

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 461**

51 Int. Cl.:

C07J 1/00 (2006.01)

C07J 7/00 (2006.01)

C07J 41/00 (2006.01)

C07J 51/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2014 PCT/IB2014/066907**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15092647**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2014 E 14833541 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.02.2018 EP 3083655**

54 Título: **Un procedimiento para la producción de 19-norpregn-4-en-3,20-diona-17 α -ol (gestonorona) y productos intermedios correspondientes**

30 Prioridad:

16.12.2013 HU P1300722

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

18.05.2018

73 Titular/es:

**RICHTER GEDEON NYRT. (100.0%)
Gyömr i út 19-21.
1103 Budapest, HU**

72 Inventor/es:

**CSÖRGEI, JÁNOS;
HORVÁTH, ANITA;
SÁNTA, CSABA;
MAHÓ, SÁNDOR;
BÉNI, ZOLTÁN y
HORVÁTH, JÁNOS**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

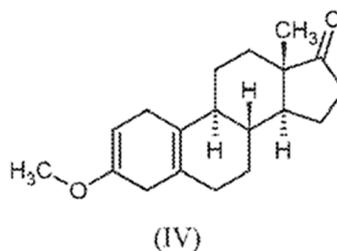
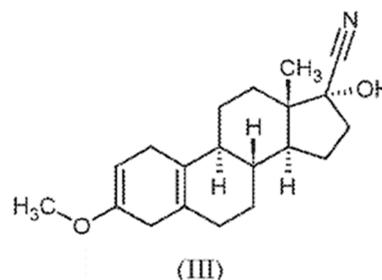
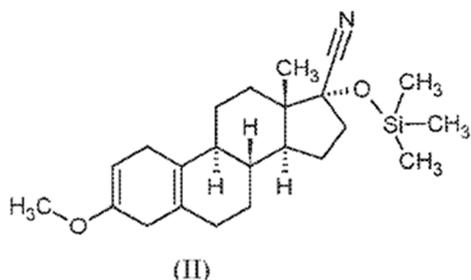
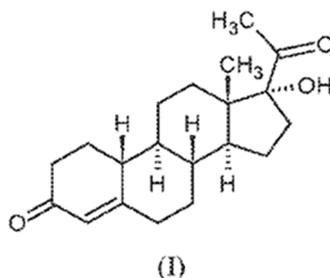
ES 2 668 461 T3

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

Un procedimiento para la producción de 19-norpregn-4-en-3,20-diona-17 α -ol (gestonorona) y productos intermedios correspondientes

- 5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento estereoselectivo para la síntesis de 17(α)-17-acetil-17-hidroxi-estr-4-en-3-ona de fórmula (I) usando el compuesto de fórmula (IV) como material de partida, así como a los nuevos productos intermedios del procedimiento.



- 10 La 17(α)-17-acetil-17-hidroxi-estr-4-en-3-ona (en adelante: gestonorona) es un intermediario importante en la síntesis de los principios activos con actividad progestágena, tal como el capronato de gestonorona y acetato de nomegestrol. Hay diversos procedimientos conocidos en la bibliografía para su síntesis. El primero fue descrito en 1953 (MXX762308, documento de patente de Estados Unidos US 2.781.365; documento de patente de Gran
- 15 Bretaña GB 762.308). En este procedimiento la gestonorona fue sintetizada a partir de 17-acetil-3-hidroxiestra-1,3,5(10),16-tetraeno a través de un derivado de 17 β -acetil-17 α -hidroxi-3-metoxi-estra-1,3,5,10-trieno protegido en la posición 20 con acetal de etileno.

En el documento de patente de Estados Unidos N°. 3.381.003 la gestonorona se sintetiza a partir de un éter estron-3-alquílico (Figura 1). La cadena lateral de pregnano en la posición 17 se sintetiza en un procedimiento de 7 pasos complicado y lento. El grupo oxo en la posición 20 está protegido como acetal de etileno, luego se llevan a cabo las transformaciones necesarias en el anillo A.

20

El éter estron-3-alquílico es etinilado en la posición 17, el grupo 17 hidroxilo del compuesto obtenido es acilado y el grupo etinilo es bromado con N-bromoacetamida en un disolvente orgánico en presencia de terc-butanol y agua. En la siguiente reacción de desbromación el 17 α -acetil-3-alcoxi-17 β -hidroxi-gona-1,3,5(10)-trien-17 β -il-acetato se forma en presencia de zinc y ácido acético, que luego se reduce con el metal de calcio en amoníaco líquido. La

25 cadena lateral de isopregnano del compuesto obtenido se isomeriza en ácido acético en presencia de zinc a temperatura de reflujo durante 24 horas. El grupo hidroxilo en la posición 17 se introduce de la siguiente manera: el grupo oxo en la posición 20 se transforma en acetato de enol con anhídrido acético en presencia de una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico y el enlace doble formado $\Delta^{17(20)}$ se oxida con ácido perbenzoico. Finalmente el grupo oxo en la posición 20 se transforma en acetal de etileno con etilenglicol en presencia de una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico. Los dos pasos siguientes de la reacción se llevan a cabo como se describe en el punto 1, el derivado de 17 β -acetil-17 α -hidroxi-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trieno protegido en la posición 20 con el acetal de etileno se reduce con litio metal en amoníaco líquido y el compuesto obtenido se transforma en gestonorona con hidrólisis ácida.

30

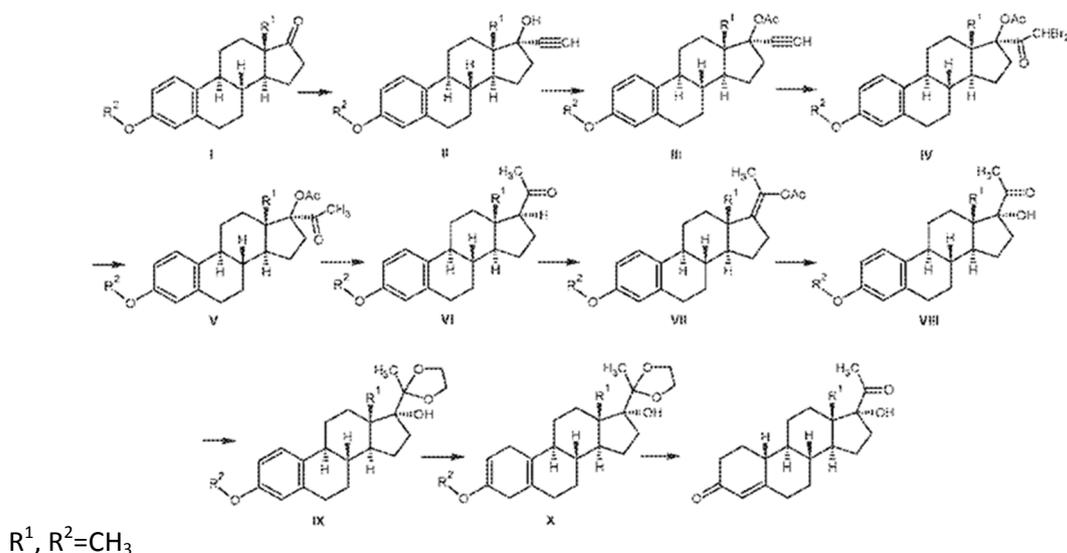


Figura 1

Según el documento de patente de Estados Unidos N°. 3.423.435 se sintetiza 17-ciano-17-hidroxi-3-metoxi-estra-2,5(10)-dieno (una mezcla de isómeros/diastereoisómeros) a partir de 3-metoxi-estra-2,5(10)-dien-17-ona con cianhidrina de acetona, que es acilada con anhídrido acético en piridina (Figura 2). La síntesis de la cianhidrina también se describe a partir de 19-nor-androstendiona.

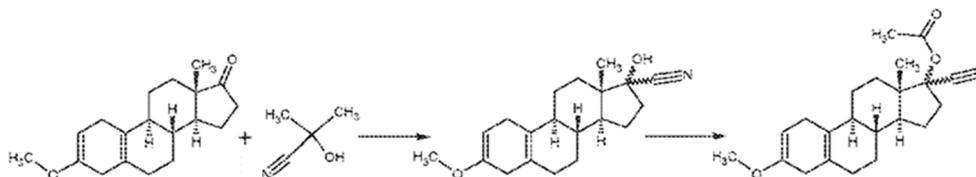


Figura 2

Durante los dos procedimientos a continuación se sintetiza la cadena lateral de 17 α -hidroxipregnano a partir de estr-4-en-3-ona o un derivado de estr-4-en-3-ona.

En el documento de patente de Estados Unidos N° 3.764.615 se describe la síntesis de los derivados de 17 α -hidroxipregnano (Figura 3). La cadena lateral de pregnano se sintetiza vía los derivados del éster de sulfito de esteroides de 17 α -etnil-17 β -hidroxiesteroides de la siguiente manera: el grupo etnilo se transforma en la cadena lateral de pregnano por hidratación en presencia de una sal de mercurio. La desventaja del procedimiento es el uso de la sal de mercurio, contaminante ambiental.

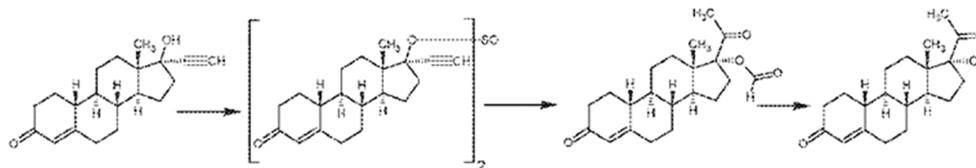


Figura 3

En el artículo chino publicado en el Journal of Central South University of Technology (edición inglesa) (2004), 11(3), 300-303 la estr-4-en-3-ona-17-cianhidrina se sintetiza a partir de estr-4-en-3,17-diona con cianuro de potasio en metanol acuoso, después el grupo oxo del producto obtenido es protegido como acetal usando el glicol de etileno y trifluoruro de boro como catalizador. El grupo hidroxilo terciario se protege con éter butil vinílico y se forma la cadena lateral de pregnano con metil litio en éter dietílico como disolvente. Los grupos protectores se eliminan por hidrólisis con ácido clorhídrico. El rendimiento global del procedimiento en seis pasos es del 63% (Figura 4.).

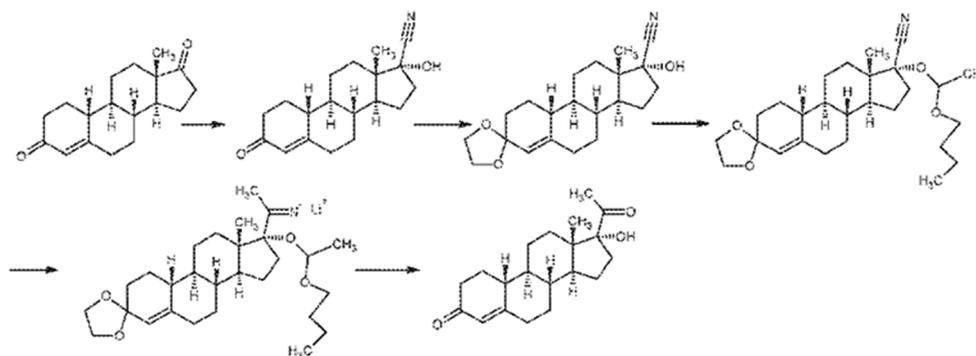


Figura 4

Durante nuestros experimentos sorprendentemente se encontró, que la cadena lateral de pregnano puede sintetizarse en muchos menos pasos y bajo condiciones de reacción más suaves en comparación con los procedimientos descritos anteriormente. Se requiere un compuesto del precursor de cianhidrina con la disposición estérica adecuada para la formación de la cadena lateral de pregnano. La β -cianhidrina de fórmula (III) se obtiene del material de partida con gran pureza epimérica, después el grupo hidroxilo en la posición 17 se protege como éter de sililo. Aunque el material de partida contiene un grupo de enol éter lábil a ácidos, el grupo protector tipo éter de sililo en la posición 17 puede ser sintetizado bajo las condiciones de reacción neutras utilizadas en nuestro procedimiento.

El procedimiento también puede aplicarse en aquellos casos en que los compuestos contienen un resto lábil a ácido (por ejemplo de enol éter), mientras que los grupos protectores del tipo éter de alcoxí no son adecuados para este propósito.

La base de nuestra invención es el descubrimiento de que las cianhidrinas con el éter de sililo protegido pueden hacerse reaccionar con metil litio bajo condiciones de reacción adecuadas y el descubrimiento de que la cadena lateral de pregnano puede sintetizarse fácilmente.

El material de partida, la 3-metoxi-estra-2,5(10)dien-17-ona de fórmula (IV), puede ser sintetizado por ejemplo según el procedimiento descrito en el documento de patente de Estados Unidos N°. 3.423.435 (a partir del éter estron-3-metilíco con reducción de Birch) o a partir de otros productos intermedios aromáticos por reducción de Birch y oxidación, y puede fácilmente transformarse en el derivado 3-oxo-4-eno; por otra parte tiene un grupo de protección apropiado, por consiguiente la (17 α)-17-acetil-17-hidroxi-estr-4-en-3-ona de fórmula (I) puede sintetizarse en menos pasos de reacción. Debido a las condiciones de reacción suaves no es necesario utilizar grupos de protección selectivos como grupos de protección tipo enol éter o acetal éter contrariamente a la síntesis a partir del intermedio 3-oxo-4-eno.

También es ventajoso que en condiciones de reacción seleccionadas apropiadamente la 17 α -hidroxi-17 β -nitril (β -cianhidrina) de fórmula (III) se obtiene del compuesto (IV) en excelente rendimiento y gran pureza epimérica. La explicación de esto es que en la primera fase de la reacción la cantidad de material de partida se reduce a menos del 1% al elegir condiciones de reacción especiales adecuadas, después en la segunda fase de la reacción la cristalización de la β -cianhidrina es inducida de la mezcla isomérica de la cianhidrina por la selección apropiada de las condiciones de reacción, de forma que el equilibrio de la reacción de isomerización está desplazado hacia la β -cianhidrina.

La metilación de la cianohidrina de fórmula (II) preferentemente protegida en la posición 17 con éter de sililo no puede llevarse a cabo con metil litio, de hecho además sólo se forman subproductos bajo las condiciones de reacción demasiado duras. Si se utiliza un agente de formación de complejos adecuado, por ejemplo tetralquiletilendiamina, preferiblemente la N,N,N',N'-tetrametilendiamina, para transformar el reactivo que contiene oligómeros de metil litio en monómeros, la reacción de metilación de la cianhidrina protegida en la posición 17 con éter de sililo puede ser llevada a cabo con buenos rendimientos y buena calidad.

La invención también se refiere a los productos intermedios de la fórmula (II) y (III) del procedimiento.

Según los hechos mencionados anteriormente la estrategia de nuestra síntesis fue tan elaborada que los requisitos de las directrices para la planificación de una síntesis industrial moderna de esteroides fueron tomados en consideración y llevados a cabo inmejorablemente.

El procedimiento de nuestra invención es más sencillo y más corto y el producto final obtenido cumple con los requisitos de alta calidad debido al material de partida elegido correctamente.

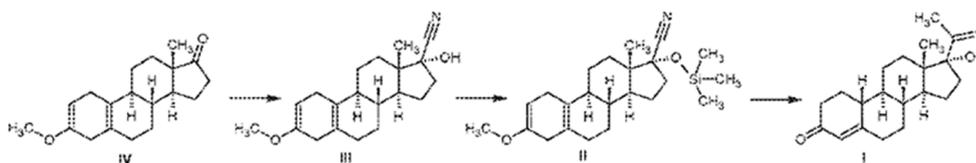


Figura 5

El procedimiento de nuestra invención (Figura 5). se describe en detalle a continuación en este documento.

La síntesis del compuesto (III) a partir del compuesto (IV) se realiza de la siguiente manera:

- 5 Se utilizan alcoholes alifáticos de cadena corta, preferentemente metanol o etanol como disolventes.

Se utilizan como reactivos cianuros alcalinos, preferiblemente cianuros de potasio o de sodio, se selecciona la relación molar entre 1,5-10, preferiblemente entre 2-4 molar y se utiliza un ácido orgánico suave, preferentemente ácido acético como reactivo adicional para liberar cianuro de hidrógeno, la relación molar se selecciona entre 1,3-8, preferiblemente entre 1,5-3 molar.

- 10 La temperatura de la reacción se mantiene entre +20 - +63° C, preferentemente se mantiene el programa de temperatura descrito en el ejemplo 1.

La síntesis de compuesto (II) a partir del compuesto (III) se realiza de la siguiente manera:

Se utilizan como disolvente éteres, por ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano, éter metílico terc-butílico, éter diisopropílico, preferiblemente éter metílico terc-butílico o tetrahidrofurano.

- 15 Se utiliza trimetil clorosilano como reactivo en presencia de imidazol, el exceso molar del reactivo es entre 2-10 moles, preferiblemente 2,5-4 moles.

La temperatura de la reacción se mantiene entre 0 - +40° C, preferentemente entre 0 - +10° C.

La síntesis del compuesto (I) a partir del compuesto (II) se realiza de la siguiente manera:

- 20 Éteres o dialquilacetales de formaldehído, por ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, éter metílico tert-butílico, éter diisopropílico, dietoximetano, dimetoximetano, preferiblemente éter metílico terc-butílico, tetrahidrofurano o dietoximetano se utilizan como disolventes.

El exceso de reactivo de metil litio puede ser de 1,5-10 equivalentes molares, preferentemente de 2,5-5 equivalentes molares.

- 25 La estabilidad de los oligómeros de metil litio puede reducirse con 1,2-diaminoetanos sustituidos, preferiblemente con N,N,N',N'-tetrametiletildiamina.

La temperatura de la reacción se mantiene entre -78 y -10° C, preferiblemente entre -40 y -20° C.

La imina protegida obtenida como intermedio se transforma en el producto final de la fórmula (I) con ácidos minerales o ácidos orgánicos fuertes, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, sulfato ácido de potasio, sulfato ácido de sodio, ácido p-toluensulfónico, ácido perclórico, preferiblemente con ácido clorhídrico.

- 30 Durante la hidrólisis alcoholes o éteres, preferentemente metanol, etanol o éter metílico tert-butílico, dietoximetano, tetrahidrofurano se utilizan como disolvente.

La hidrólisis se lleva a cabo a una temperatura entre 0° C y el punto de ebullición del disolvente aplicado, preferentemente entre +5 y +40° C.

El procedimiento de nuestra invención se ilustra en los siguientes ejemplos no limitativos.

35 Ejemplos

Ejemplo 1

Síntesis de (17 α)-17-hidroxi-3-metoxiestra-2,5(10)-dien-17-carbonitrilo

- 40 Se suspendió bajo atmósfera inerte 50,0 g de 3-metoxiestra-2,5(10)-dien-17-ona en 500 ml de etanol y se añadieron 34,25 g de cianuro de potasio y 0,15 g de 2,6-diterc-butil-4-metil-fenol mientras se agitaba. Después de 10 minutos de agitación se añadió 20,0 ml de ácido acético gota a gota durante un período de 10 minutos. La mezcla de

reacción se calentó de 30-35° C a 58-63° C, con agitación a esta temperatura durante 1 hora, después se enfrió a 20-25° C y se agitó durante 16 horas. Se añadió 50 ml de agua a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 1 hora. Los cristales precipitados se separaron por filtración, se suspendieron en 5 x 150 ml de agua y se lavaron con 2 x 100 ml de agua. Los cristales húmedos se agitaron bajo atmósfera inerte con 300 ml de agua de intercambio iónico durante 15 minutos, se filtraron y se lavaron con 2 x 100 ml de agua. Los cristales húmedos se lavaron con 75 ml de etanol frío y 3 x 50 ml de éter metílico terc-butílico.

Rendimiento: 53,0 g (96,9%)

Pureza (HPLC): 97,49%

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 6,26 (s, 1H), 4,64 (t, J=3,3 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H) 2,70-2,87 (m, 1H), 2,49 2,63 (m, 2H), 2,37-2,49 (m, 1H), 2,22-2,34 (m, 1H), 1,97-2,08 (m, 1H), 1,76-1,96 (m, 3H), 1,61-1,75 (m, 4H), 1,51-1,60 (m, 1H), 1,37-1,47 (m, 1H), 1,24-1,36 (m 2H), 1,11-1,25 (m, 2H), 0,83 (s, 3H)

¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ: 151,8, 127,3, 124,3 121,8, 90,4, 76,5, 53,4, 48,9, 46,6, 44,3, 38,7, 37,4, 33,6, 29,8, 27,8, 26,9, 24,6, 22,9, 16,2

Ejemplo 2

15 Síntesis de (17α)-3-metoxi-17-[(trimetilsilil)-oxi]-estr-2,5(10)-dien-17-carbonitrilo

Se añadió bajo atmósfera inerte a una mezcla agitada de 53,0 g de (17α)-17-hidroxi-3-metoxiestra-2,5(10)-dien-17-carbonitrilo, 0,15 g de 2,6-diterc-butil-4-metil-fenol y 900 ml de éter metílico terc-butílico, una solución de 36,0 g de imidazol en 100 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se enfrió a 0-5° C y se añadió 60,0 ml de trimetilclorosilano gota a gota a un ritmo tal que se mantenía la temperatura por debajo de 5° C. Después de agitar durante 2 horas se añadió 50 ml de agua a la mezcla de reacción y después de 10 minutos de agitación la fase orgánica fue separada y lavada con 3 x 50 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre 7,5 g de MgSO₄, se filtró y el agente de secado filtrado se lavó con 2 x 25 ml de éter metílico terc-butílico. El filtrado se concentró a mitad de volumen, y se eliminó 3 x 300 ml de éter metílico terc-butílico por destilación a 30-35° C. La solución fue diluida a 600 ml y utilizada en el paso siguiente.

25 Contenido de la sustancia en seco: 58,9 g (90,4%)

Contenido de agua: 0,09 g/100 ml

Pureza (HPLC): 96,53%

¹H RMN (CD₂Cl₂, 500 MHz) δ: 4,65 (t, J=3,3 Hz, 1H) 3,50-3,57 (m, 3H), 2,80-2,95 (m, 1H), 2,56-2,69 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,33-2,41 (m, 1H), 2,09 (s ancho, 1H), 2,01 (ddd, J=14,8, 9,2, 5,6 Hz, 1H), 1,95 (dd, J=13,3, 2,8 Hz, 1H), 1,90 (dd, J=6,4, 0,7 Hz, 1H), 1,76-1,84 (m, 1H), 1,60-1,76 (m, 4H), 1,49-1,55 (m, 1H), 1,33-1,44 (m, 2H), 1,20-1,32 (m, 2H), 0,92 (s, 3H), 0,25 (s, 9H)

¹³C RMN (CD₂Cl₂, 125 MHz) δ: 153,1, 128,1, 125,4, 121,6, 91,0, 79,4, 54,2, 51,0, 47,6, 45,3, 40,0, 39,5, 34,6, 31,0, 30,8, 28,8, 27,9, 25,8, 24,0, 16,7, 1,3

Ejemplo 3

35 Síntesis de (17α)-17-acetil-17-hidoxi-estr-4-en-3-ona

Se enfrió la solución agitada de (17α)-3-metoxi-17-[(trimetilsilil)-oxi]-estr-2,5(10)-dien-17-carbonitrilo en 600 ml de éter metílico terc-butílico a -40° C, después se añadió 80 ml de N,N,N',N'-tetrametilendiamina y 180 ml de solución de metil litio (3 M en dietoximetano) agregada a un ritmo tal que se mantuvo la temperatura por debajo de -30° C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora, luego se vertió en 1000 ml de solución de ácido clorhídrico 4 N enfriada a -15 - (-10)° C con enfriamiento intensivo. La mezcla de reacción se agitó a 20 - 25° C durante 16 horas, entonces el pH de la solución se ajustó a 4-5 por la incorporación de aproximadamente 800 ml de acetato de sodio 3 M. Los componentes orgánicos volátiles se destilaron y el residuo se agitó a 20 - 25° C durante 1 hora. El producto bruto precipitado se separó por filtración, se suspendió en 5 x 500 ml de agua, se lavó con 100 ml de metanol frío y se secó en estufa de vacío.

45 Rendimiento: 32,42 g (67,1%)

Pureza (HPLC): 89,66%

Se añadió bajo atmósfera inerte 32,42 g del producto bruto a 97 ml de metanol a 60° C, después de que se obtuvo una solución transparente la mezcla se enfrió a 20 - 25° C. Se añadió con agitación 16,2 ml de agua a la mezcla durante un período de 2-3 minutos, luego se enfrió a 0 - 5° C. Después de la agitación durante 1 hora, los cristales fueron separados por filtración, suspendidos en una mezcla de 11,2 ml de agua y 67,1 ml de metanol, y después secados en estufa de vacío.

ES 2 668 461 T3

Rendimiento: 25,67 g (79,2%)

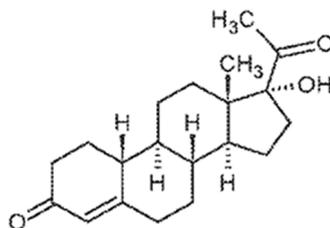
Pureza (HPLC): 98,47%

5 ^1H RMN (CDCl_3 , 800 MHz) δ : 5,82-5,85 (m, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,69 (ddd, $J=14,9, 11,5, 3,1$ Hz, 1H), 2,47-2,51 (m, 1H), 2,39-2,43 (m, 1H), 2,28 (s, 3H) 2,23-2,31 (m, 3H), 2,06-2,11 (m, 1H), 1,89-1,93 (m, 1H), 1,81-1,88 (m, 2H), 1,72-1,80 (m, 2H), 1,61 (ddd $J=15,2, 9,2, 6,3$ Hz, 1H), 1,52-1,58 (m, 1H), 1,35-1,44 (m, 3H), 1,22-1,29 (m, 1H), 1,12-1,18 (m, 1H), 0,90 (dtd, $J=12,0, 10,6, 4,2$ Hz, 1H), 0,78 (s, 3H)

^{13}C RMN (CDCl_3 , 201 MHz) δ : 211,6, 199,9, 166,4, 124,6, 89,8, 49,2, 49,0, 48,4, 42,4, 40,2, 36,5, 35,5, 33,5, 31,1, 30,0, 27,9, 26,6, 25,9, 23,8, 15,5

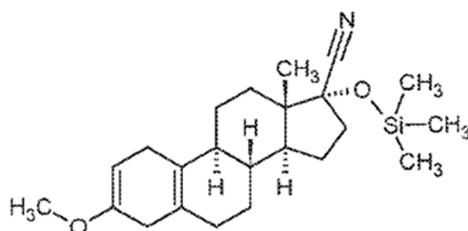
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la síntesis de (17 α)-17-acetil-17-hidroxi-estr-4-en-3-ona de fórmula (I)



(I)

caracterizado por hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II)



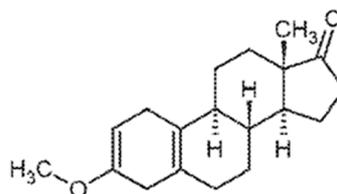
(II)

5

con 1,5-10 equivalentes molares de metil litio en presencia de 1,2-diamino-etano sustituido en un éter o disolvente tipo diacetal de formaldehído o una mezcla de los mismos a una temperatura entre -78°C y -10°C , después hacer reaccionar el derivado de imina protegida obtenido como intermedio con ácidos minerales o ácidos orgánicos fuertes a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente orgánico aplicado.

- 10 2. El procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por sintetizar el compuesto de fórmula (II) del siguiente modo:

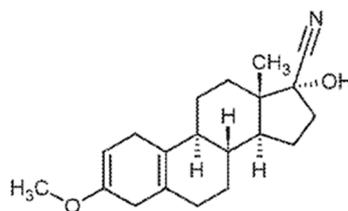
i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV)



(IV)

- 15 con 1,5-10 equivalentes molares de un cianuro de álcali en un disolvente tipo alcohol alifático de cadena corta en presencia de un ácido orgánico suave, después

ii) hacer reaccionar el compuesto obtenido de fórmula (III)

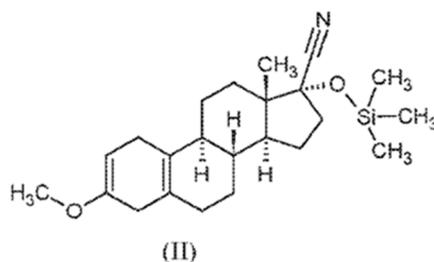


(III)

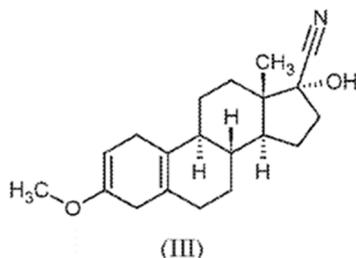
con 2-10 equivalentes molares de trimetilclorosilano en presencia de imidazol en un disolvente tipo éter a una temperatura entre 0 y $+40^{\circ}\text{C}$.

- 20 3. El procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por llevar a cabo la reacción en el paso i) en etanol.

4. El procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por el uso de cianuro de potasio o sodio como reactivo en el paso i).
5. El procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por preferiblemente usar de 2-4 moles en exceso del reactivo de cianuro en el paso i).
- 5 6. El procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por preferiblemente usar ácido acético como el ácido orgánico suave en el paso i).
7. El procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por preferiblemente usar un exceso de 1,5-3 moles de ácido acético en el paso i).
- 10 8. El procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por llevar a cabo la reacción en el paso ii) preferentemente a una temperatura entre 0 y +10° C.
9. El procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por llevar a cabo la reacción en el paso ii) en éter metílico terc-butílico o tetrahidrofurano.
10. El procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por preferiblemente usar un exceso de 2,5-4 moles de reactivo en el paso ii).
- 15 11. El procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el uso de 2,5-5 moles en exceso de metil litio.
12. El procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por usar N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina como el 1,2-diaminoetano sustituido.
13. El procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por llevar a cabo la reacción a una temperatura entre -40 y -20° C.
- 20 14. El procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por usar ácido clorhídrico en la transformación de la imina protegida obtenida como intermedio en el compuesto de fórmula (I).
15. El procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por llevar a cabo la transformación de la imina protegida obtenida como intermedio en el compuesto de fórmula (I) en una mezcla de agua y éter metílico terc-butílico o dietoximetano como disolvente.
- 25 16. El procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por llevar a cabo la hidrólisis y la transposición ácida a una temperatura entre +5 y +40° C.
17. (17 α)-3-Metoxi-17-[(trimetilsilil)-oxi]-estr-2,5(10)-dien-17-carbonitrilo de la fórmula (II)

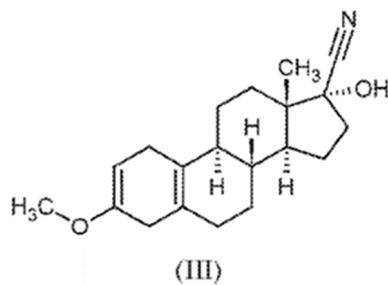


- 30 18. El procedimiento para la síntesis de (17 α)-3-metoxi-17-[(trimetilsilil)-oxi]-estr-2,5(10)-dien-17-carbonitrilo de fórmula (II) caracterizado por hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III)

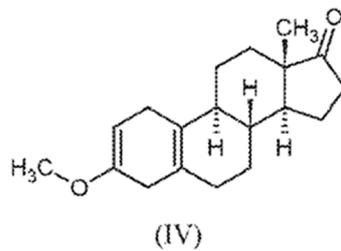


con 2-10 equivalente molares de trimetilclorosilano en presencia de imidazol en un disolvente tipo éter a una temperatura entre 0 y + 40° C.

19. (17 α)-17-Hidroxi-3-metoxiestra-2,5(10)-dien-17-carbonitrilo de fórmula (III)



20. El procedimiento para la síntesis de (17 α)-17-hidroxi-3-metoxiestra-2,5(10)-dien-17-carbonitrilo de fórmula (III) caracterizado por hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV)



5

con 1,5-10 equivalentes molares de cianuro alcalino en un disolvente tipo alcohol alifático de cadena corta en presencia de un ácido orgánico suave.