

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 231**

51 Int. Cl.:

C07J 7/00 (2006.01)

C07J 75/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2012 E 12805684 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2794632**

54 Título: **Proceso para alquilar 17-cetoesteroides 16-sustituídos**

30 Prioridad:

23.12.2011 US 201161580010 P
23.12.2011 EP 11382395

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.07.2016

73 Titular/es:

CRYSTAL PHARMA S.A.U (50.0%)
Parque Tecnológico de Boecillo, parcela 105A
47151 Boecillo - Valladolid, ES y
THE POPULATION COUNCIL, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

GUTIÉRREZ FUENTES, LUIS GERARDO y
SANDOVAL RODRÍGUEZ, CELSO MIGUEL

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 576 231 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

Proceso para alquilar 17-cetoesteroides 16-sustituidos

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a un proceso para etinilar 16-metilen-17-cetoesteroides a los correspondientes 16-metilen-17 α -etinil-17 β -hidroxiesteroides, que son intermedios útiles en la preparación de varios agentes farmacéuticamente activos, tales como, por ejemplo, Nestorone® o acetato de melengestrol.

10

Antecedentes de la invención

Los expertos en la materia conocen bien la etinilación de 17-cetoesteroides para producir 17 α -etinil-17 β -hidroxiesteroides comercialmente importantes. Véanse, por ejemplo, los documentos US 2.272.131, US 2.843.609, US 2.723.280, US 3.275.666, US 3.275.666, US 2.877.240, 3.470.217, US 4.041.055, US 3.927.046, *Steroids* de Fieser y Fieser, Reinhold Publishing Co, Nueva York, 1959, 557-591 y *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 2477.

15

Un método general para esta reacción consiste en hacer reaccionar el 17-cetoesteroide con acetiluro de dipotasio, que puede usarse con Δ^4 -3-cetoesteroides sin tener que proteger el grupo carbonilo en la posición 3. Sin embargo, este proceso no es adecuado para 16-metilen-17-cetoesteroides debido al impedimento estérico de estos sistemas, que reduce la reactividad e induce la formación de diferentes impurezas.

20

La etinilación de 16-metilen-17-cetoesteroides es comercialmente importante porque los productos de 16-metilen-17- α -etinil-17- β -hidroxilo resultantes son intermedios en la preparación de compuestos terapéuticamente valiosos, tales como, por ejemplo, Nestorone® o acetato de melengestrol.

25

Se han usado otros acetiluros metálicos, tales como acetiluros de mono- y di-magnesio, en la etinilación de 16-metil-17-cetoesteroides (documento US 3.704.253), aunque se han obtenido rendimientos bajos (inferiores al 50 %) debido a la necesidad de purificación cromatográfica y la formación de dímeros como impureza principal. El ejemplo II en el documento US 3.704.253 divulga un rendimiento inferior al 30 % en la adición de acetiluro de magnesio a un 16-metilen-17-cetoesteroide.

30

Se han logrado mejores resultados usando acetiluro de monolitio, que puede obtenerse haciendo reaccionar acetileno con n-butillitio a baja temperatura, preferentemente inferior a -70 °C en solución diluida tal como se notifica por Midland en *J. Org. Chem.* 1975, 40, 2250. El uso de acetiluro de monolitio en la preparación de etinil-carbinoles se divulga, por ejemplo, en Fieser y Fieser, reagents for Organic Chemistry Vol. 1, Wiley, Nueva York, 1967, pág. 573.

35

Sin embargo, el acetiluro de monolitio se descompone fácilmente en el correspondiente acetiluro de dilitio (que es insoluble y precipita) simplemente aumentando la temperatura o concentrando la solución. Esto es un inconveniente importante con respecto a su reactividad y disponibilidad en el medio de reacción. Por consiguiente, su uso se limita a temperaturas muy bajas con el fin de mantener el sistema de acetiluro de monolitio (véanse los documentos US 4.055.562, US 4.567.001). Esto impide su aplicación eficaz en sistemas más impedidos, tales como derivados de 16-metileno.

40

45

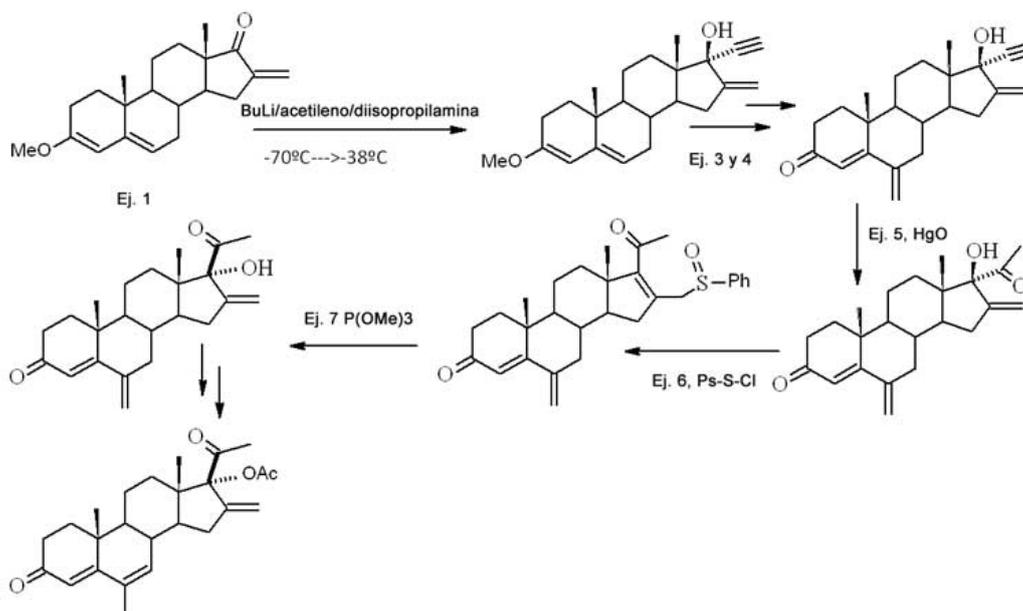
Para impedir la formación de acetiluro de dilitio se usan agentes complejantes (por ejemplo, etilendiamina) que pueden estabilizar el acetiluro de monolitio. El complejo de acetiluro de monolitio-etilendiamina se vende comercialmente. No obstante, la formación de complejo reduce altamente su reactividad. Como consecuencia, aunque puede lograrse la etinilación de cetonas reactivas (documento US 4.320.236), se obtienen bajos rendimientos en sistemas más impedidos estéricamente, tales como 16-metil-17-cetoesteroides (documento US 3.704.253; ejemplo 4).

50

Este problema se resuelve parcialmente mediante el uso de aminas más impedidas (véase el documento US 4.614.621), por ejemplo diisopropilamina (ejemplo 1) o trietilamina (ejemplo 13), que permiten realizar la reacción a una temperatura entre -20 y -40 °C sin descomposición del acetiluro de monolitio. Sin embargo, si se prolongan las condiciones de reacción se forma acetiluro de dilitio a una velocidad constante. No se mencionan datos de rendimiento o pureza en este documento. Esta patente estadounidense divulga el uso de acetiluro de monolitio complejoado con aminas impedidas en la síntesis de, por ejemplo, acetato de melengestrol mediante la siguiente secuencia:

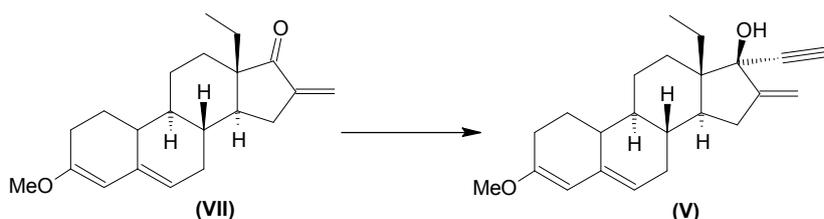
55

60



El documento WO 97/23498 describe un proceso sintético similar al anterior pero con un compuesto que tiene un grupo etilo en la posición 18 y que carece del radical metilo en la posición 19 (ejemplos 4 y 5):

5

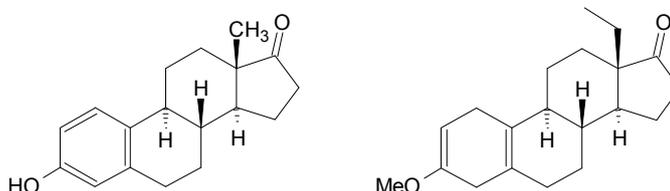


En este caso, la etinilación se logra usando un alto exceso de acetiluro de monolitio, generado *in situ* a partir de nBuLi (7 mol) y acetiluro gaseoso a -70 °C. La reacción se lleva a cabo a -40 °C durante 2,5 h, dando lugar al producto etinilado con un rendimiento moderado (67 %).

10

El uso de (trimetilsilil)acetiluro de litio en la etinilación de 17-cetoesteroides se divulgó en Tetrahedron 2010, 66, 4068-4072. Se generó (trimetilsilil)acetiluro de litio haciendo reaccionar trimetilsililacetileno con nBuLi a -40 °C y se desililó adicionalmente el producto etinilado mediante tratamiento con TBAF catalítico, dando lugar a mestranol y levonorgestrel en un 90 %. Sin embargo, estos esteroides no están sustituidos en la posición 16 y, por tanto, son más reactivos y menos propensos a producir productos secundarios no deseados que los correspondientes esteroides sustituidos con 16-metileno.

15



20

En general, las condiciones de reacción divulgadas en la técnica anterior para la etinilación de 16-metil- o 16-metilen-17-cetoesteroides se refieren al uso de acetiluros de magnesio (documento US 3.275.666) que proporcionan rendimientos muy escasos, o al uso de acetiluro de litio inestable, que tiene que generarse *in situ* haciendo reaccionar gas acetileno inflamable con bases difíciles de manipular, tales como BuLi, a temperatura muy baja (desde -70 hasta -40 °C). Los rendimientos notificados en la técnica anterior para este tipo de sistemas 16-sustituidos son bajos o moderados (documento WO 97/23498, ejemplos 4 y 5) con la necesidad en algunos casos de un alto exceso de acetiluro de litio.

25

Como consecuencia, todavía es necesario desarrollar un proceso para la etinilación de esteroides impedidos, tales como derivados de 16-metilen-17-ceto, que supere la totalidad o parte de los problemas asociados con los procesos conocidos pertenecientes al estado de la técnica. Especialmente, serían deseables procesos más eficaces, más

30

fáciles y/o industrialmente aplicables.

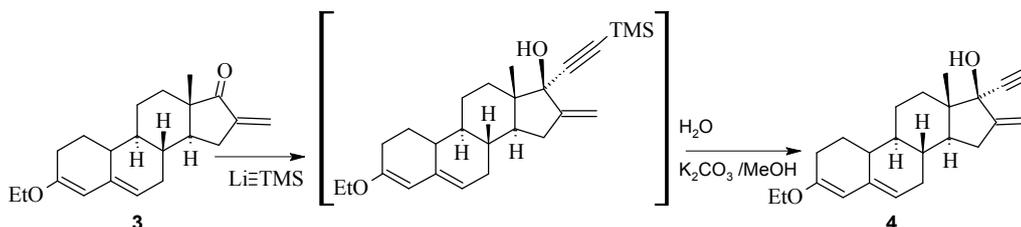
El documento WO 93/15103 se refiere a la síntesis de intermedios de esteroides mediante un proceso que comprende etinilación de 16-metil-17-cetoesteroides que tienen un grupo hidroxilo o carbonato en la posición 9. Se describe el uso en este proceso de trimetilsililacetiluro de litio como una alternativa al acetiluro de litio. No se mencionan ventajas de la utilización del compuesto silil-sustituido.

Sin embargo, el uso de sililacetiluros trisustituidos de litio en la etinilación de 16-metilen-17-cetoesteroides no se ha notificado en la técnica anterior. Los inventores han observado que los sililacetiluros trisustituidos de litio se pueden utilizar de manera eficiente en la preparación de compuestos 16-metilen-17- α -etinil-17- β -hidroxido. Además, los inventores han observado sorprendentemente que el uso de este agente alquilante proporciona un proceso mejorado para la obtención de compuestos 16-metilen-17- α -etinil-17- β -hidroxido en comparación con el uso de acetiluro de litio u otros agentes etinilantes utilizados en la técnica anterior para la preparación de este tipo de compuestos.

Sumario de la invención

La invención se enfrenta al problema de proporcionar un proceso mejorado para la etinilación de 16-metilen-17-cetoesteroides. Los inventores han encontrado sorprendentemente que pueden usarse eficazmente acetiluros de litio protegidos con sililo en la etinilación de 16-metilen-17-cetoesteroides estéricamente impedidos, proporcionando los correspondientes compuestos 16-metilen-17- α -etinil-17- β -hidroxido con un alto rendimiento, al tiempo que se evita el uso de condiciones experimentales complejas o no aplicables industrialmente. Adicionalmente, los compuestos resultantes se obtienen con una alta pureza.

En particular, los inventores han observado, por ejemplo, que la adición de (trimetilsilil)acetiluro de litio al compuesto **3**, seguido por la escisión del grupo sililo, conduce al correspondiente producto de 17-etinilo **4** con un alto rendimiento (92 %) y pureza. No se detectaron impurezas típicas de los procesos de etinilación, tales como dímeros o productos di-etinilados.



En cambio, la reacción del compuesto **3** con acetiluro de magnesio dio como resultado la desprotección parcial del enol-éter en la posición 3, proporcionando así el producto di-etinilado en las posiciones 3 y 17 como impureza principal. El producto deseado se obtuvo en rendimientos inferiores al 50 %.

El complejo de acetiluro de monolitio-etilendiamina comercialmente disponible mostró baja reactividad frente a este sistema, dando lugar a la formación de dímeros cuando se forzaron las condiciones.

El uso de acetiluros de sodio, potasio, magnesio y litio en condiciones similares a las notificadas en la técnica anterior proporcionó bajos rendimientos (como mucho del 55 %) del producto deseado junto con impurezas de dimerización resultantes de la reacción del acetiluro con dos moléculas de esteroide y productos di-etinilados en las posiciones 3 y 17. El doble enlace en la posición 16 también podía reaccionar, conduciendo a impurezas adicionales.

Por consiguiente, el proceso de etinilación de la invención proporciona rendimientos muy superiores a otros procesos de adición de acetiluro de la técnica anterior ensayados con el mismo sustrato sustituido con 16-metileno.

Por tanto, en un primer aspecto, la invención se refiere a un proceso para la preparación de 16-metilen-17- α -etinil-17- β -hidroxiesteroides, que comprende tratar un 16-metilen-17-cetoesteroide con un compuesto de fórmula (I)

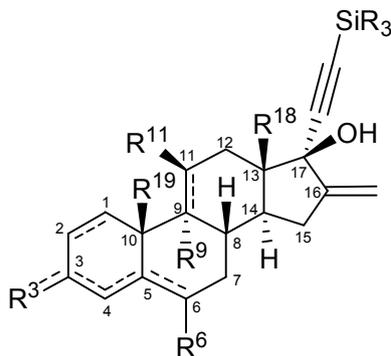


(I)

en la que cada R se selecciona independientemente de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y halógeno,

seguido por la desililación del 16-metilen-17- α -sililetinil-17- β -hidroxiesteroide correspondiente.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto intermedio de fórmula (III):



(III)

en la que

cada R se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y halógeno;

R³ se selecciona de O u -OR¹, en el que R¹ es un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; con la condición de que cuando R³ es O entonces hay dobles enlaces entre C₃ y R³ y entre C₄ y C₅ y enlaces sencillos entre C₃ y C₄ y entre C₅ y C₆, y cuando R³ es -OR¹ entonces hay enlaces sencillos entre C₃ y R³ y entre C₄ y C₅ y dobles enlaces entre C₃ y C₄ y entre C₅ y C₆;

R⁶ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, halógeno y metileno (=CH₂); con la condición de que cuando R⁶ es metileno entonces hay un doble enlace entre C₆ y R⁶ y un enlace sencillo entre C₅ y C₆;

R⁹ se selecciona de H y halógeno o está ausente cuando hay un doble enlace entre C₉ y C₁₁;

R¹¹ se selecciona de H, OH y halógeno o está ausente cuando hay un doble enlace entre C₉ y C₁₁;

R¹⁸ se selecciona de metilo y etilo;

R¹⁹ se selecciona de H y metilo;

--- es un enlace sencillo o doble.

Descripción detallada de la invención

El término "alquilo" se refiere a un derivado de alcano lineal o ramificado que contiene desde 1 hasta 6 ("alquilo C₁-C₆"), preferentemente desde 1 hasta 3 ("alquilo C₁-C₃") átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula a través de un enlace sencillo. Ejemplos ilustrativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, etc.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical derivado de cicloalcano que contiene desde 3 hasta 7 ("cicloalquilo C₃-C₇"), preferentemente desde 3 hasta 6 ("cicloalquilo C₃-C₆") átomos de carbono. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

El término "arilo" se refiere a un grupo aromático que tiene entre 6 y 18, preferentemente entre 6 y 10, más preferentemente 6 o 10 átomos de carbono, que comprende 1, 2 o 3 núcleos aromáticos unidos a través de un enlace carbono-carbono o condensados entre sí. Ejemplos ilustrativos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo, etc.

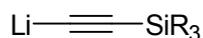
El término "halógeno" se refiere a bromo, cloro, yodo o flúor.

"Heterociclilo" se refiere a un radical cíclico estable de 3 a 10 miembros, preferentemente un ciclo de 5 o 6 miembros que consiste en átomos de carbono y desde 1 hasta 5, preferentemente desde 1 hasta 3, heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar completa o parcialmente saturado o ser aromático ("heteroarilo"). En la presente invención, el heterociclilo puede ser un sistema mono-, bi- o tricíclico que puede incluir sistemas de anillos condensados. Ejemplos ilustrativos de grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidrofurano, bencimidazol, benzotiazol, furano, pirrol, piridina, pirimidina, tiazol, tiofeno, imidazol, indol, etc.

Tal como se entiende en esta área técnica, puede haber un determinado grado de sustitución en los radicales mencionados anteriormente. Por tanto, puede haber sustitución en cualquiera de los grupos de la presente invención. Los grupos anteriores pueden estar sustituidos en una o más posiciones disponibles con uno o más sustituyentes. Dichos sustituyentes incluyen, por ejemplo y en un sentido no limitativo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterociclilo, heteroarilo, halógeno, -CN, NO₂, CF₃, -N(R_a)(R_b), -OR_c, -SR_d, -C(O)R_e, -C(O)OR_f, -C(O)N(R_g)(R_h), -OC(O)R_i; en los que R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h y R_i se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo y trifluorometilo.

La expresión "disolvente orgánico" incluye, por ejemplo, éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo Et₂O, iPr₂O, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, metiltetrahydrofurano), disolventes hidrocarbonados (por ejemplo pentano, hexano), disolventes halogenados (por ejemplo diclorometano, cloroformo), disolventes aromáticos (por ejemplo tolueno), ésteres (por ejemplo EtOAc), nitrilos (por ejemplo acetonitrilo), alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, propanol) y mezclas de los mismos.

En un primer aspecto, la invención se refiere a un proceso para la preparación de 16-metilen-17 α -etnil-17 β -hidroxiesteroides, que comprende tratar un 16-metilen-17-cetoesteroide con un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que cada R se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y halógeno,

seguido por la desililación del 16-metilen-17 α -sililetinil-17 β -hidroxiesteroide resultante.

Tras la adición del compuesto de fórmula (I) al 16-metilen-17-cetoesteroide, se obtiene el 16-metilen-17- α -sililetinil-17- β -hidroxiesteroide correspondiente. Este compuesto puede aislarse y desililarse adicionalmente para producir el 16-metilen-17- α -etnil-17- β -hidroxiesteroide o, como alternativa, puede desililarse *in situ*, sin aislamiento del producto sililado intermedio, para proporcionar los 16-metilen-17- α -etnil-17- β -hidroxiesteroides en un proceso "en una sola etapa".

Por tanto, en una realización particular, la reacción de desililación se realiza sin aislamiento del correspondiente producto intermedio 16-metilen-17- α -sililetinil-17- β -hidroxiesteroide.

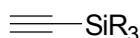
En otra realización se aísla el producto intermedio 16-metilen-17- α -sililetinil-17- β -hidroxiesteroide correspondiente antes de la reacción de desililación.

La reacción del 16-metilen-17-cetoesteroide con un compuesto de fórmula (I) se realiza preferentemente en presencia de un disolvente orgánico, preferentemente, un disolvente orgánico anhidro, tal como, por ejemplo, un éter cíclico o acíclico (por ejemplo Et₂O, iPr₂O, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, metiltetrahydrofurano), un disolvente hidrocarbonado (por ejemplo pentano, hexano), un disolvente halogenado (por ejemplo diclorometano, cloroformo), un disolvente aromático (por ejemplo tolueno) o mezclas de los mismos. Preferentemente, el disolvente orgánico es un éter cíclico o acíclico, tal como Et₂O, iPr₂O, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, metiltetrahydrofurano o mezclas de los mismos. En una realización particular, el disolvente orgánico es tetrahydrofurano. En la presente solicitud, la expresión disolvente anhidro se refiere a un disolvente que contiene menos de 500 ppm de agua.

En una realización particular, esta reacción se realiza a una temperatura inferior a 30 °C. En otra realización se realiza a una temperatura de entre -40 y +25 °C, preferentemente entre -10 y +5 °C.

En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) está presente en una cantidad de desde 1,0 hasta 5,0 equivalentes con respecto al 16-metilen-17-cetoesteroide. Preferentemente desde 1,0 hasta 4,0, más preferentemente desde 1,1 hasta 2,0 equivalentes.

En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) se forma *in situ* haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I')



(I')

en la que R es como se ha definido anteriormente,

con una base de litio, tal como por ejemplo, n-BuLi, n-hexil-litio, s-BuLi, t-BuLi, LiN(i-Pr)₂, LiNEt₂, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio (LiTMP) o LiN(SiMe₃)₃ (LiHMDS). En una realización particular, la base de litio es una base de amida de litio, tal como, por ejemplo, LiN(i-Pr)₂, LiNEt₂, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio (LiTMP) o

LiN(SiMe₃)₃ (LiHMDS). Preferentemente, es LiHMDS.

En una realización particular, el compuesto de fórmula (I') está presente en una cantidad de desde 1,0 hasta 5,0 equivalentes con respecto al 16-metilen-17-cetoesteroide. Preferentemente, desde 1,0 hasta 4,0, más preferentemente desde 1,1 hasta 2,0 equivalentes.

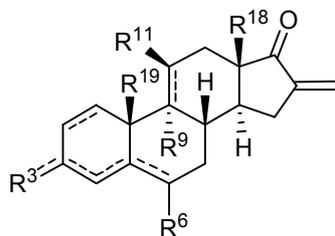
En una realización particular, la base de litio está presente en una cantidad de desde 1,0 hasta 5,0 equivalentes con respecto al 16-metilen-17-cetoesteroide. Preferentemente, desde 1,1 hasta 4,0, más preferentemente desde 1,3 hasta 2,5 equivalentes.

La reacción de desililación del 16-metilen-17- α -siletilinil-17- β -hidroxiesteroide intermedio puede llevarse a cabo por métodos conocidos en la técnica anterior (por ejemplo Green TW *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^a edición (1999), Ed. John Wiley & Sons). En una realización particular, la desililación se lleva a cabo usando sales de flúor o bases en presencia de agua, un disolvente orgánico o mezclas de los mismos. Pueden usarse disolventes orgánicos, tales como, por ejemplo, éteres cíclicos o acíclicos (por ejemplo Et₂O, iPr₂O, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano), disolventes hidrocarbonados (por ejemplo pentano, hexano), disolventes halogenados (por ejemplo diclorometano, cloroformo), disolventes aromáticos (por ejemplo tolueno), ésteres (por ejemplo EtOAc), nitrilos (por ejemplo acetonitrilo), alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, propanol) o mezclas de los mismos. Pueden usarse sales de flúor, tales como fluoruro de piridinio, fluoruro de potasio o fluoruro de amonio (por ejemplo TBAF); o bases inorgánicas, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio o carbonato de potasio. En una realización particular, la reacción de desililación se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica, preferentemente carbonato de potasio, y un disolvente orgánico, preferentemente metanol.

En una realización particular, la reacción de desililación se realiza a una temperatura de entre -60 y +100 °C. En otra realización, se realiza a una temperatura de entre -10 y +60 °C, preferentemente entre 10 y 35 °C.

En una realización particular, cada R se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, fenilo y Cl. En una realización adicional, cada R se selecciona independientemente de metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-hexilo, Ph y Cl. Preferentemente, -SiR₃ se selecciona de Et₃Si-, Me₃Si-, ⁱPr₃Si-, ⁿPr₃Si-, ^{Hex}Hex₃Si-, ^tBu₃Si-, Ph₃Si-, Cl₃Si-, MeEt₂Si-, ^tBuMe₂Si-, ^tBuPh₂Si-, ClⁱPr₂Si-, ClMe₂Si-, MePh₂Si-, EtMe₂Si-, EtCl₂Si-, MeCl₂Si-, PhMe₂Si- y PhMeClSi-. Más preferentemente, -SiR₃ se selecciona de Me₃Si-, Et₃Si-, ⁱPr₃Si-, PhMe₂Si-, ^tBuMe₂Si- y ^tBuPh₂Si-. Todavía más preferentemente, -SiR₃ se selecciona de Me₃Si-, ⁱPr₃Si- y PhMe₂Si-.

En una realización de la invención, el 16-metilen-17-cetoesteroide es un compuesto de fórmula (II)



(II)

en la que

R³ se selecciona de O y -OR¹, en el que R¹ es un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; con la condición de que cuando R³ es O entonces hay dobles enlaces entre C₃ y R³ y entre C₄ y C₅ y enlaces sencillos entre C₃ y C₄ y entre C₅ y C₆, y cuando R³ es -OR¹ entonces hay enlaces sencillos entre C₃ y R³ y entre C₄ y C₅ y dobles enlaces entre C₃ y C₄ y entre C₅ y C₆;

R⁶ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, halógeno y metileno (=CH₂); con la condición de que cuando R⁶ es metileno entonces hay un doble enlace entre C₆ y R₆ y un enlace sencillo entre C₅ y C₆;

R⁹ se selecciona de H y halógeno, o está ausente cuando hay un doble enlace entre C₉ y C₁₁;

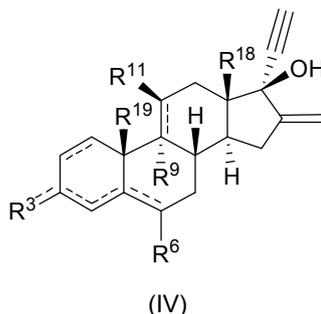
R¹¹ se selecciona de H, OH y halógeno, o está ausente cuando hay un doble enlace entre C₉ y C₁₁;

R¹⁸ se selecciona de metilo y etilo;

R¹⁹ se selecciona de H y metilo;

— es un enlace sencillo o doble.

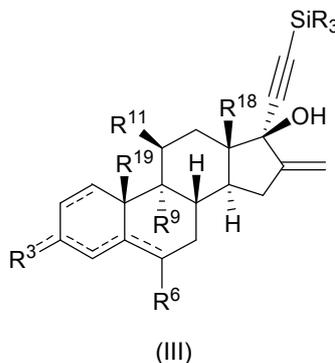
Por tanto, en una realización particular, la invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (IV)



en la que R^3 , R^6 , R^9 , R^{11} , R^{18} , R^{19} y \equiv son como se definen en el presente documento,

10 que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente para proporcionar un compuesto de fórmula (III)



20 en la que R , R^3 , R^6 , R^9 , R^{11} , R^{18} , R^{19} y \equiv son como se definen en el presente documento y

(b) desililar el compuesto resultante de fórmula (III) para proporcionar el compuesto de fórmula (IV).

25 En una realización particular, el compuesto de fórmula (III) se aísla, y opcionalmente se purifica, antes de someterlo a la etapa (b). En otra realización, el compuesto de fórmula (III) se desilila *in situ*, sin aislamiento previo, para proporcionar el compuesto de fórmula (IV) en un proceso "en una sola etapa".

En una realización particular, R^3 es un grupo OR^1 en el que R^1 es un alquilo C_1-C_6 , preferentemente un alquilo C_1-C_3 , más preferentemente se selecciona de metilo y etilo.

30 En una realización particular, R^6 se selecciona de H, halógeno, metileno y alquilo C_1-C_3 , más preferentemente se selecciona de H, F, metileno y metilo.

En una realización particular, R^9 se selecciona de H y halógeno, más preferentemente se selecciona de H y F.

35 En una realización particular, R^{11} se selecciona de H, OH y halógeno, más preferentemente se selecciona de H y OH.

En otra realización, hay un doble enlace entre C_9 y C_{11} y, por tanto, R^9 y R^{11} están ausentes.

40 En una realización particular, R^{18} se selecciona de metilo y etilo, más preferentemente es metilo.

En una realización particular, R^{19} se selecciona de H y metilo.

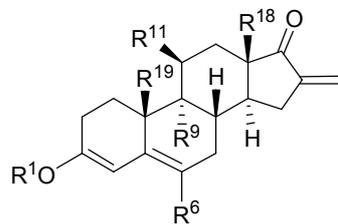
45 En una realización particular, R^3 es $-OR^1$ y hay enlaces sencillos entre C_3 y R^3 , entre C_4 y C_5 y entre C_1 y C_2 y dobles enlaces entre C_3 y C_4 y entre C_5 y C_6 .

En una realización particular, R^3 es O y hay dobles enlaces entre C_3 y R^3 , entre C_4 y C_5 y entre C_1 y C_2 y enlaces sencillos entre C_3 y C_4 y entre C_5 y C_6 .

En una realización particular, hay un enlace sencillo entre C₁ y C₂.

En una realización particular, el compuesto de fórmula (II) es un compuesto de fórmula (IIa)

5



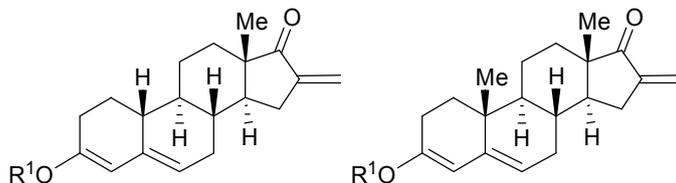
(IIa)

en la que R¹, R⁶, R⁹, R¹¹, R¹⁸ y R¹⁹ son tal como se han definido anteriormente.

10

En los compuestos de fórmula (IIa), R¹ se selecciona preferentemente de alquilo C₁-C₆; R⁶ se selecciona preferentemente de H y metilo; R⁹ es preferentemente H; R¹¹ es preferentemente H; R¹⁸ es preferentemente metilo; y R¹⁹ se selecciona preferentemente de H y metilo.

15 Otros compuestos preferidos adicionales de fórmula (II) son los siguientes:

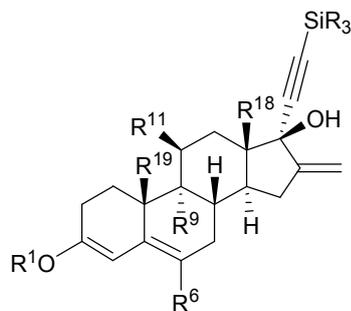


20

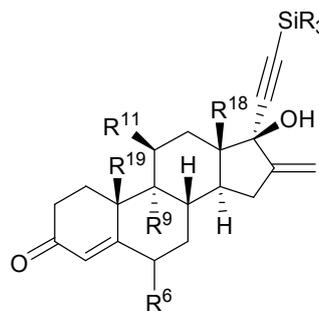
en los que R¹ es un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, preferentemente un alquilo C₁-C₃, más preferentemente se selecciona de metilo y etilo.

Por consiguiente, en una realización particular, el compuesto de fórmula (III) es un compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIa')

25



(IIIa)



(IIIa')

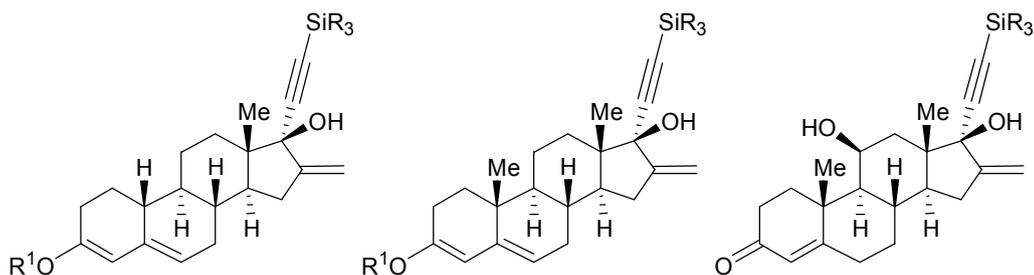
en las que R, R¹, R⁶, R⁹, R¹¹, R¹⁸ y R¹⁹ son tal como se han definido anteriormente.

30

Realizaciones preferidas adicionales para los compuestos de fórmula (IIIa) y (IIIa') son tal como las definidas anteriormente para (IIa).

Otros compuestos preferidos adicionales de fórmula (III) son los siguientes:

35



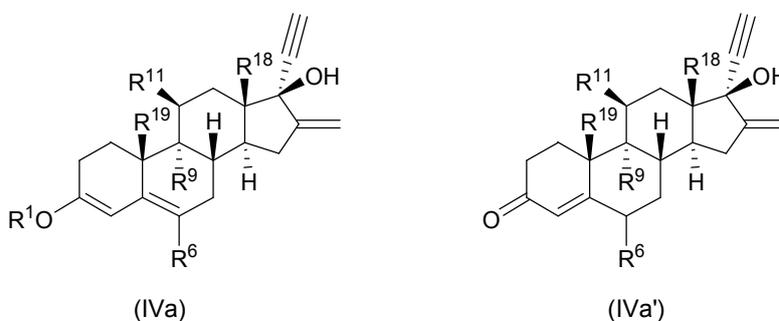
en los que

- 5 R es como se ha definido antes, preferentemente, cada R se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆ y fenilo, más preferentemente, cada R se selecciona independientemente de metilo, iso-propilo y fenilo; y

R¹ es un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, preferentemente un alquilo C₁-C₃, más preferentemente se selecciona de metilo y etilo.

10

Además, en una realización particular, el compuesto de fórmula (IV) es un compuesto de fórmula (IVa) o (IVa')



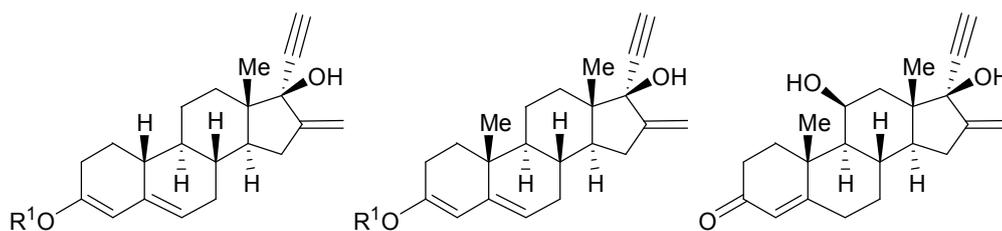
15

en las que R¹, R⁶, R⁹, R¹¹, R¹⁸ y R¹⁹ son tal como se han definido anteriormente.

20

Realizaciones preferidas adicionales para los compuestos de fórmula (IVa) y (IVa') son tal como las definidas anteriormente para (IIa).

Otros compuestos preferidos adicionales de fórmula (IV) son los siguientes:



25

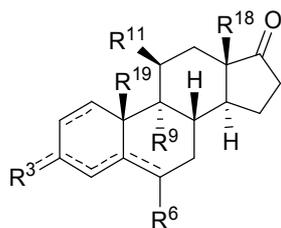
en los que R¹ es un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, preferentemente un alquilo C₁-C₃, más preferentemente se selecciona de metilo y etilo.

30

Los compuestos de fórmula (II) los conocen bien los expertos en la materia o pueden prepararse fácilmente mediante métodos conocidos en el estado de la técnica (por ejemplo, tal como se divulga en los documentos WO 97/23498, US 3.166.551, US 3.516.991, US 3.275.666, US 3.300.521, US 3.641.069 y US 4.416.821).

35

En una realización particular, pueden prepararse compuestos de fórmula (II) que tienen un grupo metileno (=CH₂) en la posición 16 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V)



(V)

5 en la que R³, R⁶, R⁹, R¹¹, R¹⁸, R¹⁹ y \equiv son tal como se han definido anteriormente,

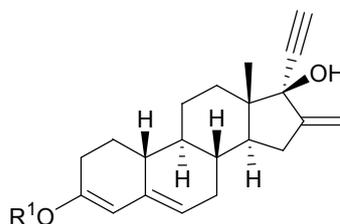
con oxolato de dimetilo o dietilo en presencia de una base (por ejemplo un alcanoato de metal alcalino, tal como metóxido de sodio o etóxido de sodio) y, posteriormente, con formaldehído en presencia de ácido acético y trietilamina. En una realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre -20 y +50 °C, preferentemente entre -10 y +20 °C, más preferentemente entre -5 y +10 °C.

10 Los 16-metilen-17 α -etinil-17 β -hidroxiesteroides obtenidos por el proceso de etinilación de la invención son intermedios útiles en la preparación de varios agentes farmacéuticamente activos, tales como, por ejemplo, Nestorone®, alcohol de nestorone o acetato de melengestrol. Por tanto, en otro aspecto, la invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (III) como se define en el presente documento en la preparación de Nestorone®, alcohol de nestorone o acetato de melengestrol.

15 En un aspecto adicional la invención se refiere a un proceso para la preparación de Nestorone®, alcohol de nestorone o acetato de melengestrol, que comprende el proceso de etinilación de la invención.

20 Los expertos en la materia conocen bien procesos para convertir 16-metilen-17 α -etinil-17 β -hidroxiesteroides en dichos compuestos farmacéuticamente activos. Por ejemplo, pueden convertirse compuestos de fórmula (IV) en Nestorone®, alcohol de nestorone y acetato de melengestrol siguiendo los métodos divulgados, por ejemplo, en los documentos US 4.614.621 y WO 97/23498.

25 En una realización particular, pueden convertirse adicionalmente compuestos de fórmula (IVa-1)



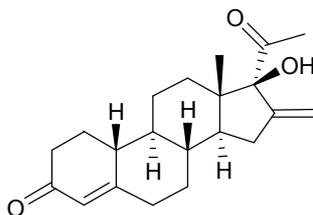
(IVa-1)

30 en la que R¹ es como se define en el presente documento;

35 en Nestorone® siguiendo métodos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, siguiendo un procedimiento sintético similar al divulgado en el documento WO 97/23498 (ejemplos 4-14) y en el documento US 4.614.621 (ejemplos 5-8).

40 En una realización, pueden obtenerse alcohol de Nestorone y Nestorone® a partir de un compuesto de fórmula (IVa-1) mediante un proceso que comprende:

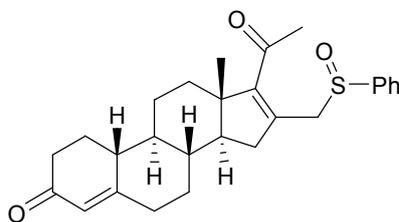
(a) hidrolizar el enol-éter e hidratar el grupo etinilo para proporcionar un compuesto de fórmula 6



(6)

45

(b) hacer reaccionar el compuesto **6** con un agente de fenilsulfenilación para proporcionar un compuesto de fórmula **7**

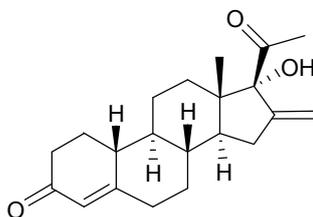


5

(7)

(c) hacer reaccionar el compuesto **7** con un reactivo tiofílico para proporcionar un compuesto de fórmula **8** (alcohol de Nestorone)

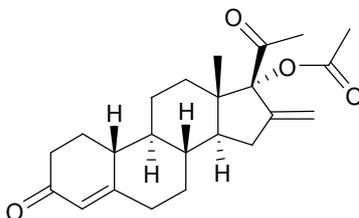
10



(8)

(d) acetilar el compuesto de fórmula **8** para proporcionar Nestorone® (**9**)

15



(9).

20

En una realización particular, la etapa (a) anterior se realiza tratando un compuesto de fórmula (IVa-1) con un ácido, preferentemente un ácido inorgánico tal como ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido clorhídrico, en presencia de óxido de mercurio (HgO) y un disolvente orgánico (por ejemplo acetona).

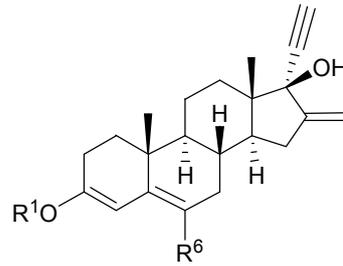
25 En una realización particular, la etapa (b) anterior se realiza tratando el compuesto **6** con un agente de fenilsulfenilación, tal como, por ejemplo, PhSCl, PhSBr o PhSSPh, en presencia de un disolvente orgánico (por ejemplo cloruro de metileno) y una base.

30 En una realización particular, la etapa (c) anterior se realiza tratando el compuesto **7** con un reactivo tiofílico, tal como, por ejemplo, trimetilfosfito, tris(dimetilamino)fosfina, tris(dietilamino)fosfina, tiofenóxido, sulfuro de sodio, piperidina o pirrolidina, en presencia de un disolvente orgánico (por ejemplo un alcohol, tal como MeOH).

35 En una realización particular, puede purificarse alcohol de Nestorone (compuesto **8**) mediante recristalización en acetona. Esta purificación permite obtener el compuesto **8** con un alto rendimiento y pureza.

En una realización particular, la etapa (d) anterior se realiza tratando el compuesto **8** con un agente acetilante, tal como, por ejemplo, anhídrido de acetilo o cloruro de acetilo, en presencia de un disolvente orgánico.

40 En otra realización pueden convertirse adicionalmente compuestos de fórmula (IVa-2)



(IVa-2)

5 en la que

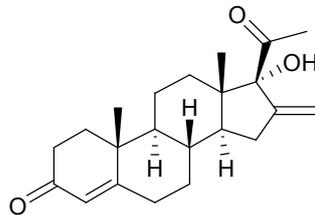
R¹ es como se define en el presente documento;

R⁶ es H o Me;

10 en acetato de melengestrol siguiendo métodos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, siguiendo un procedimiento sintético similar al divulgado en el documento WO 97/23498 (ejemplos 4-14) y en el documento US 4.614.621 (ejemplos 3-8).

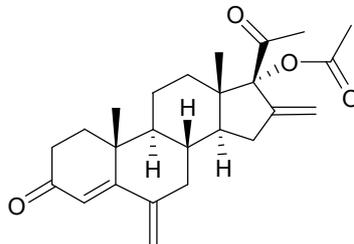
15 En una realización puede obtenerse acetato de melengestrol a partir de un compuesto de fórmula (IVa-2) en la que R⁶ es H mediante un proceso que comprende:

20 - las etapas (a), (b) y (c) como se han definido para la síntesis de Nestorone®, es decir, hidrolizar el enol-éter, hidratar el grupo etinilo, hacer reaccionar el compuesto resultante con un agente de fenilsulfenilación y después con un reactivo tiofílico, para proporcionar un compuesto de fórmula **10**



(10)

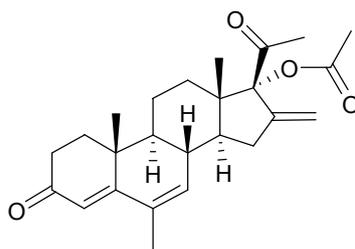
25 - someter el compuesto **10** a una reacción de Mannich seguido por una eliminación de Hoffmann para formar el doble enlace exocíclico en la posición 6 y acetilar para proporcionar el compuesto **11**



(11)

30 - isomerizar el doble enlace exocíclico en la posición 6 en el compuesto **11** para proporcionar acetato de melengestrol (**12**)

35



(12).

5 En una realización particular, la hidrólisis del enol-éter, la hidratación del grupo etinilo, el tratamiento con un agente de fenilsulfenilación y con un reactivo tiofílico, y la reacción de acetilación pueden realizarse en las condiciones definidas anteriormente para la síntesis de Nestorone®.

10 La reacción de Mannich, la eliminación de Hoffmann y la isomerización del doble enlace exocíclico pueden realizarse mediante métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, siguiendo el proceso divulgado en el documento US 2009/012321.

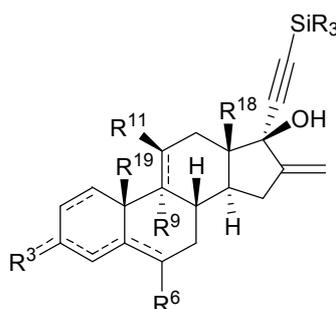
15 En una realización particular, la reacción de Mannich puede realizarse en presencia de una amina primaria o secundaria tal como N,N-dimetilanilina, N-metilanilina, pirrolidina, piperidina, morfolina, dietilamina, diisopropilamina o N-metilbencilamina, preferentemente N,N-dimetilanilina. En una realización, la reacción de Mannich se lleva a cabo en presencia de ortoformiato de trietilo, formaldehído y N,N-dimetilanilina.

20 En una realización particular, la eliminación de Hoffmann puede realizarse en presencia de ácidos tales como ácidos minerales (por ejemplo cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico) o ácidos orgánicos fuertes (por ejemplo ácido tricloroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico), preferentemente en presencia de cloruro de hidrógeno.

25 En una realización particular, la isomerización del doble enlace exocíclico en la posición 6 puede realizarse mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio/carbono (Pd/C).

Compuestos de fórmula (III)

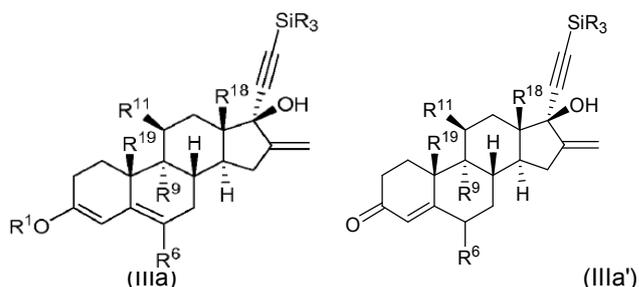
En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III)



(III)

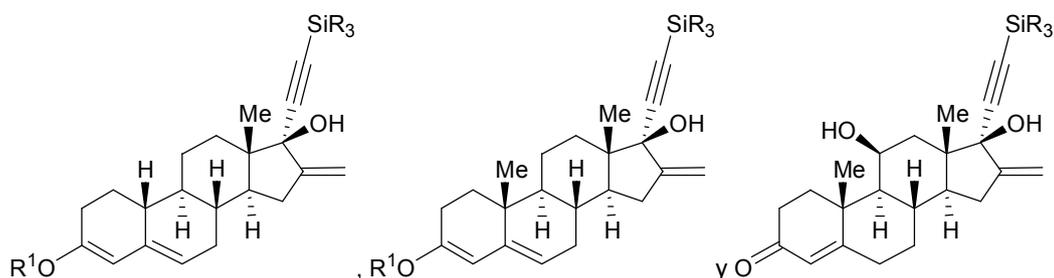
30 en la que R, R³, R⁶, R⁹, R¹¹, R¹⁸, R¹⁹ y \equiv son como se definen en el presente documento.

35 En una realización particular, el compuesto de fórmula (III) es un compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIa')



40 en las que R, R¹, R⁶, R⁹, R¹¹, R¹⁸ y R¹⁹ son tal como se han definido anteriormente.

En otra realización, el compuesto de fórmula (III) se selecciona de los siguientes:

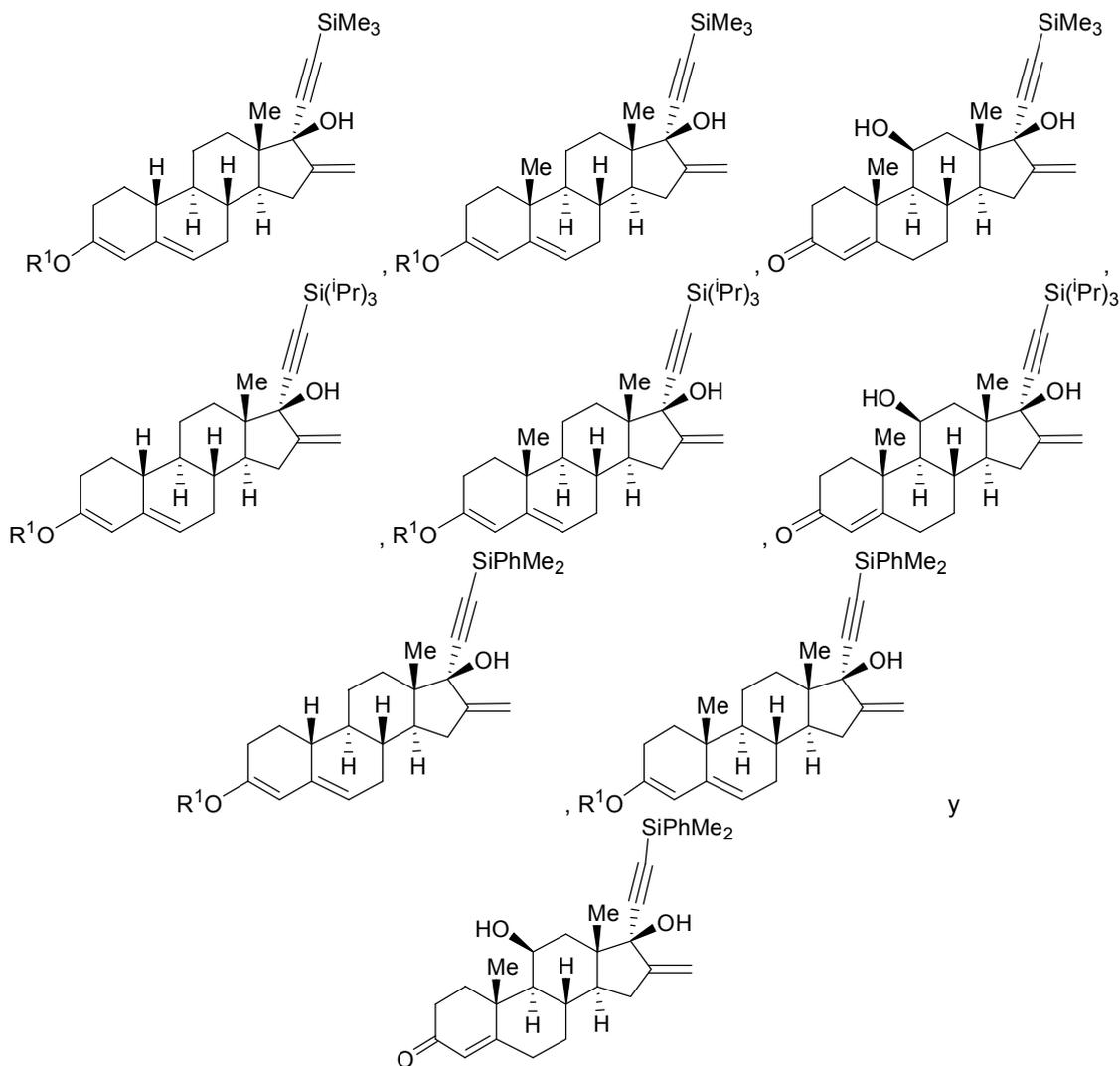


5 en los que

R es como se ha definido antes, preferentemente, cada R se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆ y fenilo. Más preferentemente, cada R se selecciona independientemente de metilo, iso-propilo y fenilo. En una realización adicional, -SiR₃ se selecciona de Me₃Si-, ⁱPr₃Si-, PhMe₂Si-; y

R¹ es un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, preferentemente un alquilo C₁-C₃, más preferentemente se selecciona de metilo y etilo.

15 En una realización adicional, el compuesto de fórmula (III) se selecciona de los siguientes:



20 en los que

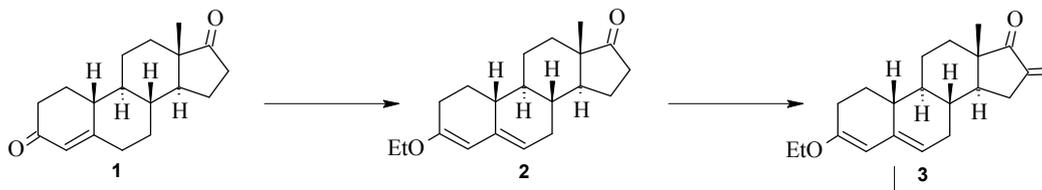
R¹ es preferentemente un alquilo C₁-C₃, más preferentemente se selecciona de metilo y etilo.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no deben considerarse limitativos de la invención.

5

Ejemplos

Ejemplo 1. Síntesis de 3-etoxi-16-metilen-18-metil-19-norandrosta-3,5-dien-17-ona (3)



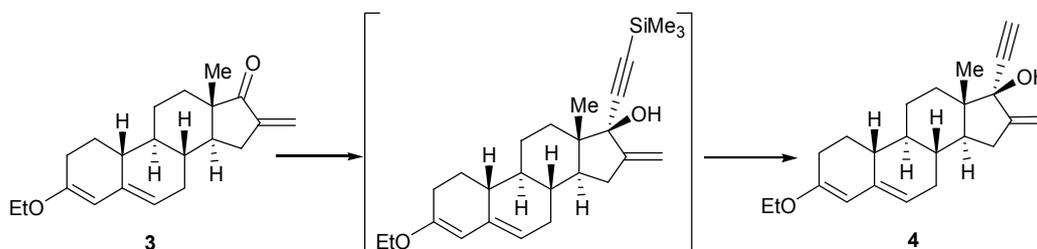
10

Se preparó el enol-éter (2) haciendo reaccionar 19-norandrostendiona (1) con ortoformiato de trimetilo en THF mediante catálisis ácida. No se aisló el compuesto (2), sino que se usó directamente en la siguiente etapa.

15 Se obtuvo el compuesto (3) tratando el enol-éter (2) con oxalato de dietilo y una base. Se han usado tanto metóxido de sodio como etóxido de sodio como base, proporcionando la terminación de la reacción en aproximadamente una hora. Después, se añadieron ácido acético, metanol y trietilamina y formaldehído acuoso a la mezcla de reacción. Se llevó a cabo la reacción a 0 °C y se completó en aproximadamente 2 horas (el documento WO 97/23498 divulga que esta reacción se realiza preferentemente a 0 °C, sin embargo se ha observado que la reacción avanza a temperatura inferior, tal como 0 °C, proporcionando el producto deseado con menos impurezas). Después, se añadió agua y se evaporó a vacío el disolvente. Se filtró el sólido resultante, se lavó con agua y se secó. Puede purificarse opcionalmente mediante recristalización en una mezcla de MeOH/H₂O 6/1 proporcionando el compuesto (3) con un rendimiento del 80 %.

25 El compuesto (3), 16-metilen-norAD, es un producto comercial bien conocido en el estado de la técnica y se divulga en los documentos US 3.275.666 y US 3.300.521.

Ejemplo 2. Síntesis de 3-etoxi-16-metilen-17 α -etnilil-17 β -hidroxi-18-metil-19-norandrosta-3,5-dieno (4)



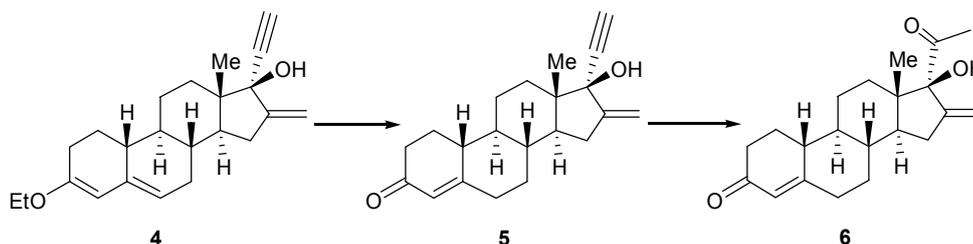
30

Se añadieron 24,5 ml de THF a un matraz de fondo redondo en atmósfera inerte y se enfrió hasta -5/-10 °C. Después, se añadió trimetilsililacetileno (1,6 equiv.) seguido por la adición gota a gota de HMDSLi 1,3 M (1,8 equiv.).

35 Se agitó la mezcla a -5/-10 °C durante 30 minutos. Después, se añadió una solución de compuesto 3 (9,74 g) en THF (39 ml) a la misma temperatura. Cuando se completó la reacción, se añadieron 49 ml de metanol y 2,14 g de carbonato de potasio (0,5 equiv.) disueltos en 13,5 ml de agua. Se aumentó la temperatura hasta 20-25 °C hasta que se completó la reacción. Se añadieron 29 ml de agua y se destilaron a vacío los disolventes. Se filtró el sólido resultante, se lavó con 20 ml de agua y se secó a 50 °C, dando lugar al compuesto 4 con un rendimiento del 92 %.

40

Ejemplo 3. Síntesis de 16-metilen-17 α -acetil-17 β -hidroxi-18-metil-19-norandrosta-4-en-3-ona (6)

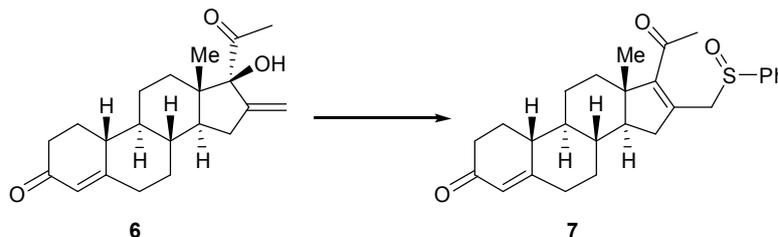


Se obtuvo el compuesto (5) tratando una solución de compuesto (4) en acetona con una solución de ácido sulfúrico

y HgO en agua. Se formó el intermedio (**5**) mediante hidrólisis del enol-éter y, sin aislamiento, se mantuvo a 65 °C durante 1 hora dando lugar a la hidratación del grupo etinilo para dar metilcetona. Cuando se completó la reacción, se eliminaron las sales de mercurio. Se neutralizó la mezcla de reacción con amoníaco, se añadió agua y se evaporó a vacío la acetona. Se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂, se trató con ácido acético y Zn para eliminar residuos de mercurio.

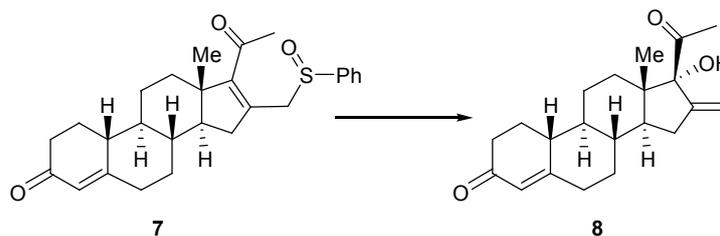
Se aisló el compuesto (**6**) con una alta pureza (más del 99 % mediante HPLC), de modo que no se necesita purificación adicional.

10 Ejemplo 4. Síntesis de 16-fenilsulfonilmetileno-18-metil-19-norpregna-4,16-dieno (**7**)



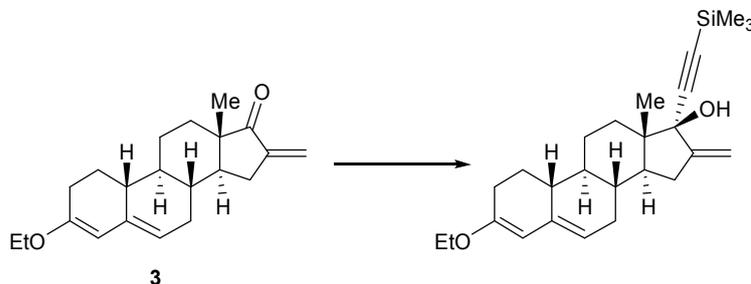
Se añadió una solución de cloruro de fenilsulfenilo (1,6 equiv.) en CH₂Cl₂ al compuesto (**6**). Se realizó la reacción a una temperatura de -20 °C ± 5 °C y se emplearon DMAP (0,2 equiv.) y Et₃N (3 equiv.) catalíticos. Cuando se completó la reacción, se eliminó el exceso de PhSCl con MeOH y adición adicional de HCl al 10 %. Se decantó la mezcla, se lavó con NaHCO₃ para eliminar residuos ácidos y se sustituyó el disolvente por metanol mediante destilación.

20 Ejemplo 5. Síntesis de 16-metilen-17α-hidroxi-18-metil-19-norpregn-4-en-3-ona (**8**)



Se realizó la reacción en presencia de trimetilfosfito (4 equiv.) y Et₃N (0,6 equiv.) y MeOH como disolvente en una razón óptima de 8 l/kg de compuesto (**7**) a 65 °C durante 14 h. Cuando se completó la reacción, se enfrió hasta 10 °C y precipitó alcohol de Nestorone (**8**) como un sólido blanco. Se añadió HCl al 10 %, se neutralizó y se eliminó a vacío el metanol. Se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂, se eliminó el disolvente y se añadió acetona para purificar el compuesto (**8**) por cristalización.

30 Ejemplo 6. Reacción de etinilación con trimetilsililacetileno y aislamiento del intermedio de sililetinilo



Se añadieron gota a gota 67,5 ml de una solución de HMDSLi 1,3 M en THF a una solución de 11,4 ml de trimetilsililacetileno (80 mmol) y 37,5 ml de THF anhidro a -10 °C en atmósfera inerte. Se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos para formar el anión. Después, se añadió una solución de compuesto **3** (15 g, 48 mmol) en THF anhidro (60 ml). Cuando se completó la reacción (aproximadamente 30 min), se añadieron 90 ml de una solución acuosa de cloruro de amonio al 12 % y se separaron las fases. Se destiló el disolvente de la fase orgánica hasta que se obtuvo un residuo, produciendo 19,5 g de 3-etoxi-16-metilen-17α-trimetilsililetinil-17β-hidroxi-19-norandrost-3,5-dieno como un aceite (rendimiento del 99 %). El aceite resultante es lo bastante puro como para usarse directamente en la siguiente reacción o puede purificarse mediante cromatografía en columna.

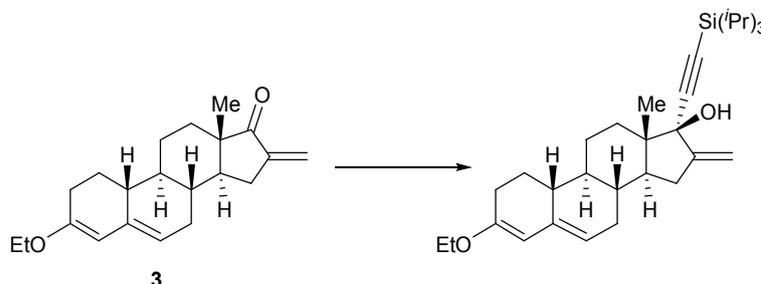
RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 0,75 (3H, s, H18); 0,11 (9H, (Si-(CH₃))); 1,25 (3H, m, (CH₂-CH₃)); 3,71 (2H, m, (CH₂-

CH₃); 5,16 (1H, s, H4); 5,25 (1H, s, H6); 5,01-5,32 (2H, s, CH₂ exocíclico).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃): δ 0,02 (Si-(CH₃)); 12,6 (CH₃, C18); 14,6 (CH₂-CH₃); 26,5; 27,2; 28,9; 30,3; 31,0; 32,1; 37,1; 41,5; 43,8; 47,2; 47,1; 62,2 (CH₂-CH₃); 67,8 (C, C21); 80,8 (C, C17); 90,2 (C, C20); 99,7 (CH, C4); 109,1 (CH₂, exocíclico); 117,3 (CH₂, C6); 136,2 (C, C5); 154,1 (C, C3); 156,9 (C, C16).

5

Ejemplo 7. Reacción de etinilación con triisopropilsililacetileno y aislamiento del intermedio de sililetinilo

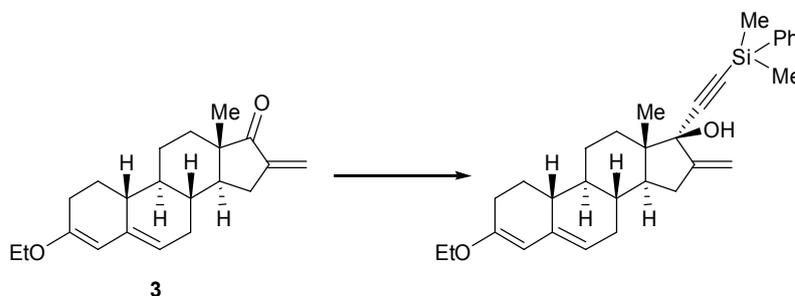


10 Se añadieron gota a gota 4,5 ml de una solución de HMDSLi 1,3 M en THF a una solución de 0,54 ml de triisopropilsililacetileno (3,64 mmol) y 3,0 ml de THF anhidro a -5 °C en atmósfera inerte. Se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos para formar el anión. Después, se añadió una solución de compuesto **3** (1 g, 3,2 mmol) en THF anhidro (4 ml). Cuando se completó la reacción (aproximadamente 30 min), se añadieron 3 ml de una solución acuosa de cloruro de amonio al 12 % y se separaron las fases. Se destiló el disolvente de la fase orgánica hasta que se obtuvo un aceite, produciendo 1,27 g de 3-etoxi-16-metilen-17α-triisopropilsililetinil-17β-hidroxi-19-norandrosta-3,5-dieno como un aceite (rendimiento del 81 %). El aceite resultante es lo bastante puro como para usarse directamente en la siguiente reacción o puede purificarse mediante cromatografía en columna.

15 **RMN ¹H** (400 MHz; (CD₃)₂SO): δ 0,64 (3H, s, H18); 1,01 (18H, (Si-CH(CH₃))); 1,14 (3H, m, (CH₂-CH₃)); 3,69 (2H, m, (CH₂-CH₃)); 5,16 (1H, s, H4); 5,22 (1H, s, H6); 4,89-5,48 (2H, s, exocíclico).

20 **RMN ¹³C** (100 MHz; (CD₃)₂SO): δ 10,8 (Si-CH(CH₃)₂); 12,6 (CH₃, C18); 14,0 (Si-CH(CH₃)₂); 14,4 (CH₂-CH₃); 26,7; 25,9; 28,3; 29,7; 30,8; 31,7; 36,5; 40,7; 43,7; 46,7; 46,6; 61,8 (CH₂-CH₃); 55,9 (C, C22); 79,7 (C, C17); 84,3 (C, C21); 99,6 (CH, C4); 110,7 (CH₂, exocíclico); 116,9 (CH₂, C6); 135,6 (C, C5); 154,6 (C, C3); 155,7 (CH₂, C16).

25 **Ejemplo 8. Reacción de etinilación con dimetilfenilsililacetileno y aislamiento del intermedio de sililetinilo**

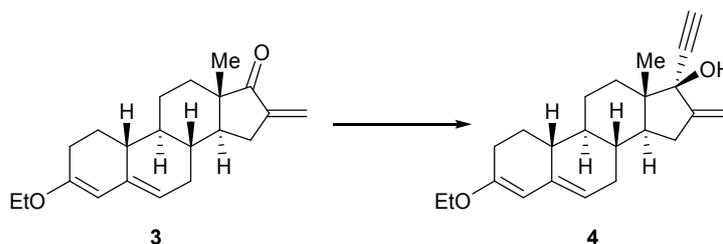


30 Se añadieron gota a gota 4,5 ml de una solución de HMDSLi 1,3 M en THF a una solución de 0,50 ml de dimetilfenilsililacetileno (3,4 mmol) y 3,0 ml de THF anhidro a 0 °C en atmósfera inerte. Se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos para formar el anión. Después, se añadió una solución de compuesto **3** (1,0 g, 3,2 mmol) en THF anhidro (4 ml). Cuando se completó la reacción (aproximadamente 30 min), se añadieron 0,5 ml de agua y se agitó la mezcla a 15 °C durante aproximadamente 30 min. Después, se añadieron 3 ml de una solución acuosa de cloruro de amonio al 12 % y se separaron las fases. Se destiló el disolvente de la fase orgánica hasta que se obtuvo un aceite, produciendo 1,49 g de 3-etoxi-16-metilen-17α-dimetilfenilsililetinil-17β-hidroxi-19-norandrosta-3,5-dieno como un aceite (rendimiento del 98 %). El aceite resultante es lo bastante puro como para usarse directamente en la siguiente reacción o puede purificarse mediante cromatografía en columna.

35 **RMN ¹H** (400 MHz; (CD₃)₂SO): δ 0,26 (6H, s, (Si-(CH₃))); 0,64 (3H, s, H18); 1,16 (3H, m, (CH₂-CH₃)); 3,67 (2H, m, (CH₂-CH₃)); 5,15 (1H, s, H4); 5,22 (1H, s, H6); 4,91-5,17 (2H, s, exocíclico); 7,32-7,49 (5H, m, Ph)

40 **RMN ¹³C** (100 MHz; (CD₃)₂SO): δ 0,8 (Si-(CH₃)); 12,7 (CH₃, C18); 14,6 (CH₂-CH₃); 26,7; 25,9; 28,4; 29,9; 30,6; 31,9; 36,5; 40,8; 43,5; 46,6; 61,9 (CH₂-CH₃); 75,6 (CH, C22); 79,1 (C, C17); 86,1 (C, C21); 99,8 (CH, C4); 108,4 (CH₂, exocíclico); 117,1 (CH₂, C6); 127,8-132,7 (Ph); 135,6 (C, C5); 154,2 (C, C3); 155,7 (CH₂, C16); 170,4 (Ph).

Ejemplo 9. Reacción de etinilación usando complejo de acetiluro de litio-etilendiamina (comparativo)



Se añadió una suspensión de complejo de acetiluro-etilendiamina (6 g, 65,2 mmol, comercialmente disponible de Aldrich) en 25 ml de THF, a una solución de compuesto **3** (5 g, 16 mmol) en 50 ml de THF a -30 °C. Se agitó la mezcla resultante a la misma temperatura durante 3 h (en ese momento, se observó un 5,4 % de material de partida sin reaccionar mediante HPLC) y después se hidrolizó mediante la adición de 75 ml de una solución acuosa de NH₄Cl al 12 %. Se separaron las dos fases. Se extrajo la fase acuosa con AcOEt, se combinaron las fases orgánicas y se evaporó el disolvente. Se aisló el producto en AcOEt y se secó produciendo 1,8 g de compuesto **4** (rendimiento del 33 %) junto con el 0,55 % de producto dimerizado.

Ejemplo 10. Reacción de etinilación usando cloruro de etinilmagnesio (comparativo)

Se añadió una solución de 7 g de compuesto **3** (22,4 mmol) en 35,5 ml de THF a 5 °C, a una solución de 84 ml de cloruro de etinilmagnesio (0,56 M, 47 mmol) en THF a la misma temperatura. Se agitó la mezcla resultante a la misma temperatura durante 5 h y después se hidrolizó mediante la adición de una solución acuosa de NH₄Cl al 12 %. Se separaron las dos fases. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se evaporó el disolvente. Se aisló el producto en acetona y se secó produciendo 3,73 g de compuesto **4** (rendimiento del 49 %).

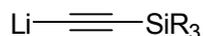
Ejemplo 11. Reacción de etinilación usando cloruro de etinilmagnesio y tricloruro de lantano (LaCl₃*2LiCl) (comparativo)

Se añadieron 10 ml de una solución de complejo de tricloruro de lantano-LiCl (0,6 M, 6 mmol) a una solución de 5 g de compuesto **3** (16 mmol) en 23 ml de THF a 5 °C. Se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se añadió una solución de 48 ml de cloruro de etinilmagnesio (0,56 M, 26,9 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Cuando se completó la reacción, se hidrolizó mediante la adición de 100 ml de una solución de ácido acético en agua al 10 %. Se separaron las dos fases. Se lavó la fase orgánica con salmuera, y se evaporó el disolvente. Se aisló el producto en acetona y se secó produciendo 2,63 g de compuesto **4** (rendimiento del 48 %).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de 16-metilen-17 α -etinil-17 β -hidroxiesteroides, que comprende

5 (a) tratar un 16-metilen-17-cetoesteroide con un compuesto de fórmula (I)

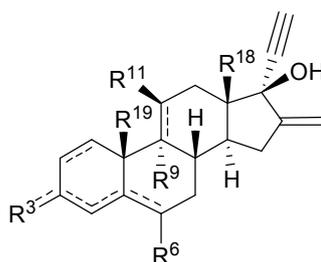


(I)

10 en la que cada R se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y halógeno y

15 (b) desililar el 16-metilen-17 α -sililetinil-17 β -hidroxiesteroide resultante.

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

20 en la que

25 R³ se selecciona de O y -OR¹, en el que R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; con la condición de que cuando R³ es O entonces hay dobles enlaces entre C₃ y R³ y entre C₄ y C₅ y enlaces sencillos entre C₃ y C₄ y entre C₅ y C₆, y cuando R³ es -OR¹ entonces hay enlaces sencillos entre C₃ y R³ y entre C₄ y C₅ y dobles enlaces entre C₃ y C₄ y entre C₅ y C₆;

30 R⁶ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, halógeno y metileno; con la condición de que cuando R⁶ es metileno entonces hay un doble enlace entre C₆ y R⁶ y un enlace sencillo entre C₅ y C₆;

R⁹ se selecciona de H y halógeno o está ausente cuando hay un doble enlace entre C₉ y C₁₁;

35 R¹¹ se selecciona de H, OH y halógeno o está ausente cuando hay un doble enlace entre C₉ y C₁₁;

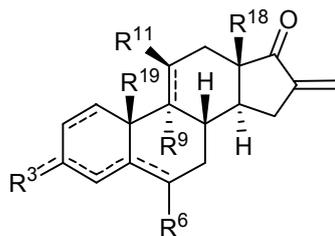
R¹⁸ se selecciona de metilo y etilo;

R¹⁹ se selecciona de H y metilo;

40 \equiv es un enlace sencillo o doble,

que comprende:

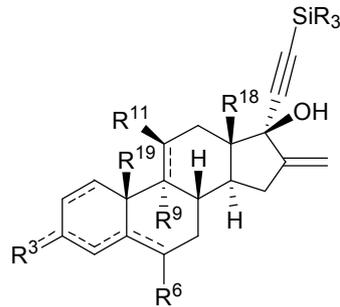
45 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

50 con un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1, para proporcionar un compuesto de

fórmula (III)



5

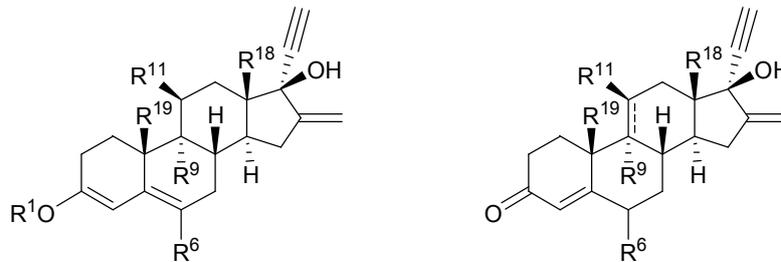
(III)

y

(b) desililar el compuesto de fórmula (III) para proporcionar un compuesto de fórmula (IV).

10

3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula (IV) es un compuesto de fórmula (IVa) o (IVa')



15

(IVa)

(IVa')

en las que R¹, R⁶, R⁹, R¹¹, R¹⁸ y R¹⁹ son como se han definido en la reivindicación 2.

20

4. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3, en el que

R³ se selecciona de O u -OR¹, en el que R¹ es un alquilo C₁-C₃;

R⁶ se selecciona de H, F, metilo y metileno;

25

R⁹ se selecciona de H y F;

R¹¹ se selecciona de H y OH o hay un doble enlace entre C₉ y C₁₁ y R⁹ y R¹¹ están ausentes;

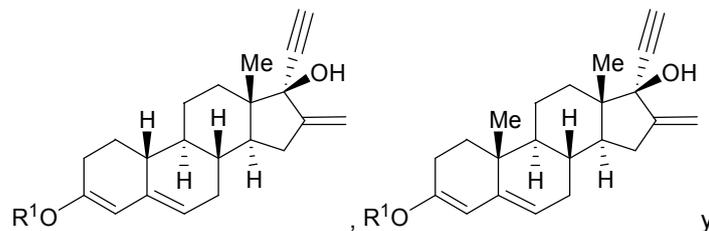
30

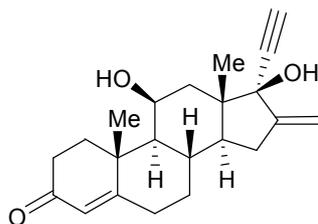
R¹⁸ se selecciona de metilo y etilo;

R¹⁹ se selecciona de H y metilo.

35

5. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que el compuesto de fórmula (IV) se selecciona de

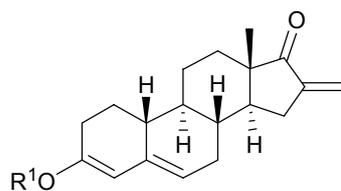




en las que R¹ es alquilo C₁-C₃.

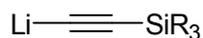
- 5 6. Proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que cada R se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₃ y fenilo.
7. Proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el compuesto de fórmula (I) es trimetilsililacetileno de litio.
- 10 8. Proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la etapa de desililación (b) se realiza por tratamiento con carbonato de potasio.
- 15 9. Proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el producto etinilado se convierte además en un compuesto seleccionado del grupo formado por Nestorone®, alcohol de Nestorone y acetato de melengestrol.
10. Proceso para la preparación de alcohol de Nestorone de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende las siguientes etapas:

- 20 (a) tratar un compuesto de fórmula (IIa-1)



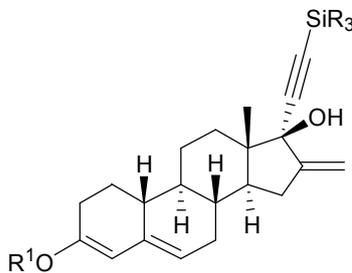
(IIa-1)

- 25 con un compuesto de fórmula (I)



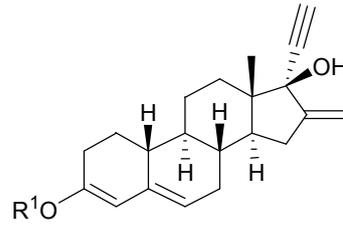
- 30 (I)

para proporcionar un compuesto de fórmula (IIIa-1)



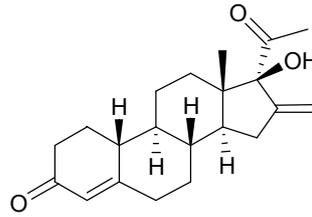
- 35 (IIIa-1)

- (b) desililar el compuesto de fórmula (IIIa-1) para proporcionar un compuesto de fórmula (IVa-1)



(IVa-1)

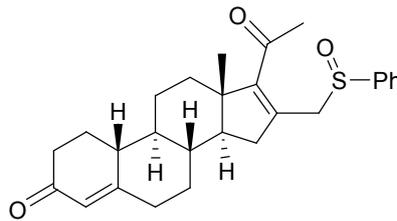
- 5 (c) hidrolizar el enol-éter e hidratar el grupo etinilo en el compuesto de fórmula (IVa-1) para proporcionar un compuesto de fórmula **6**



(6)

10

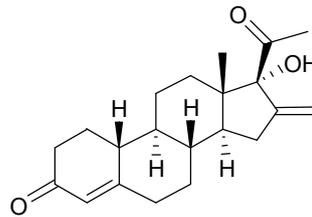
- (d) hacer reaccionar el compuesto **6** con un agente de fenilsulfenilación para proporcionar un compuesto de fórmula **7**



(7)

15

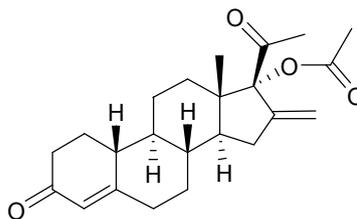
- 20 (e) hacer reaccionar el compuesto **7** con un reactivo tiofílico para proporcionar el compuesto de fórmula **8** (alcohol de Nestorone®)



(8).

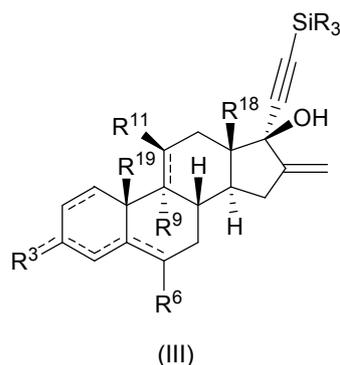
25

11. Proceso de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende además acetilar el compuesto de fórmula **8** para proporcionar Nestorone® (**9**)



30

12. Un compuesto de fórmula (III):



5 en la que

cada R se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y halógeno;

10 R³ se selecciona de O y -OR¹, en el que R¹ es un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; con la condición de que cuando R³ es O entonces hay dobles enlaces entre C₃ y R³ y entre C₄ y C₅ y enlaces sencillos entre C₃ y C₄ y entre C₅ y C₆, y cuando R³ es -OR¹ entonces hay enlaces sencillos entre C₃ y R³ y entre C₄ y C₅ y dobles enlaces entre C₃ y C₄ y entre C₅ y C₆;

15 R⁶ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, halógeno y metileno; con la condición de que cuando R⁶ es metileno entonces hay un doble enlace entre C₆ y R₆ y un enlace sencillo entre C₅ y C₆;

R⁹ se selecciona de H y halógeno o está ausente cuando hay un doble enlace entre C₉ y C₁₁;

20 R¹¹ se selecciona de H, OH y halógeno o está ausente cuando hay un doble enlace entre C₉ y C₁₁;

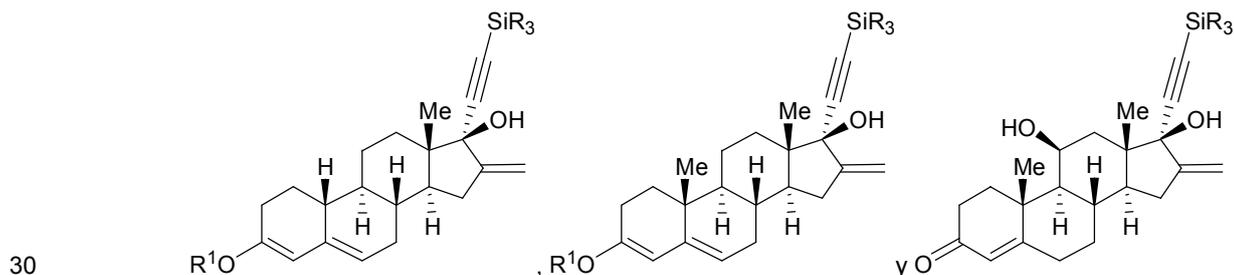
R¹⁸ se selecciona de metilo y etilo;

R¹⁹ se selecciona de H y metilo;

25

— es un enlace sencillo o doble.

13. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, que se selecciona de:

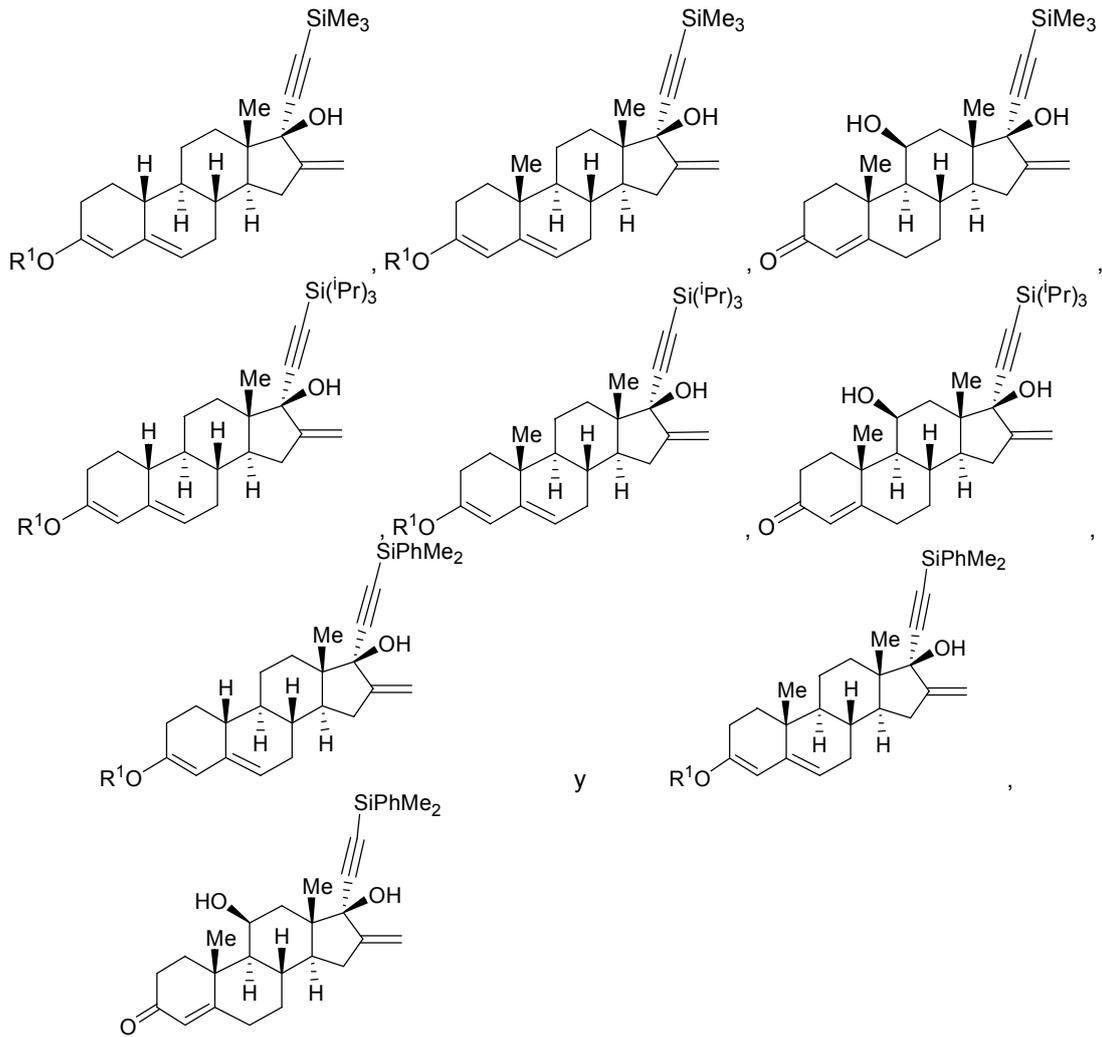


en las que

35 cada R se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₃ y fenilo y

R¹ es alquilo C₁-C₃.

14. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, que se selecciona de:



5

en las que R^1 se selecciona de metilo y etilo.

15. Uso de un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 12-14 para la preparación de un compuesto seleccionado del grupo formado por Nestorone®, alcohol de Nestorone y acetato de melengestrol.