

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 422**

51 Int. Cl.:

C07J 21/00 (2006.01)

C07J 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.09.2013** **PCT/IB2013/058248**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2014** **WO14037873**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2013** **E 13777150 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016** **EP 2892909**

54 Título: **Proceso para la preparación de 11-metilen-18-metilestr-4-en-3,17-diona, útil como intermedio en la síntesis de compuestos con actividad farmacológica**

30 Prioridad:

04.09.2012 IT MI20121472

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

27.02.2017

73 Titular/es:

INDUSTRIALE CHIMICA S.R.L. (100.0%)
Via Abbondio Sangiorgio, 12
20145 Milano, IT

72 Inventor/es:

LENNA, ROBERTO;
MARIANI, EDOARDO y
VANOSSI, ANDREA

74 Agente/Representante:

RUO , Alessandro

ES 2 603 422 T3

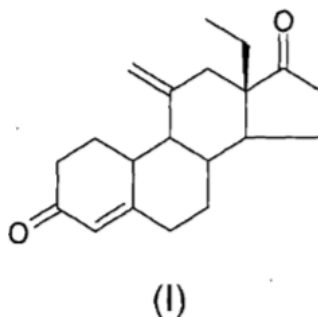
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

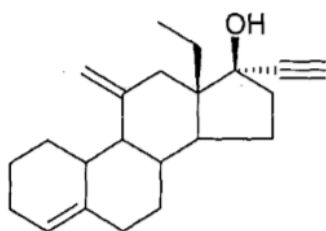
Proceso para la preparación de 11-metilen-18-metilestr-4-en-3,17-diona, útil como intermedio en la síntesis de compuestos con actividad farmacológica

Campo de la invención

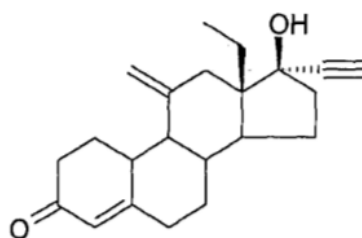
[0001] La presente invención se refiere a un proceso para la síntesis industrial de 11-metilen-18-metil-estr-4-en-3,17-diona, un compuesto que tiene la fórmula estructural (I) que se representa a continuación:



[0002] El compuesto 11-metilen-18-metil-estr-4-en-3,17-diona es un compuesto intermedio útil en la síntesis de los compuestos de progestina (17 α), 13-etil-11-metilen-18,19-dinorpregna-4-en-20-in-17 β -ol y (17 α), 13-etil-17-hidroxi-11-metilen-18,19-dinorpregna-4-en-20-in-3-ona, conocidos en el campo como Desogestrel y Etonogestrel, respectivamente, que tienen las fórmulas estructurales que se representan a continuación:



Desogestrel



Etonogestrel

Antecedentes de la técnica

[0003] El Desogestrel y el Etonogestrel se usan en formulaciones anticonceptivas de tercera generación particularmente útiles para la administración a sujetos que padecen diabetes o trastornos lipídicos, debido a su impacto mínimo sobre los niveles de glucosa en sangre y el perfil lipídico. Además, el Desogestrel y el Etonogestrel pueden utilizarse en dosis de estrógeno más bajas que los anticonceptivos de segunda generación, reduciendo la probabilidad de aumento de peso, mastodinia y migraña.

[0004] La síntesis de Desogestrel y Etonogestrel se realiza generalmente a partir del compuesto intermedio 11-metilen-18-metil-estr-4-en-3,17-diona que tiene la fórmula (I) representada anteriormente. Por ejemplo, la preparación de Etonogestrel a partir del compuesto (I) se describe en el artículo "*Synthesis of 13-ethyl-17-hydroxy-11-methylene-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ona (3-oxo desogestrel)*", H. Gao *et al.*, *STEROIDS*, 1997, 62(5), 398-402; la síntesis de Desogestrel a partir del compuesto (I) se describe en el artículo "*A partial synthesis of 13-ethyl-11-methylene-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-17-ol (desogestrel) based upon intramolecular oxidation of an 11 β -hydroxy-19-norsteroid to the 18 $\rightarrow$ 11 β -lactone*", M. J. van den Heuvel *et al.*, *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, 107/4, 331-334 (1988).

[0005] La síntesis de 11-metilen-18-metil-estr-4-en-3,17-diona se conoce a partir de diversas patentes y documentos de la bibliografía científica.

[0006] El primer documento que describe la síntesis del compuesto (I) es la patente de los EE.UU. 3.927.046 (1975). Esta síntesis utiliza 11 α -hidroxi-18-metil-estra-4-en-3,17-diona como producto de partida, que puede obtenerse a partir de 3,17-diceto-18-metil-estra-4-eno mediante hidroxilación en la posición 11 α con *Aspergillus Ochraceus*; la 11 α -hidroxi-18-metil-estra-4-en-3,17-diona se hace reaccionar con etilenglicol, protegiendo de este modo los dos grupos cetona como acetales.

[0007] Sin embargo, la síntesis que se describe en la presente patente tiene algunos inconvenientes.

[0008] En primer lugar, esta síntesis da como resultado una mezcla compleja de productos debido tanto a la migración del doble enlace de las posiciones 4(5) a las posiciones 5(10) y 5(6), y a la inestabilidad de configuración provocada por el hidroxilo en 11 α , como también se indica en *Tetrahedron* 50(36), 10709-10720, 1994. Esta mezcla compleja de productos, que consiste en isómeros de doble enlace y en estereoisómeros estructurales de la cadena principal, puede separarse mediante métodos de cromatografía sofisticados solamente con procedimientos de laboratorio largos y complejos, lo que hace que esta síntesis no sea absolutamente aplicable para preparar un producto en cantidades tales para hacer que sea adecuado para el desarrollo industrial.

[0009] Otro inconveniente de la síntesis del documento US 3.927.046 es que entre sus etapas, comprende la oxidación de cetal de 11 α -hidroxi-18-metil-estra-5-en-3,17-diona-3,17-dietileno a cetal de 18-metilestr-5-en-3,11,17-triona-3,17-dietileno con la mezcla de ácido CrO₃-sulfúrico (reactivo de Jones); el uso de un reactivo de cromo (VI), que es un carcinógeno reconocido, lo que hace que esta síntesis no sea aplicable para una producción a gran escala.

[0010] Finalmente, la función metileno en la posición 11 se introduce en el cetal de 18-metilestr-5-en-3,11,17-triona-3,17-dietileno a través del iluro de bromuro de trifenilfosfonio (reacción de Wittig) y continúa con la hidrólisis ácida de los dos acetales, obteniendo de este modo el producto deseado; como alternativa, se realiza la oxidación de 11 α -hidroxi-18-metil-estra-4-en-3,17-diona a 18-metil-estra-4-en-3,11,17-triona, seguida de la protección selectiva de los carbonilos en la posición 3 y 17 como cetales. Sin embargo, estos métodos no tienen una utilidad de síntesis a nivel práctico, como se ha señalado también en el artículo "*Selective Ketalization of Steroidal 3,11,17-Trione using Chlorotrimethylsilane as Catalyst*", X. Su *et al.*, *Synthetic communications* 25(18), 2807-2811 (1995).

[0011] Por otra parte, también la preparación descrita en el mismo artículo de X. Su *et al.*, también proporciona un rendimiento del 70 %, con la recuperación del producto mediante cromatografía en gel de sílice a baja presión, y la cromatografía, a su vez, es una técnica con una pobre utilidad industrial.

[0012] Síntesis totalmente diferentes, tales como por ejemplo la descrita en el artículo "*A short enantioselective total synthesis of the third-generation oral contraceptive Desogestrel*", E. J. Corey *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* vol. 121 (4) 710-714, 1999, donde se construye la cadena principal de esteroide, sin duda tienen un valor científico, pero no parecen susceptibles de aplicación industrial; una razón es que con el fin de obtener 17 α -hidroxi-11-metilen-18-metilestr-4-en-3-ona, se requieren al menos 13 etapas de síntesis, que se suman a la etapa necesaria para la oxidación de la posición 17.

[0013] Un inconveniente similar - el número excesivo de reacciones necesarias - también puede encontrarse en la síntesis descrita en la solicitud de patente CN 1865276, que aunque parte de la cadena principal de esteroide ya completada, requiere 11 etapas de reacción para obtener 11-metilen-18-metilestr-4-en-3,17-diona.

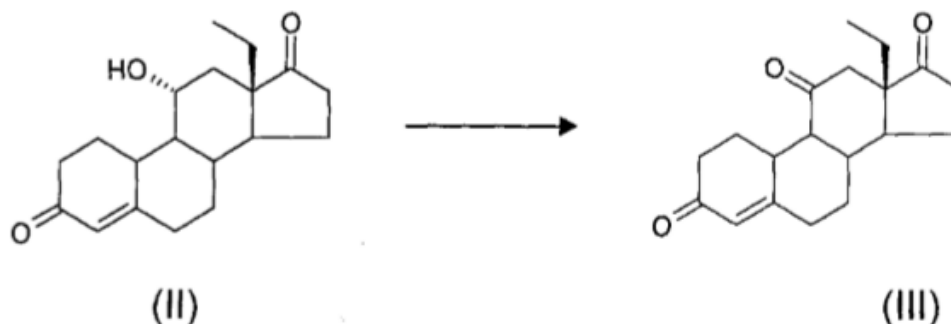
Sumario de la invención

[0014] El objeto de la presente invención es obviar los inconvenientes de los procesos de la técnica anterior.

[0015] En particular, el objeto de la invención es proporcionar un proceso para la síntesis de 11-metilen-18-metilestr-4-en-3,17-diona, que evita el uso de reactivos a base de cromo(VI), purificaciones cromatográficas, y que reduce el número total de etapas de reacción en comparación con los procesos conocidos.

[0016] Estos y otros objetos se consiguen con la presente invención que consiste en un proceso para la síntesis de 11-metilen-18-metil-estra-4-en-3,17-diona, que comprende las siguientes etapas:

- 1) oxidación de 11 α -hidroxi-18-metil-estra-4-en-3,17-diona (II) a 18-metil-estra-4-en-3,11,17-triona (III):

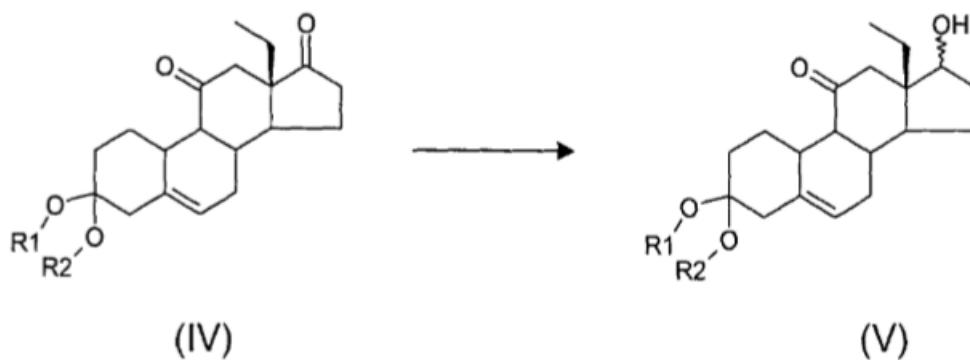


2) protección como acetal de la posición 3 de 18-metil-estra-4-en-3,11,17-triona (III) para formar 3,3'-acetal de 18-metil-estra-5-en-3,11,17-triona (IV):



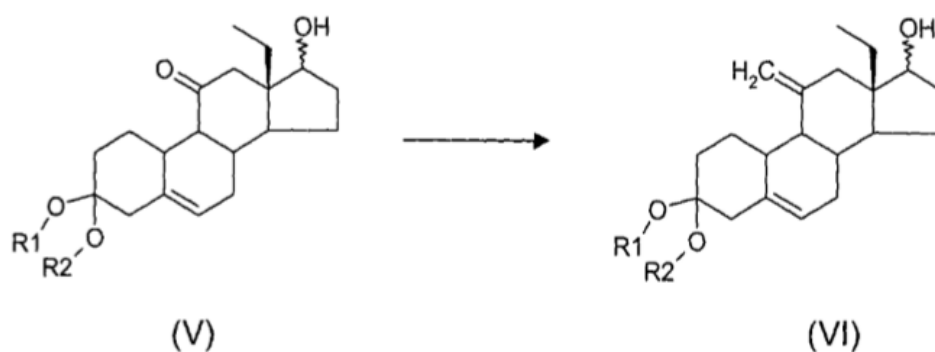
5

3) reducción selectiva del grupo carbonilo en la posición 17 del 3,3'-acetal de 18-metil-estra-5-en-3,11,17-triona (IV) para formar 3,3'-acetal de 17-hidroxi-18-metil-estra-5-en-3,11-diona (V):



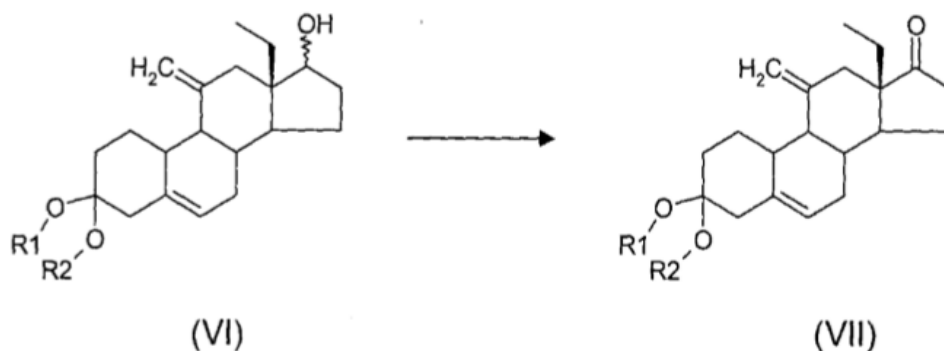
10

4) reacción de Wittig sobre el compuesto intermedio (V) para formar el correspondiente derivado de metileno (VI), 3,3'-acetal de 17-hidroxi-11-metilen-18-metil-estra-5-en-3-ona:

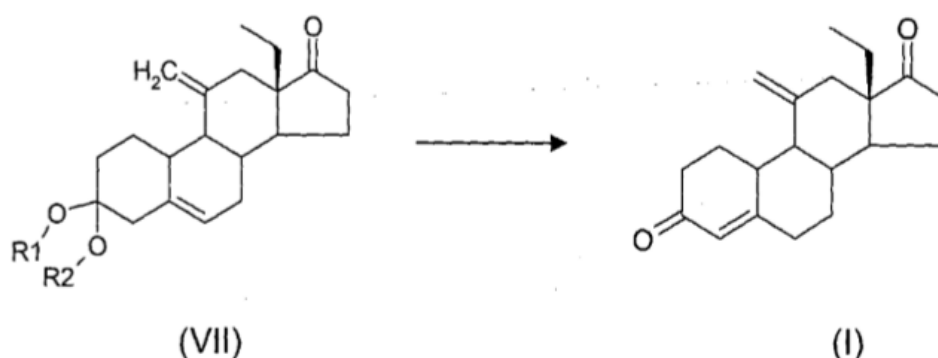


15

5) oxidación del compuesto intermedio (VI) para formar 3,3'-acetal de 11-metilen-18-metil-estra-5-en-3,17-diona (VII):



6) hidrólisis del compuesto intermedio (VII) para formar 11-metilen-18-metil-estr-4-en-3,17-diona (I):



[0017] En las fórmulas anteriores (IV)-(VII), R1 y R2 pueden ser ya sea radicales alquilo C1-C3 separados iguales entre sí, o pueden formar un radical alquilo C2-C4 bidentado único, formando de este modo una estructura de acetal cíclico; en las fórmulas (V) y (VI), el símbolo indica que el grupo -OH puede tener la configuración α o β .

Descripción detallada de la invención

[0018] El producto de partida de la síntesis de la invención es el mismo que en la síntesis descrita en el documento US 3.927.046.

[0019] Las reacciones 1, 2 y 4 a 6 de la síntesis descrita anteriormente se realizan con métodos conocidos para el experto en la materia.

[0020] En particular, la oxidación del compuesto (II) (etapa 1) se realiza por medio del complejo piridina-SO₃ en dimetilsulfóxido y en presencia de una amina terciaria; la protección del compuesto (III) (etapa 2) se realiza haciendo reaccionar este último con el alcohol C1-C3 o glicol C2-C4 seleccionados (se prefieren entre los glicoles el etilenglicol o el neopentilglicol, 2,2-dimetil-1,3-propandiol) en presencia de ortoformiato de trietilo y un ácido; la reacción de Wittig en el compuesto (V) (etapa 4) se realiza tratando este compuesto con una sal de fosfonio (se prefiere yoduro de metil trifenilfosfonio) en presencia de una base tal como un hidruro alcalino o un alcóxido; la oxidación del compuesto (VI) (etapa 5) se realiza calentando a reflujo durante varias horas una mezcla que contiene el compuesto y ácido 2-yodoxibenzoico (o una mezcla de los mismos estabilizada con otros ácidos); y la hidrólisis del compuesto (VII) (etapa 6) se realiza tratándolo con un ácido fuerte, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

[0021] La etapa 3 es característica de la invención, la reducción selectiva del carbonilo en la posición 17 solamente del compuesto (IV), en presencia de un carbonilo en la posición 11, para formar el correspondiente 17-alcohol (V). En la fórmula del compuesto (V) (como en la del compuesto (VI)), la estereoquímica del grupo -OH en la posición 17 es indefinida. En realidad, se ha observado experimentalmente que operando de acuerdo con la invención, el isómero β se obtiene selectivamente o exclusivamente en esta etapa, incluso si no se usa ninguna de las técnicas conocidas para inducir una estereoquímica particular en esta reacción. La estereoquímica en la posición 17, en cualquier caso, carece de importancia para el proceso de la invención, ya que en la etapa 5, el grupo -OH en la posición 17 del compuesto (VI) se oxida de nuevo a la cetona correspondiente.

[0022] La reducción selectiva del carbonilo en la posición 17 solo evita la necesidad de volver a oxidar selectivamente un posible grupo alcohol en la posición 11 y permite que el grupo carbonilo esté en esta posición, ya

listo para la posterior reacción de Wittig, que introduce un grupo metileno en esta posición.

[0023] Se obtiene una reducción selectiva de este tipo usando hidruros metálicos tales como borohidruro de sodio e hidruro de litio y aluminio en presencia de tricloruro de cerio; se usa preferentemente borohidruro de sodio en presencia de heptahidrato de tricloruro de cerio. La temperatura de reacción es de -10 °C a 40 °C, preferentemente de 0 a 10 °C. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 3 horas, preferentemente de 1 a 2 horas. La reacción se produce usando como disolvente una mezcla entre al menos dos disolventes seleccionados entre metanol, etanol, isopropanol, ciclohexanol, éter etílico, éter isopropílico, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, cloroformo y cloruro de metileno, siendo dicha mezcla de manera que al menos uno de los componentes sea un alcohol y al menos un segundo componente sea distinto de un alcohol.

[0024] La reducción selectiva del grupo carbonilo en la posición 17 de 3,3'-acetal de 18-metil-estra-5-en-3,11,17-triona (IV) para formar el correspondiente 17-alcohol (V), es decir, la etapa 3 del proceso descrito anteriormente, es un objeto adicional de la presente invención.

[0025] El proceso de la invención permite que se consigan varias ventajas en comparación con la técnica anterior. Como ya se ha mencionado anteriormente, en comparación con el proceso del documento US 3.927.046, se evita el uso de reactivos a base de cromo (VI); no requiere recurrir a purificaciones cromatográficas; y en comparación con el método de síntesis total descrito en el artículo anterior por E. J. Corey *et al.*, o con el método en el documento CN 1865276, se reduce en gran medida el número de etapas del proceso, permitiendo que se obtenga 11-metilen-18-metilestr-4-en-3,17-diona a partir de 11 α -hidroxi-18-metil-estra-4-en-3,17-diona en solo 6 reacciones. Además, evita la necesidad de la reacción de doble protección de los carbonilos en la posición 3 y 17 (y los inconvenientes anteriormente mencionados relacionados con una doble protección de este tipo, es decir la formación de una mezcla compleja de productos debido tanto a la migración del doble enlace de las posiciones 4(5) a las posiciones 5(10) y 5(6) como a la inestabilidad de la configuración provocada por el hidroxilo en 11 α) y solo requiere el uso de reactivos y disolventes utilizados habitualmente disponibles fácilmente en el mercado y utilizables sin responsabilidades legislativas particulares.

[0026] La invención se describirá adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos.

[0027] Los datos analíticos proporcionados en los ejemplos se obtuvieron en las siguientes condiciones:

- espectros de IR obtenidos a partir de muestras de sedimento de KBr;
- espectros de RMN registrados en muestras disueltas en CDCl₃;
- espectros de masas obtenidos a través de impacto electrónico (IE) o ionización química (IQ). En el caso de la ionización química (IQ), los picos registrados muestran una masa +1 en comparación con la teórica.

[0028] Todas las reacciones descritas en los ejemplos se realizan en una atmósfera inerte (nitrógeno).

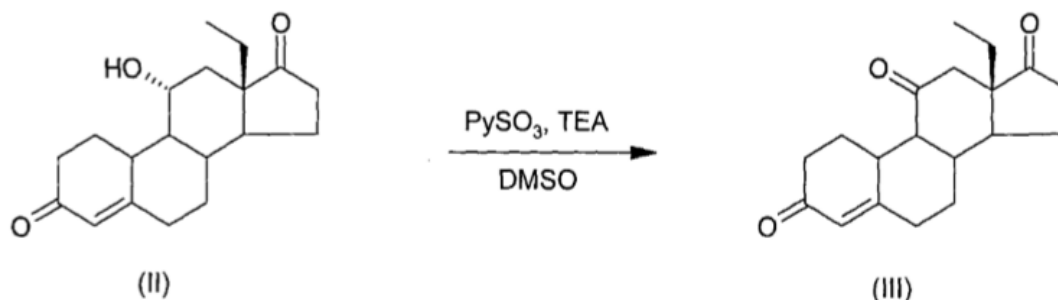
[0029] En los ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas:

AcOiPr: acetato de isopropilo
 DMSO: dimetilsulfóxido
 HPTLC: cromatografía en capa fina de alto rendimiento
 IBX: ácido 2-yodoxibenzoico
 iPrO₂: éter isopropílico
 MePPh₃l: yoduro de metil trifenilfosfonio
 Me-THF: 2-metil-tetrahidrofurano
 MTBE: metiltercbutiléter
 PTSA: ácido p-toluenosulfónico
 PySO₃: complejo de piridina-SO₃
 SIBX: mezcla comercial estabilizada de IBX con ácido benzoico y ácido isoftálico
 TEA: trietilamina
 TEOF: ortoformiato de trietilo, HC(OC₂H₅)₃
 THF: tetrahidrofurano

EJEMPLO 1

Preparación de 18-metil-estra-4-en-3,11,17-triona, compuesto (III).

5 [0030]



10 [0031] Se disuelven 50 g del compuesto (II) en 125 ml de DMSO; después se añaden 229 ml de TEA. Manteniendo la temperatura entre 25 °C y 35 °C, se añaden 79 g de PySO₃ disueltos en 225 ml de DMSO. Se observa exotermia durante la adición. Se continúa agitando durante 3 horas a 25 °C.

15 [0032] Verificación de la reacción a través de HPTLC: la reacción terminó (solo se observa un halo, que corresponde al producto de partida).

20 [0033] La mezcla de reacción se transfiere a una solución de 375 ml de ácido acético glacial en 750 ml de agua; se observan exotermia (temperatura de TA a 40 °C) y la formación de un precipitado durante la adición. Se comprueba el pH y se descubre que es de aproximadamente 4. La solución se enfría a 0 °C durante 1 hora, se filtró y se secó en estufa a T = 60 °C durante 16 horas, proporcionando 34,53 g de producto. Se vuelve a extraer las aguas madre con 500 ml de AcO_iPr (1 vez 300 ml, 2 veces 100 ml).

[0034] El disolvente se destila a presión reducida a T = 50 °C.

25 [0035] Se añaden 150 ml de agua con agitación, se observa la formación de un precipitado. La suspensión se enfría a T = 0 °C con agitación durante al menos 10 minutos. El sólido se filtra y se seca en estufa a T = 60 °C durante 16 horas, proporcionando 8,93 g de producto.

30 [0036] Se añaden 260 ml de alcohol isopropílico (6 volúmenes) al producto en bruto (dos chorros combinados). La mezcla se calienta a reflujo hasta la disolución completa y después se enfría a 0 °C durante al menos 1 hora. El sólido se filtra y se seca en estufa a T = 60 °C, proporcionando 40,21 g de compuesto (III).

Análisis del compuesto (II)

35 [0037]

IR (KBr): 3473 cm⁻¹; 1732 cm⁻¹; 1647 cm⁻¹; 1620 cm⁻¹
 Masa (IE): M⁺ = 302; M⁺-H₂O = 284
 Peso molecular de C₁₉H₂₆O₃ = 302

40 Análisis del compuesto (III)

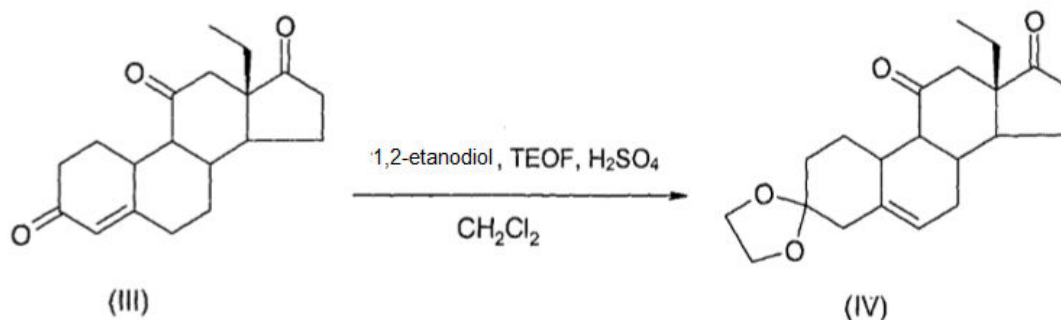
[0038]

45 IR (KBr): 1,737 cm⁻¹; 1,703 cm⁻¹; 1,662 cm⁻¹; 1,608 cm⁻¹
 Masa (IQ): M⁺ + 1 = 301; M⁺ + 1-H₂O = 283; M⁺ + 1-2H₂O = 265
 Peso molecular C₁₉H₂₄O₃ = 300

EJEMPLO 2

Preparación del acetal de fórmula (IV), donde $R_1 + R_2 = -CH_2-CH_2-$

5 **[0039]**



10 **[0040]** Se disuelven 38 g de producto intermedio (III) en 1900 ml de cloruro de metileno. Se añade secuencialmente lo siguiente: 37,6 ml de 1,2-etandiol, 38 ml de ortoformiato de trietilo y 1,23 ml de H₂SO₄ al 98 %. Manteniendo la temperatura entre 18 y 20 °C, se agita durante 1,5 horas.

[0041] Verificación de la reacción a través de HPTLC: la reacción terminó.

15 **[0042]** Se añade secuencialmente a la solución de reacción lo siguiente: 0,9 ml de piridina, 76 ml de solución acuosa al 10 % de NaHCO₃, 380 ml de agua. El pH de la fase acuosa se mide y se descubre que es igual a 7. La mezcla bifásica se agita vigorosamente durante al menos 20 minutos. Las fases se separan. La fase orgánica se lava con agua (304 ml dos veces).

20 **[0043]** La fase orgánica se concentra a presión reducida a una temperatura de aproximadamente 45 °C. El sólido resultante se disuelve completamente en 75 ml de cloruro de metileno. Se añaden 70 ml de MTBE. El cloruro de metileno destila a presión atmosférica a 55 °C. La suspensión se enfría a T = 0 °C con agitación durante al menos 1 hora. El sólido se filtra y se lava con MTBE frío (7 ml dos veces).

25 **[0044]** Se seca en estufa a P reducida y T = 60 °C durante 16 horas, proporcionando 33,57 g de acetal (IV). Se concentran las aguas madre a presión reducida a 45 °C, proporcionando 13,5 g de un residuo oleoso semisólido. Se añaden 10 ml de MTBE, observándose la formación de un precipitado. Se enfría a 0 °C durante 30 minutos.

30 **[0045]** El sólido se filtra y se lava con MTBE frío (2 ml dos veces) y se seca a 50 °C durante 16 horas, proporcionando 3,45 g adicionales de acetal (IV).

Análisis del compuesto (IV):

35 **[0046]**

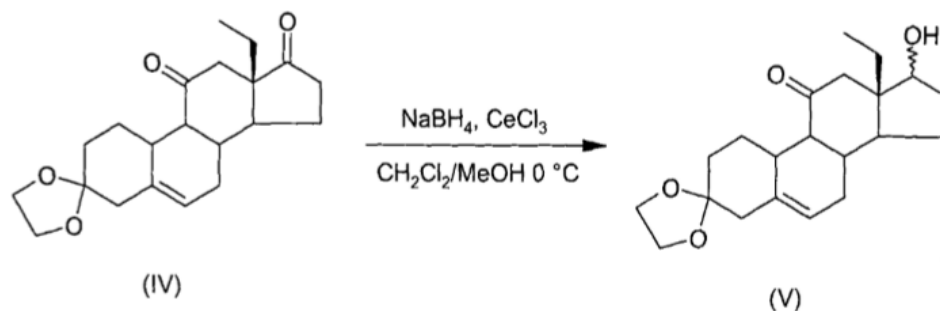
IR (KBr): 1728 cm⁻¹; 1699 cm⁻¹
 Masa (IQ): M⁺ + 1 = 345; M⁺ + 1 - H₂O = 327
 Peso molecular C₂₁H₂₈O₄ = 344
 RMN (CDCl₃): 5,46 ppm (1H, d, H6)

40

EJEMPLO 3

Preparación de 3,3'-acetal de 17-hidroxi-18-metil-estr-5-en-3,11-diona (V).

5 [0047]



10 [0048] Se disuelven 32 g del compuesto (IV) en 656 ml de cloruro de metileno. Se añaden 656 ml de metanol y 31,2 g de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ y la solución se enfría a 0°C . Después se añaden 2,24 g de NaBH_4 en 4 porciones durante 20 minutos, observándose una ligera exotermia (la temperatura de la mezcla de reacción alcanza aproximadamente $5-10^\circ\text{C}$) y generación de gas. Se observa una opacidad de la mezcla de reacción. Se continúa agitando durante 1 hora a 0°C .

15 [0049] Verificación de la reacción en HPTLC: la reacción terminó, compuesto (IV) residual de menos del 2 %.

[0050] Se añade una solución de 1,6 ml de ácido acético en 819 ml de agua a la mezcla de reacción; el pH es igual a 6.

20 [0051] El disolvente se destila a presión reducida a 45°C , observándose la formación de un precipitado. Se enfría a 0°C durante al menos una hora. Se filtra y se lava con agua (160 ml tres veces). El sólido se agita con 128 ml de tolueno (el sólido no se disuelve completamente). El disolvente se evapora a presión reducida a 50°C , proporcionando 31,73 g del compuesto intermedio (V).

25 Análisis del compuesto (V):

[0052]

30 IR (KBr): 3539 cm^{-1} ; 1704 cm^{-1} ; 1670 cm^{-1}
 Masa (IQ): $M^+ + 1 = 347$; $M^+ + 1 - \text{H}_2\text{O} = 329$
 Peso molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4 = 346$
 RMN (CDCl_3): 5,46 ppm (1 H, d, H6); 4,04-3,90 ppm (5H, m, H17 y H acetal); 2,91 ppm (1H, d); 2,44-0,90 ppm (23H, Σ multipletes).

35 **EJEMPLO 4**

Preparación de 3,3'-acetal de 17-hidroxi-18-metil-estr-5-en-3,11-diona (V).

40 [0053] El ensayo del ejemplo 3 se repite partiendo de 30 g de compuesto (IV) en lugar de 32 g y reduciendo las cantidades de todos los reactivos en un grado correspondiente.

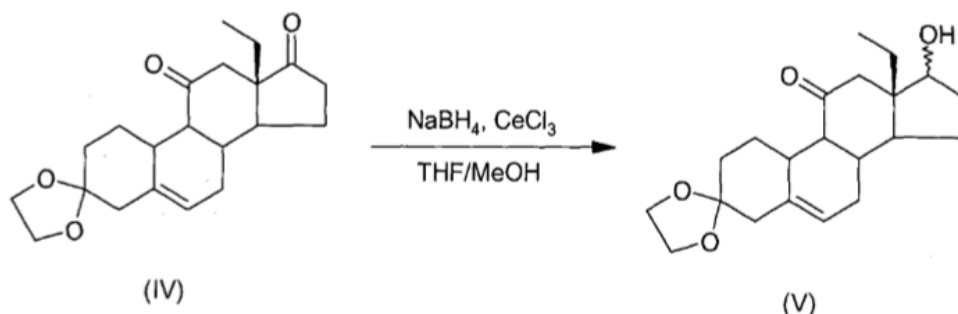
[0054] A diferencia del ejemplo 3, después de la adición de NaBH_4 , la agitación a 0°C se mantiene durante 2 horas, observándose una cantidad de compuesto sin reaccionar (IV) de menos del 0,3 % en la comprobación de HPLC; además, después de filtrar y lavar con agua 3 veces (150 ml), en este caso el producto no se agita con tolueno sino que directamente se seca en una estufa a 50°C , proporcionando 27,4 g del compuesto (V).

[0055] Los análisis del compuesto proporcionan resultados correspondientes al producto del ejemplo 3.

EJEMPLO 5

Preparación de 3,3'-acetal de 17-hidroxi-18-metil-estr-5-en-3,11-diona (V).

5 [0056]



10 [0057] Se suspenden 10 g del compuesto (IV) en 350 ml de metanol y 150 ml de THF. Se añaden 11,5 g de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ y después 1,1 g de NaBH_4 en 5 porciones durante 10 minutos. La mezcla se mantiene en agitación a 20-25 °C durante 1 hora.

[0058] Verificación de la reacción en HPTLC: Compuesto (IV) residual de menos del 2 %.

15 [0059] Se añade una solución de 1 l de agua y 5 ml de ácido acético a la mezcla de reacción. El pH se ajusta a 6-7 con una solución acuosa básica. El disolvente se destila a presión reducida a 45 °C, después de lo cual se enfría a 0 °C durante al menos una hora. Se filtra y se lava con agua (150 ml tres veces).

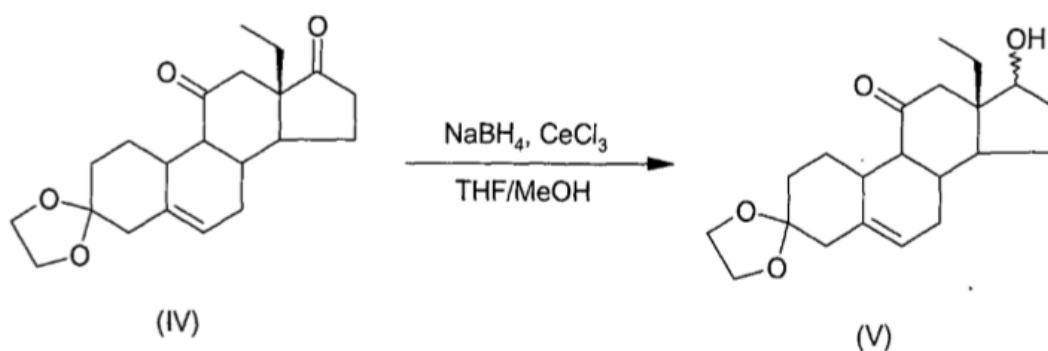
20 [0060] Se seca en una estufa a 60 °C, proporcionando 9,2 g del compuesto (V).

[0061] Los análisis del compuesto proporcionan resultados correspondientes al producto del ejemplo 3.

EJEMPLO 6

25 Preparación de 3,3'-acetal de 17-hidroxi-18-metil-estr-5-en-3,11-diona (V).

[0062]



30 [0063] Se suspenden 10 g del compuesto (IV) en 50 ml de metanol y 25 ml de THF. Se añaden 11,5 g de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ y después 1,1 g de NaBH_4 en 6 porciones durante 20 minutos. La temperatura de la mezcla de reacción aumenta a más de 35 °C.

35 [0064] Se continúa agitando sin enfriamiento y se hace una comprobación en HPTLC después de 2 h y 30 minutos; la comprobación todavía muestra la presencia de compuesto (IV) residual. Se añaden dos porciones adicionales de NaBH_4 (0,4 g y 0,3 g) se añaden durante 1 h.

40 [0065] Verificación de la reacción en HPTLC después de 1 h: compuesto (IV) residual no detectable.

[0066] Se añaden 100 ml de agua a la mezcla de reacción. El disolvente se destila a presión reducida a 45 °C, después de lo cual se enfría a 0 °C durante al menos una hora. Se filtra y se lava con agua (100 ml tres veces). Se

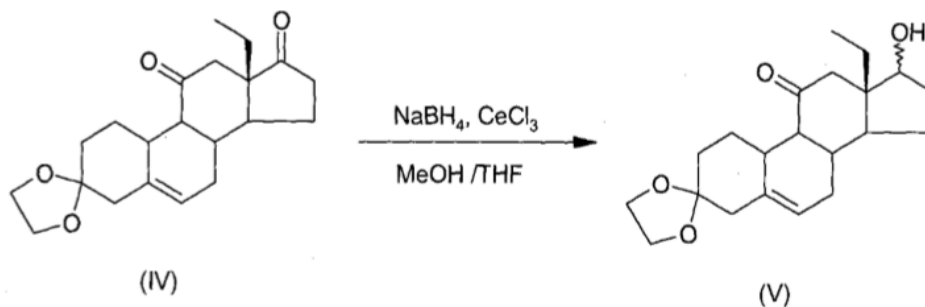
seca en una estufa a 60 °C, proporcionando 9,1 g del compuesto (V).

[0067] La comprobación por CCF muestra la presencia en gran parte minoritaria de un segundo producto con un F_R más bajo que el producto intermedio (V).

EJEMPLO 7

Preparación de 3,3'-acetal de 17-hidroxi-18-metil-estr-5-en-3,11-diona (V).

[0068]



[0069] Se suspenden 50 g del compuesto (IV) en 2,5 l de mezcla de metanol/THF 2:1 v/v a 20-25 °C. Se añaden 58,5 g de $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ y 5,5 g de $NaBH_4$ en porciones durante aproximadamente 15 minutos. La temperatura aumenta espontáneamente a 30 °C. Se agita durante 1 hora.

[0070] Comprobación de la reacción por HPLC: la reacción terminó, compuesto (IV) residual de menos del 1 %.

[0071] Se continúa agitando durante 1 h repitiendo la comprobación por HPLC. Se añade una solución de 28 ml de ácido acético en 3,5 l de agua a la mezcla de reacción, después de lo cual se realiza una extracción con acetato de etilo (1 l tres veces). El disolvente se destila a presión reducida a 45 °C, proporcionando 54 g de compuesto (V) en bruto (aceite de color amarillo).

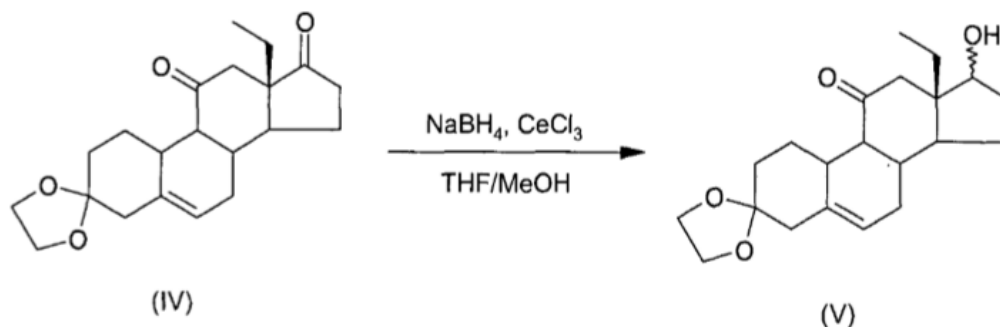
[0072] Se disuelven 50 g de compuesto (V) en bruto en 40 ml de cloruro de metileno. Se añaden 60 ml de heptano y el cloruro de metileno se destila a presión atmosférica. Se enfría a 0-5 °C, filtrando el sólido resultante. Después del secado a 50 °C durante 12 horas, se obtienen 40,8 g del compuesto (V).

[0073] Los análisis del compuesto proporcionan resultados correspondientes al producto del ejemplo 3.

EJEMPLO 8

Preparación de 3,3'-acetal de 17-hidroxi-18-metil-estr-5-en-3,11-diona (V).

[0074]



[0075] Se suspenden 7 g del compuesto (IV) en una solución obtenida mediante la mezcla de 167 ml de THF y 233 ml de metanol a $T = 20$ a 22 °C. Se añaden 8,19 g de $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ y 770 mg de $NaBH_4$. Por exotermia espontánea, la mezcla de reacción alcanza 27 °C. Se continúa agitando durante 45 minutos, dejando que la temperatura descienda a 20-25 °C.

[0076] Comprobación de la reacción en HPTLC: Compuesto (IV) residual no detectable.

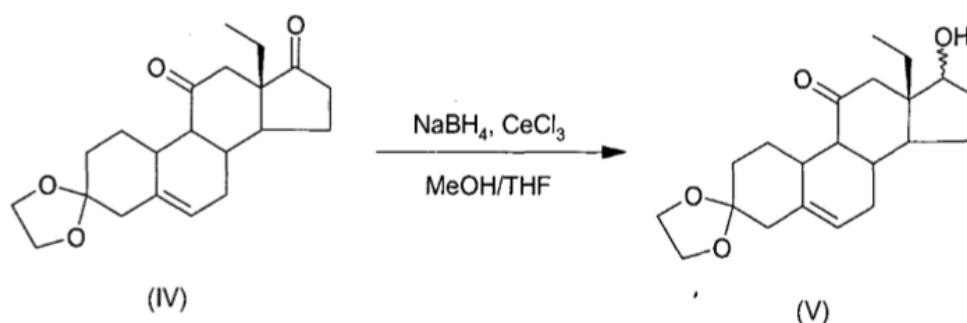
[0077] Se añade una solución de 4 ml de ácido acético en 500 ml de agua a la mezcla de reacción. Se realiza una extracción con acetato de etilo (100 ml tres veces). Después de la destilación del disolvente a presión reducida a 45 °C, se obtienen 6,75 g de compuesto (V).

[0078] Los análisis del compuesto proporcionan resultados correspondientes al producto del ejemplo 3.

EJEMPLO 9

Preparación de 3,3'-acetal de 17-hidroxi-18-metil-estr-5-en-3,11-diona (V).

[0079]



[0080] Se suspenden 7,47 g del compuesto (IV) en 350 ml de una solución de metanol-THF 2:1 v/v a T = 20 a 22 °C. Se añaden 8,47 g de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ y 830 mg de NaBH_4 . La mezcla de reacción alcanza 28 °C por exotermia espontánea. Se continúa agitando durante 60 minutos dejando que la temperatura descienda a 20-25 °C.

[0081] Comprobación de la reacción en HPTLC: Compuesto (IV) residual no detectable.

[0082] Se añade una solución de 4 ml de ácido acético en 500 ml de agua a la mezcla de reacción. Se realiza una extracción con acetato de etilo (100 ml tres veces).

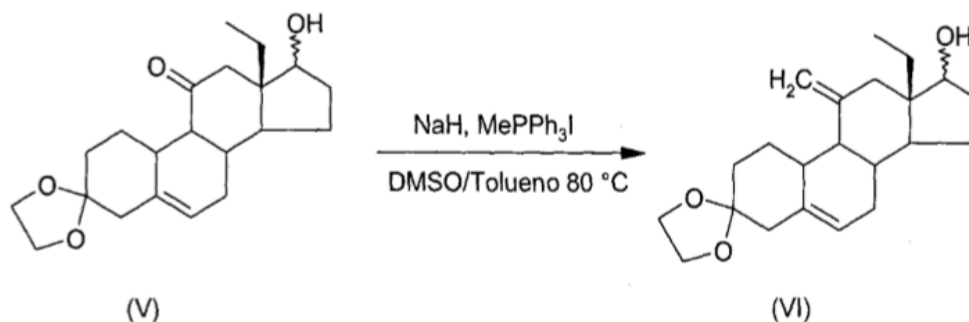
[0083] Después de la destilación del disolvente a presión reducida a 45 °C, se obtienen 6,9 g de compuesto (V).

[0084] Los análisis del compuesto proporcionan resultados correspondientes al producto del ejemplo 3.

EJEMPLO 10

Preparación de 3,3'-acetal de 17-hidroxi-11-metilen-18-metil-estra-5-en-3-ona (VI):

[0085]



[0086] Se disuelven 96,38 g de MePPh_3I en 250 ml de DMSO. Se añaden 5,55 g de NaH (60 %). Se observan generación de gas y una exotermia ligera (la mezcla alcanza aproximadamente 30 °C). Se calienta a 80 °C y la mezcla de reacción se mantiene a esta temperatura durante 1,5 horas. Se observa una disolución completa. Se

añade una suspensión de 25 g del compuesto (V) en 120 ml de tolueno. Se continúa agitando durante 3 horas a 80 °C.

[0087] Comprobación de la reacción en HPTLC: la reacción terminó.

[0088] La mezcla de reacción se enfría a 25 °C y se transfiere a 870 ml de agua. Se observan generación de gas y una exotermia ligera (la mezcla alcanza aproximadamente 30 °C). Se realiza una extracción con tolueno (90 ml cuatro veces). La fase orgánica se lava con agua (90 ml dos veces).

[0089] Las aguas madres se comprueban por HPTLC. El disolvente se destila a presión reducida a 45 °C. El residuo se agita con 230 ml de acetona y se destila a presión reducida a 45 °C. El residuo oleoso se agita con 230 ml de acetona adicionales. Se gotea lentamente en 870 ml de agua. La acetona se destila a presión reducida a 45 °C, después de lo cual se enfría a 0 °C durante 1 hora. Se filtra el sólido y se agita con 200 ml de acetona. La mezcla se calienta a reflujo hasta la disolución completa y se enfría a 0 °C durante 1 hora. El sólido se filtra y se lava con acetona fría (5 ml dos veces). Se seca en una estufa a 45 °C, obteniendo 20,04 g del compuesto (VI).

Análisis del compuesto (VI)

[0090]

IR (KBr): 3514 cm^{-1}

Espectro de masas (IQ): $M^+ + 1 = 345$; $M^+ + 1 - \text{H}_2\text{O} = 327$

Peso molecular de $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3 = 344$

RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 5,50 ppm, (1 H, d, H_6); 4,97 (1 H, s, H 11 metileno); y 4,80 ppm (1 H, s, H 11 metileno); 4,01-3,96 ppm (4H, m, H acetal); 3,74 ppm (1 H, t, H_{17}); 2,77 ppm (1H, d); 2,33-1,0 ppm (23H, Σm).

Ejemplo 11

Preparación del compuesto 3,3'-acetal de 11-metilen-18-metil-estr-5-en-3,17-diona (VII):

[0091]



[0092] Se disuelven 11 g del compuesto (VI) en 220 ml de acetona. Se añaden 23,76 g de SIBX: la mezcla de reacción permanece turbia. Se calienta a reflujo (56 °C) durante 3 horas.

[0093] Comprobación de la reacción en TLC: la reacción terminó.

[0094] La mezcla de reacción se enfría a 20 °C, se añaden 280 ml de una solución acuosa de NaOH 0,6 M y 220 ml de agua y se comprueba el pH y se descubre que es de aproximadamente 8. Se enfría a 0 °C durante 1 hora. El sólido se filtra y se lava con agua (16,5 ml dos veces). El producto en bruto se suspende en 22 ml de cloruro de metileno y la mezcla se agita a 25 °C durante 30 minutos. Se filtra y se lava con cloruro de metileno (10 ml dos veces). Se destila a presión atmosférica hasta un residuo de aproximadamente 22 ml; se añaden 88 ml de MTBE y se concentra hasta un residuo de aproximadamente 44 ml; se observa la formación de un precipitado. Se añaden 88 ml adicionales de MTBE y se concentró hasta un residuo de aproximadamente 44 ml. Se enfría a 0 °C durante 1 hora y se filtra. Se lava con MTBE frío (5,5 ml dos veces).

[0095] Se seca a 50 °C a presión reducida, obteniendo 7,73 g del compuesto (VII). Las aguas madre se concentran de nuevo hasta aproximadamente la mitad del volumen. Se enfría a 0 °C durante 1 hora. El sólido se filtra y se lava con 2 ml de frío MTBE. Se seca a presión reducida a 50 °C, proporcionando 0,84 g adicionales del compuesto (VII).

Análisis del compuesto (VII):

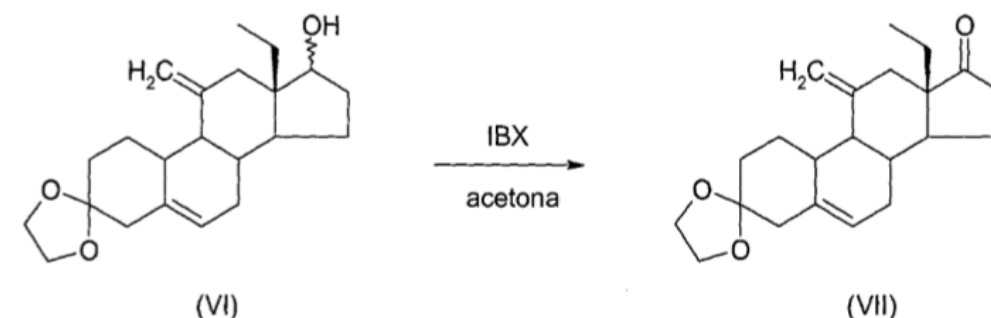
[0096]

- 5 IR (KBr): 1724 cm^{-1}
 Espectro de masas (IQ): $M^+ + 1 = 343$; $M^+ + 1 - \text{H}_2\text{O} = 325$
 Peso molecular de $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3 = 342$
 RMN (CDCl_3 , 500 MHz): ausencia de picos atribuibles al protón en la posición 17.

10 EJEMPLO 12

Preparación del compuesto 3,3'-acetal de 11-metilen-18-metil-estr-5-en-3,17-diona (VII):

[0097]



[0098] Se disuelven 19,5 g del compuesto (VI) en 292 ml de acetona. Se añaden 20,6 g de IBX: la mezcla de reacción permanece turbia. Se calienta a reflujo ($56\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante 6 horas.

[0099] Comprobación de la reacción en HPTLC: la reacción terminó.

[0100] La mezcla de reacción se enfría a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añaden 146 ml de una solución acuosa de NaOH 0,6 M y 195 ml de agua y se comprueba el pH y se descubre que es de aproximadamente 9. Se enfría a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. El sólido se filtra y se lava con agua (29 ml dos veces). Se seca en una estufa a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 16 horas, obteniendo 20,77 g del compuesto (VII). El producto en bruto se suspende en 40 ml de cloruro de metileno y se agita a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. Se filtra sobre Dicalite, se lava con cloruro de metileno (10 ml dos veces). Se destila a presión atmosférica hasta un residuo de aproximadamente 40 ml. Se añaden 160 ml de MTBE y se concentra hasta un residuo de aproximadamente 80 ml. Se observa la formación de un precipitado. Se enfría a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora y se filtra. Se lava con MTBE frío (10 ml, 2 veces). Se seca a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a presión reducida, proporcionando 11,36 g del compuesto (VII).

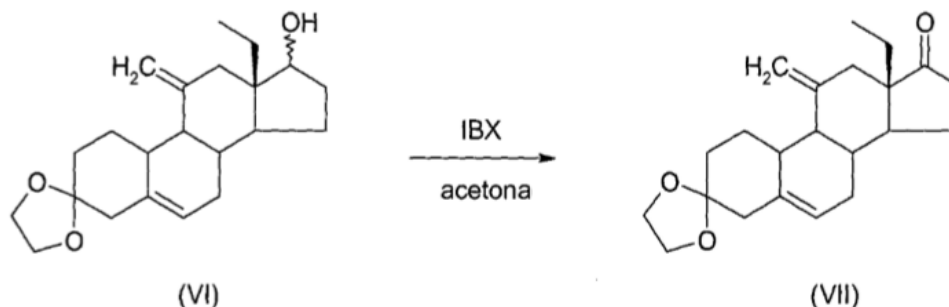
[0101] Las aguas madre se concentran de nuevo hasta sequedad, obteniendo 6,82 g de residuos. Se añaden 20 ml de MTBE (3 volúmenes) y se agitan a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. Se enfría a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. El sólido se filtra y se lava con 5 ml de MTBE frío. Se seca a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a presión reducida, obteniendo 4,25 g adicionales del compuesto (VII).

[0102] Los análisis del compuesto proporcionan resultados correspondientes al producto del ejemplo 11.

EJEMPLO 13

Preparación del compuesto 3,3'-acetal de 11-metilen-18-metil- estr-5-en-3,17-diona (VII):

5 [0103]



10 [0104] Se disuelven 20 g del compuesto (VI) en 300 ml de acetona. Se añaden 21,16 g de IBX. La mezcla de reacción permanece turbia. Se calienta a reflujo (56 °C) durante 6 horas.

[0105] Comprobación de la reacción en HPTLC: la reacción terminó.

15 [0106] La mezcla de reacción se enfría a 20 °C. Se añaden 150 ml de una solución acuosa de NaOH 0,6 M y 200 ml de agua y se comprueba el pH y se descubre que es de aproximadamente 11. Se enfría a 0 °C durante al menos 30 minutos. El sólido se filtra y se lava con agua (30 ml dos veces). Se seca en una estufa a 60 °C, proporcionando 19,58 g de compuesto (VII) en bruto, que se disuelve en 40 ml de cloruro de metileno. Se añaden 160 ml de $i\text{Pr}_2\text{O}$. Se destila a presión atmosférica hasta un residuo de aproximadamente 80 ml. Se enfría a 0 °C durante al menos 30 minutos y se filtra el sólido. Se lava con $i\text{Pr}_2\text{O}$ frío (10 ml dos veces).

20 [0107] Se seca a 50 °C a presión reducida, obteniendo 15,5 g del compuesto (VII), que se agita con 40 ml de cloruro de metileno. Se filtra en un panel de dicalite y el disolvente se destila a presión reducida, obteniendo 15,24 g del compuesto (VII) en forma de un sólido de color blanco.

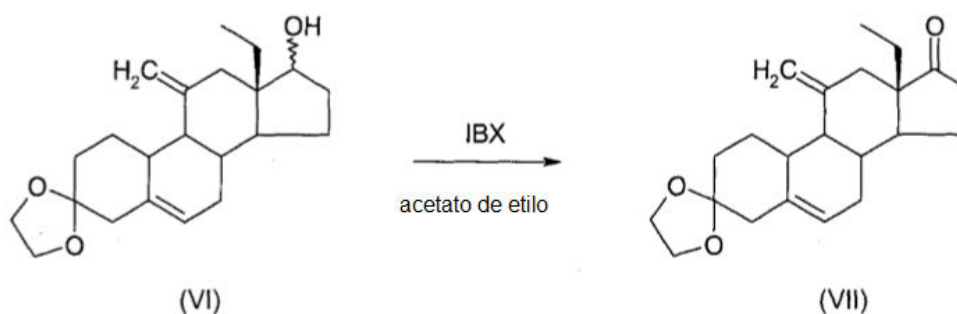
25 [0108] Los análisis del compuesto proporcionan resultados correspondientes al producto del Ejemplo 11.

EJEMPLO 14

Preparación del compuesto 3,3'-acetal de 11-metilen-18-metil-estr-4-en-3,17-diona (VII):

30

[0109]



35 [0110] Se disuelve 1 g del compuesto (VI) en 30 ml de acetato de etilo. Se añaden 4 g IBX y se calientan a reflujo durante 3 h.

[0111] Comprobación de la reacción en HPTLC: la reacción terminó.

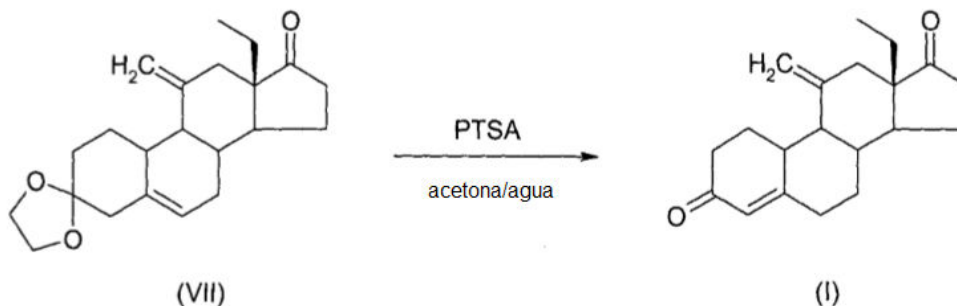
40 [0112] La mezcla de reacción se enfría a 0-5 °C. El sólido se filtra y la fase orgánica (que contiene el producto) se concentra a presión reducida. Después del secado, el producto en bruto se cristaliza en una mezcla de cloruro de metilen-éter isopropílico.

[0113] Se seca a 50 °C a presión reducida, proporcionando 0,7 g del compuesto (VII).

EJEMPLO 15

5 Preparación del compuesto 11-metilen-18-metil-estr-4-en-3,17-diona (I).

[0114]



10 [0115] Se suspenden 5,5 g del compuesto (VII) en atmósfera de nitrógeno en 110 ml de acetona.

[0116] Después, se añaden 1,42 g de PTSA y 1,1 ml de agua. Se calientan a 35 °C y se observa una disolución completa. La temperatura se lleva de nuevo a 25 °C y la mezcla se mantiene en agitación durante 3 horas.

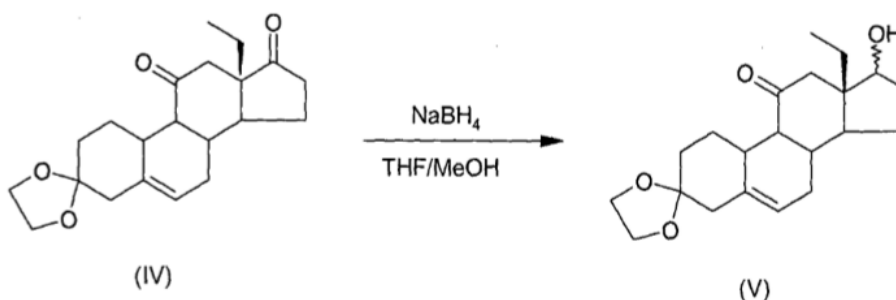
15 [0117] Comprobación de la reacción a través de TLC: compuesto (VII) no detectable.

[0118] Se añaden 2,84 g de NaHCO₃ disueltos en 86 ml de agua a la mezcla de reacción; se mide el pH y se descubre que es igual a 7. La acetona se destila a presión reducida, la mezcla se enfría a 0 °C durante 30 minutos, el sólido se filtra y se lava con 16,5 ml de agua.

20 [0119] Se seca a 55 °C a presión reducida durante 16 horas, obteniendo 4,59 g del compuesto deseado (I). Una muestra de producto, purificada con fines analíticos mediante cromatografía en gel de sílice, muestra una RMN (CDCl₃) y espectros de masas (IE) de acuerdo con los datos de la bibliografía.

EJEMPLO 16 (COMPARATIVO)

25 [0120] Este ejemplo, no de acuerdo con la invención, se refiere a una reacción de reducción del compuesto (IV) sin usar tricloruro de cerio.



30 [0121] Se disuelven 2 g del compuesto (IV) en 15 ml de metanol y 35 ml de THF. Se enfrían a 0 < T < 5 °C y se añaden 0,3 g de NaBH₄. La mezcla se mantiene con agitación y se comprueba después de 1 h.

35 [0122] Comprobación de la reacción en HPTLC: compuesto (IV) todavía presente.

[0123] Se añaden dos porciones adicionales de NaBH₄ (0,4 g y 0,3 g) durante 1 h.

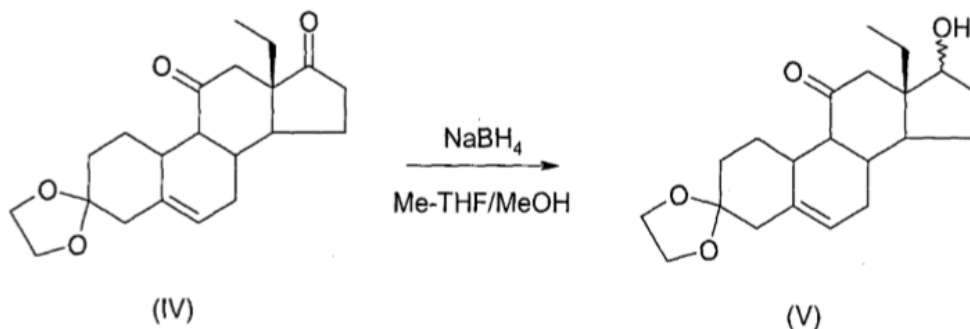
40 [0124] Comprobación de la reacción en HPTLC después de 1 h: compuesto (IV) residual no detectable. Además de compuesto (V), hay una segunda mancha con menor F_R en una cantidad relevante. Se añaden 50 ml de agua a la mezcla de reacción. El disolvente se destila a presión reducida a 45 °C. Se enfría a 0 °C durante una hora sin conseguir la formación de un producto sólido que pueda filtrarse.

45 [0125] El residuo obtenido después de la destilación se rechaza ya que no puede obtenerse el producto deseado a

partir del mismo.

EJEMPLO 17 (COMPARATIVO)

- 5 **[0126]** Este ejemplo, no de acuerdo con la invención, se refiere a una reacción de reducción del compuesto (IV) sin usar tricloruro de cerio y un disolvente que consiste en una mezcla que contiene al menos un alcohol.



- 10 **[0127]** Se suspenden 2 g del compuesto (IV) en 30 ml de Me-THF y 15 ml de metanol. Se enfrían a $0 < T < 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añaden 22 g de NaBH_4 . La mezcla se mantiene en agitación y se comprueba después de 1 h.

[0128] Comprobación de la reacción en HPTLC: compuesto (IV) prevalente.

- 15 **[0129]** Se añaden dos porciones adicionales de 0,1 g de NaBH_4 .

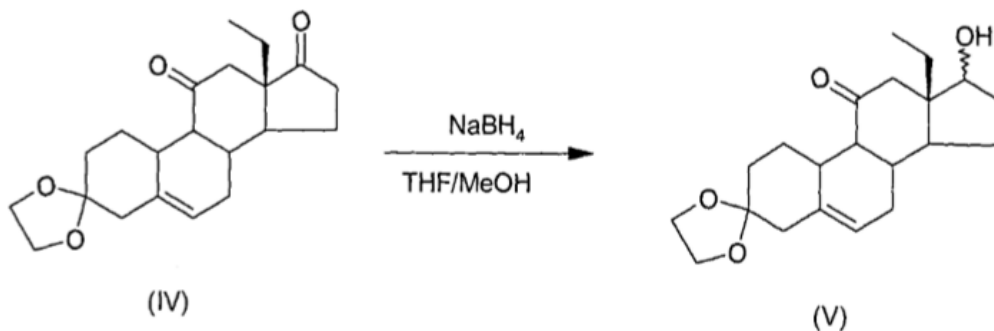
[0130] Comprobación de la reacción en HPTLC después de 24 h: compuesto (IV) residual no detectable.

- 20 **[0131]** Además de compuesto (V), hay una segunda mancha en una cantidad prevalente con menor R_F .

[0132] La mezcla de reacción se elimina.

EJEMPLO 18 (COMPARATIVO)

- 25 **[0133]** Este ejemplo, no de acuerdo con la invención, se refiere a una reacción de reducción del compuesto (IV) sin usar tricloruro de cerio.



- 30 **[0134]** Se disuelve 1 g del compuesto (IV) en 50 ml de una solución de metanol:THF 2:1 v/v. Se enfrían a $0 < T < 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añaden 110 mg de NaBH_4 . La mezcla se mantiene en agitación durante 16 h a una temperatura de -10 a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

[0135] Comprobación de la reacción en HPTLC: compuesto (IV) residual detectable.

- 35 **[0136]** Se añade una porción adicional de NaBH_4 (110 mg) y la mezcla se lleva a 20 a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

[0137] Comprobación de la reacción en HPTLC después de 1 h: compuesto (IV) residual detectable.

- 40 **[0138]** Se añade una porción adicional de NaBH_4 (110 mg) y la mezcla se mantiene a 20 - $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 16 h adicionales.

[0139] Comprobación de la reacción en HPTLC: compuesto (IV) detectable.

[0140] Se añade una solución de 1 ml de ácido acético en 180 ml de agua a la mezcla de reacción. Se realiza una extracción con acetato de etilo (50 ml tres veces). Después de la destilación del disolvente a presión reducida a 45 °C, se obtienen 980 g de una mezcla que, en un control por TLC, muestra la presencia de tres manchas principales.

5

[0141] La muestra se somete a cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice con una presión media, sistema automatizado, separando de este modo los productos de reacción. El fin de la separación es puramente analítica, por lo que se recogen las fracciones correspondientes a la parte central de los picos.

10 **[0142]** El producto en menor cantidad (52 mg) se corresponde con el compuesto de partida (IV).

[0143] Los otros dos productos muestran un espectro de masas (IE) de acuerdo con el producto de reducción de un solo grupo carbonilo, es decir, $M^+ + 1 = 347$; $M^+ + 1 - H_2O = 329$ ($C_{21}H_{30}O_4 = 346$).

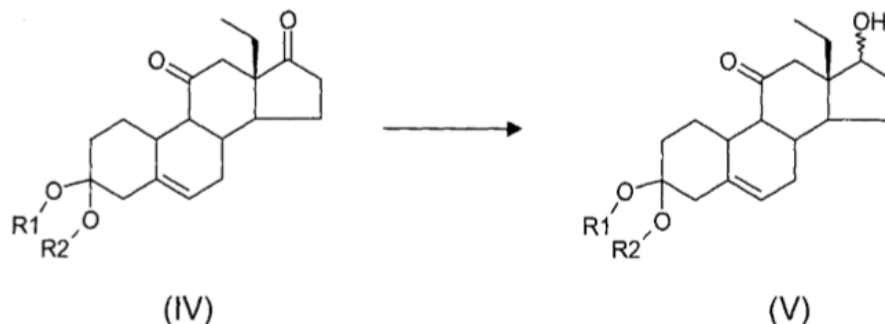
15 **[0144]** Por otra parte, los espectros de RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) muestran una clara diferencia en el desplazamiento químico atribuible al protón en la posición 17. El producto principal (450 mg) no muestra la señal atribuible al protón en la posición 17 que está cubierta por las señales del acetal (4,04-3,90 ppm, m, 5H), mientras que el otro (138 mg) lo expresa claramente (4,26 ppm, s, 1 h, H17) separado de las señales atribuibles a los protones del acetal (3,87-4,00, m, 4H).

20

[0145] Estos ensayos muestran que, operando en ausencia del compuesto de cerio, se obtiene una mezcla de productos que todavía contiene una parte minoritaria del compuesto de partida (IV) y una mezcla de dos alcoholes isómeros con configuración α y β en la posición 17 (correspondiente a la fórmula (V)).

REIVINDICACIONES

1. Reducción selectiva del grupo carbonilo en la posición 17 de 3,3'-acetal de 18-metil-estr-5-en-3,11,17-triona (IV) para formar 3,3'-acetal de 17-hidroxi-18-metil-estr-5-en-3,11-diona (V):



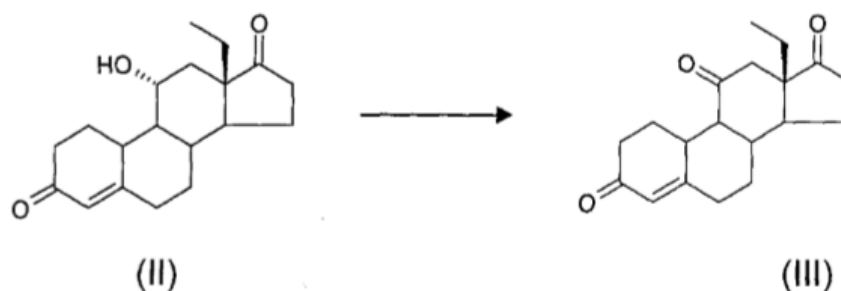
en el que R1 y R2 pueden ser ya sea radicales alquilo C1-C3 separados iguales entre sí, o pueden formar un radical alquilo C2-C4 bidentado único y el símbolo indica que el grupo -OH puede tener la configuración α o β , dicha reducción se realiza usando un hidruro metálico en presencia de triclورو de cerio, operando a una temperatura comprendida entre -10 y 40 °C durante un tiempo comprendido entre 30 minutos y 3 horas, en un disolvente que consiste en una mezcla entre al menos un alcohol seleccionado entre metanol, etanol, isopropanol y ciclohexanol, y al menos un segundo disolvente seleccionado entre éter etílico, éter isopropílico, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, cloroformo y cloruro de metileno.

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el dicho hidruro metálico se selecciona entre borohidruro de sodio e hidruro de litio y aluminio.

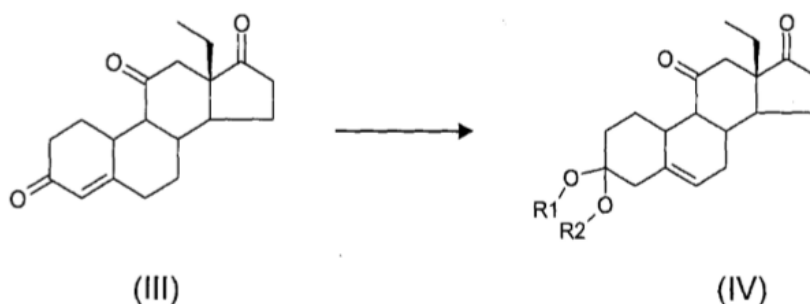
3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que se usa borohidruro de sodio en presencia de heptahidrato de triclورو de cerio.

4. Proceso para la síntesis de 11-metilen-18-metil-estr-4-en-3,17-diona, que comprende las siguientes etapas:

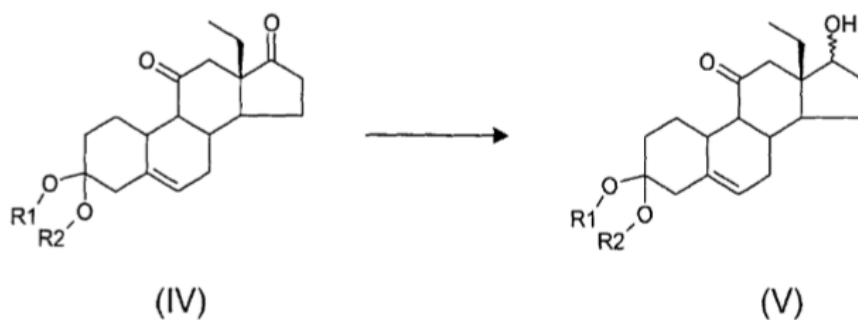
1) oxidación de 11 α -hidroxi-18-metil-estra-4-en-3,17-diona (II) a 18-metil-estra-4-en-3,11,17-triona (III):



2) protección como acetal de la posición 3 de 18-metil-estra-4-en-3,11,17-triona (III) para formar 3,3'-acetal de 18-metil-estra-5-en-3,11,17-triona (IV):

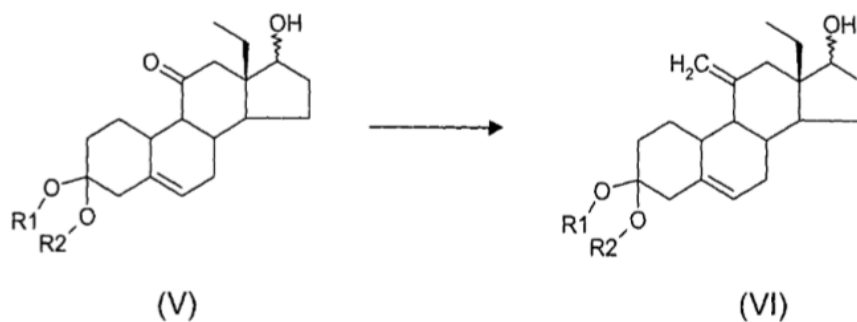


3) reducción selectiva del grupo carbonilo en la posición 17 del 3,3'-acetal de 18-metil-estr-5-en-3,11,17-triona (IV) para formar 3,3'-acetal de 17-hidroxi-18-metil-estr-5-en-3,11-diona (V):



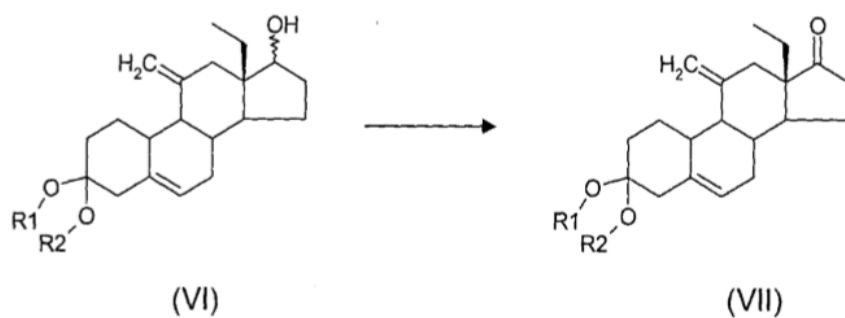
5

4) reacción de Wittig sobre el compuesto intermedio (V) para formar el correspondiente derivado de metileno (VI), 3,3'-acetal de 17-hidroxi-11-metilen-18-metil-estra-5-en-3-ona:



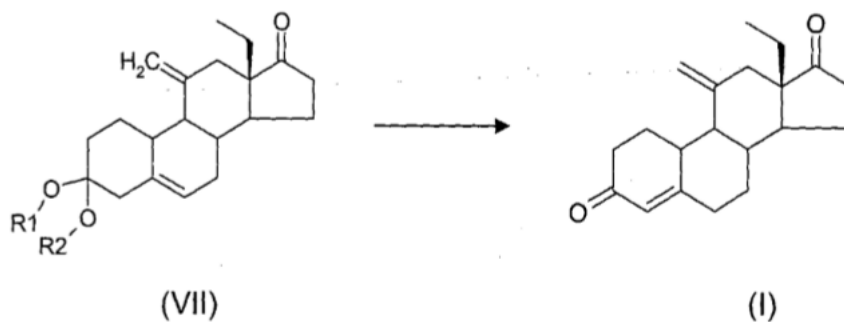
10

5) oxidación del compuesto intermedio (VI) para formar 3,3'-acetal de 11-metilen-18-metil-estra-5-en-3,17-diona (VII):



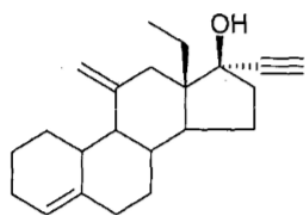
15

6) hidrólisis del compuesto intermedio (VII) para formar 11-metilen-18-metil-estr-4-en-3,17-diona (I):

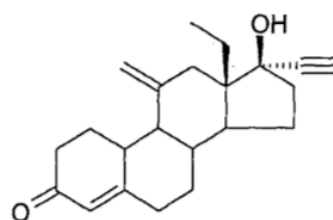


en el que R1 y R2 pueden ser ya sea radicales alquilo C1-C3 separados iguales entre sí, o pueden formar un radical alquilo C2-C4 bidentado único, y el símbolo  indica que el grupo -OH puede tener la configuración α o β , y en el que la etapa 3 se realiza operando de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

- 5 **5.** Proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la oxidación del compuesto (II) en la etapa 1 se realiza usando el complejo de piridina-SO₃ en sulfóxido de dimetilo y en presencia de una amina terciaria.
- 6.** Proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la protección del compuesto (III) en la etapa 2 se realiza haciendo reaccionar el compuesto (III) con un alcohol C1-C3 o un glicol C2-C4 en presencia de ortoformiato de trietilo y un ácido.
- 10 **7.** Proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicho ácido se selecciona entre metanol, etanol y propanol, y dicho glicol se selecciona entre etilenglicol y neopentilglicol (2,3-dimetil-1,3-propanodiol).
- 15 **8.** Proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la reacción de Wittig sobre el compuesto (V) en la etapa 4 se realiza tratando dicho compuesto con una sal de fosfonio en presencia de una base tal como un hidruro alcalino o un alcóxido.
- 9.** Proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicha sal de fosfonio es yoduro de metil trifenilfosfonio.
- 20 **10.** Proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la oxidación del compuesto (VI) en la etapa 5 se realiza calentando a reflujo durante varias horas una mezcla que contiene dicho compuesto y ácido 2-yodoxibenzoico.
- 11.** Proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el ácido 2-yodoxibenzoico se usa en mezcla con ácido benzoico y ácido isoftálico.
- 25 **12.** Proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la hidrólisis del compuesto (VII) en la etapa 6 se realiza tratando dicho compuesto con un ácido fuerte.
- 13.** Proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dicho fuerte ácido se selecciona entre ácido p-toluenosulfónico, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico.
- 30 **14.** Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 13, en el que el compuesto 11-metilen-18-metil-estr-4-en-3,17-diona (I) se hace reaccionar adicionalmente para formar Desogestrel, (17 α),13-etil-11-metilen-18,19-dinorpregna-4-en-20-in-17 β -ol, o Etonogestrel, (17 α),13-etil-17-hidroxi-11-metilen-18,19-dinorpregna-4-en-20-in-3-ona, que tienen las fórmulas estructurales que se representan a continuación:
- 35



Desogestrel



Etonogestrel