La detección del isopropanol se realizó mediante ionización de llama; a una temperatura de horno de 65 °C, isoterma. La temperatura del detector era de 300 °C y la temperatura del inyector de 250 °C.

15 El análisis se realizó mediante la técnica del estándar interno. Para ello, se preparó una solución con una concentración de 50 mg de dioxano por ml de dimetilformamida (DMF) ["Solución STD Interno"]. Como "Preparación Estándar" se preparó una solución de 50 mg de isopropanol/ml de DMF. A continuación, se tomaron, respectivamente, 1 ml de cada una de las soluciones anteriores ("Solución STD Interno" y "Preparación Estándar") y se diluyeron a un volumen de 10 ml con DMF.

Para la realización del ensayo, se pesó 1 g de isopropanol hemisolvato de VA-2914, se añadió 1 ml de la "Solución STD Interno" y se diluyó a un volumen de 10 ml con DMF ("Preparación Ensayo").

20 En el cromatógrafo de gases se inyectaron la "Preparación Ensayo" y la "Preparación Estándar" y se calculó el contenido en isopropanol en la muestra de isopropanol hemisolvato de VA-2914 mediante la técnica del estándar interno. El contenido en isopropanol es del 5,9 %, que corresponde a la cantidad teórica para un isopropanol hemisolvato de VA-2914.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para purificar 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (VA-2914) que comprende:
- 5 a) formar cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914 mediante cristalización de VA-2914 en isopropanol;
- b) separar los cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914 por filtración; y
- c) convertir el isopropanol hemisolvato de VA-2914 en VA-2914.
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la formación de cristales de isopropanol hemisolvato de VA-2914 comprende la solución de VA-2914 en isopropanol, en caliente y posterior enfriamiento de la solución resultante, opcionalmente con agitación.
- 10 3. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que la mezcla de VA-2914 e isopropanol se calienta a una temperatura comprendida entre 75 °C y la temperatura de reflujo del disolvente, hasta solución completa de VA-2914 y posteriormente, la solución resultante de VA-2914 en isopropanol se deja enfriar a una temperatura comprendida entre 0 °C y 30 °C.
- 15 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la conversión del isopropanol hemisolvato de VA-2914 en VA-2914 se realiza por recristalización en un disolvente.
5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que la conversión del isopropanol hemisolvato de VA-2914 en VA-2914 se realiza por recristalización en un disolvente seleccionado entre etanol/agua y éter etílico.
- 20 6. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto VA-2914 se obtiene por hidrólisis ácida del compuesto 3,3-(1,2-etanodioxi)-5 α -hidroxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-17 α -acetoxi-19-norpregna-9-en-20-ona [carbinol acetato].