

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 052**

51 Int. Cl.:

**C07J 41/00** (2006.01)

**C07J 21/00** (2006.01)

**C07J 75/00** (2006.01)

**C07J 71/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.07.2012 PCT/CN2012/000952**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2013 WO13063859**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2012 E 12845071 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2774933**

54 Título: **Método de preparación de acetato de ulipristal y sus intermedios**

30 Prioridad:

**01.11.2011 CN 201110339479**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.05.2018**

73 Titular/es:

**UTOPHARM (SHANGHAI) CO., LTD (50.0%)  
Building 3 No.237 Xitai Rd. Xu Hui District  
Shanghai 200232, CN y  
CHANGZHOU NO.4 PHARMACEUTICAL  
FACTORY CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**LUO, JUNZHI;  
SUN, YONGQIANG;  
LUO, XUN;  
YAN, YIMIN;  
WANG, ZHAOJUN;  
QIAN, MINGXIA y  
TU, YONGRUI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 669 052 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**

Método de preparación de acetato de ulipristal y sus intermedios

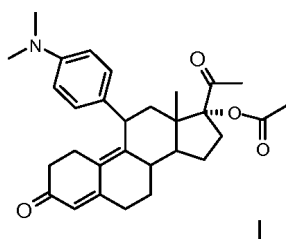
**Antecedentes de la presente invención**

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a una medicina, particularmente a un método para preparar medicina, y más particularmente a un método para preparar acetato de ulipristal con una función antiprogesterona y antiglucocorticoide y a un intermedio clave y a un método de preparación para el mismo.

**Descripción de las técnicas relacionadas**

10 El acetato de ulipristal (un compuesto I; nombre químico: 17 $\alpha$ -acetoxil-11 $\beta$ -(4-N,N-dimetilamino-fenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) es una medicina antiprogesterona y antiglucocorticoide fuerte. Una fórmula del acetato de ulipristal es la siguiente:



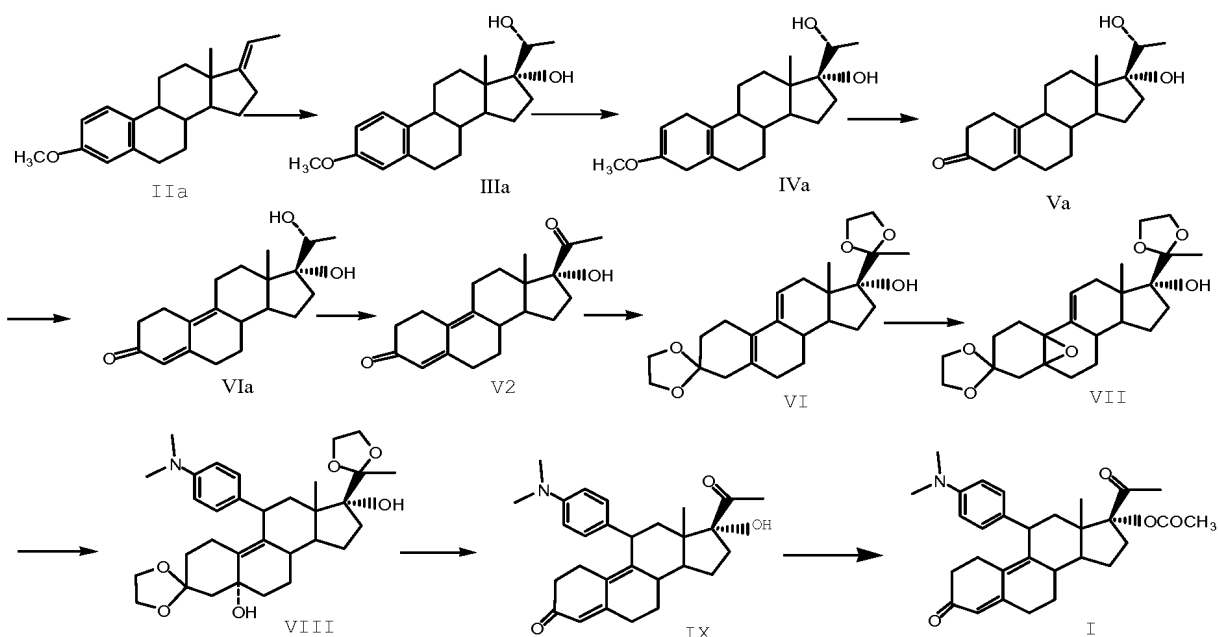
15 El acetato de ulipristal ha sido aprobado para su venta en Europa y América para su uso dentro de los cinco días posteriores a una relación sexual sin protección y a un fallo conocido o sospechado del anticonceptivo, el acetato de ulipristal es un anticonceptivo de emergencia efectivo y seguro.

Los informes relacionados de métodos para preparar acetato de ulipristal son los siguientes.

1. Un método descrito en la patente de EE.UU. US4954490 (como se ilustra en la ecuación I)

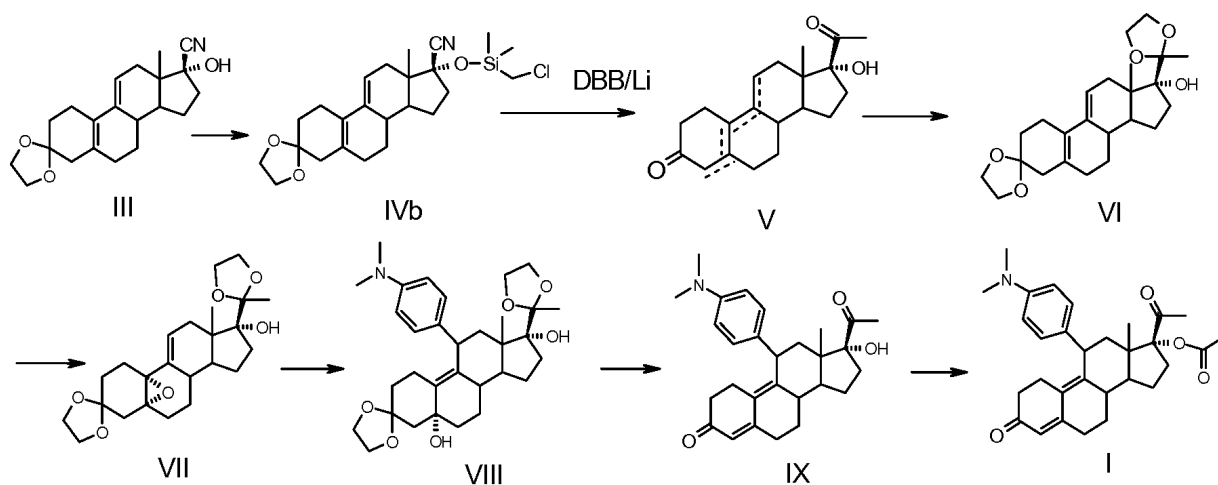
20 El método utiliza 3-metoxil-19-norpregna-1,3,5(10),17(20)-tetraeno como material de partida, y después de una reacción de adición, oxidación, reducción, hidrólisis y una acción de adición-eliminación, se obtiene por oxidación 17 $\alpha$ -hidroxil-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (un compuesto V2), a continuación el acetato de ulipristal (el compuesto I) se obtiene mediante un total de diez reacciones que comprenden condensación con etilenglicol, epoxidación con ácido m-cloroperóxibenzoico, adición de Grignard, hidrólisis ácida y acetilación, y se obtiene un  
 25 producto con un punto de fusión de 118 ~ 121°C mediante recristalización en agua/metanol. El método no es adaptable a una producción industrializada porque las etapas del método son demasiadas, el material de partida no es fácil de obtener, las condiciones de reacción son complejas, los compuestos intermedios se deben purificar por cromatografía, su rendimiento total es solo del 0,62%, los costes son muy altos y el producto no es lo suficientemente estable como para ser utilizado en el medicamento;

la ecuación I:



2. Otro método descrito en la patente de EE.UU. US5929262 (como se ilustra en la ecuación II)

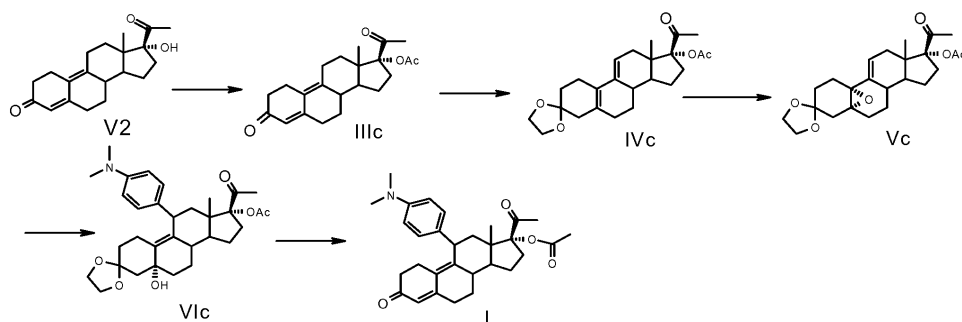
la ecuación II:



5 el método utiliza 3,3-etilendioxil-17β-ciano-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno-17α-alcohol (un compuesto III) como material de partida, y el 17α-hidroxi está protegido con dimetilclorometilsilano, el material de partida se hidroliza con ácido después de una reacción con un reactivo DBB/Li a baja temperatura de -70°C, a continuación se obtiene el dicetal mediante la reacción de condensación con etilenglicol, se obtiene un producto deseado mediante la reacción de epoxidación, la reacción de Grignard, la reacción de hidrólisis ácida y la reacción de acetilación, y se obtiene un producto amarillo con un punto de fusión de 183-185°C mediante tratamientos de cristalización en isopropanol, acetato de etilo y éter etílico. El método tampoco se adapta a la producción industrializada porque el coste del material de partida y DBB es muy alto, las condiciones de reacción son estrictas, se necesita una reacción anaeróbica anhidra y a temperatura ultra baja, el rendimiento es bajo (en el que el rendimiento total es solo el 14%) y los costes también son muy altos.

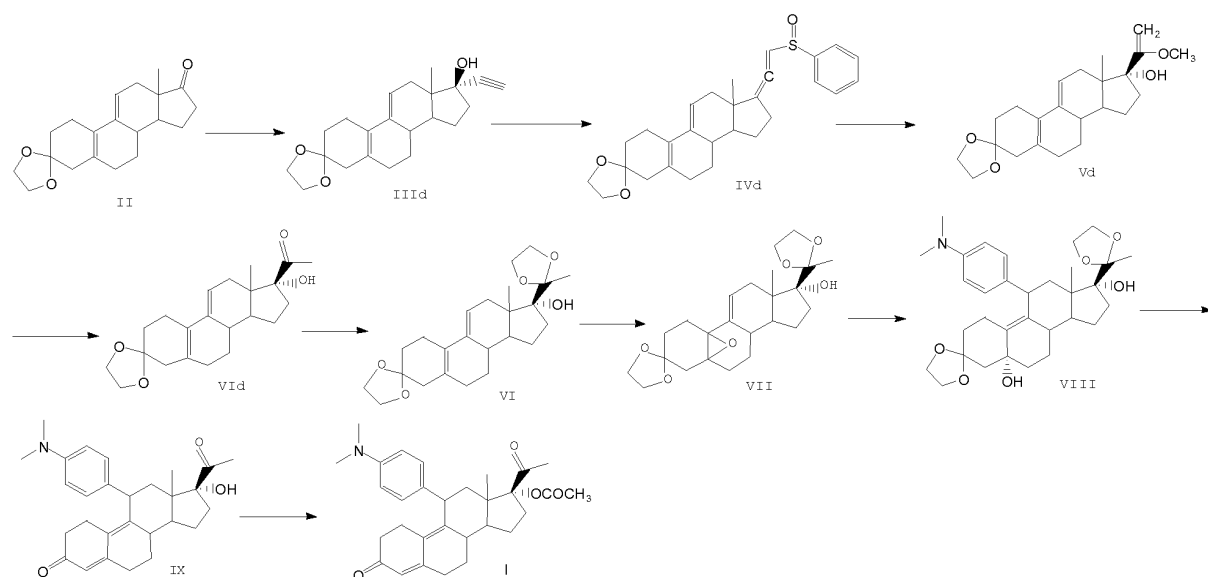
15 3. El tercer método se describió en la solicitud de PCT WO2004078709 (como se ilustra en la ecuación III), se obtiene un producto deseado utilizando 17α-hidroxi-19-norpregna-4,9(10)-dieno-3,17-diona (un compuesto V2) con la acetilación, condensación de 3-carbonilo, la epoxidación y la hidrólisis. La ruta de síntesis es simple, pero el material de partida se prepara a partir de un compuesto VI por hidrólisis en condiciones ácidas, el rendimiento total es solo del 11,8% (calculado a partir del compuesto VI), y de hecho, sus etapas son muchas más, el rendimiento es más bajo y los costes son más altos, por lo tanto, el método no es adaptable a la producción industrializada;

la ecuación III:



4. Se describió un método adicional en la solicitud de patente china CN200780021915.9 (como se ilustra en la ecuación IV);

la ecuación IV:



5 El método utiliza 3,3-etilendioxil-19-norpregna-5-(10),9(11)-dien-17-ona (cetal de 3-etileno, para abreviar, un compuesto II) como material de partida, se obtiene el producto deseado mediante un total de nueve reacciones que comprenden la reacción de adición de acetileno, reacción con cloruro de fenilsulfenilo, la hidrólisis con metóxido de sodio, la hidrólisis ácida, la condensación con etilenglicol, la oxidación, la reacción de Grignard, la hidrólisis ácida y la reacción de acetilación, se obtienen los cristales sin solvato después de la cristalización en isopropanol y de calentar con etanol y agua durante 14 horas a 70°C. El método utiliza acetileno con gran peligro y el cloruro de fenilsulfenilo con un hedor, en el que el cloruro de fenilsulfenilo no es estable y no es fácil de almacenar, y las impurezas producidas por la descomposición implicada en las reacciones conducirán al bajo rendimiento, además, el cloruro de fenilsulfenilo puede contaminar profundamente los medioambientes, y se producen nuevas impurezas al calentar durante un tiempo prolongado a la alta temperatura en la reacción de cristalización, el rendimiento total del método es 13,8% ~ 15,8%, los costes son altos, por lo tanto, el método no es adaptable a la producción industrializada.

En los métodos convencionales como anteriormente, los métodos 1, 2 y 4 están relacionados con la preparación del compuesto VI, y el material de partida del método 3 se hidroliza a partir del compuesto VI.

20 El documento WO-A-01/74840 describe un método para la producción de acetato de ulipristal partiendo de compuesto V como se define aquí.

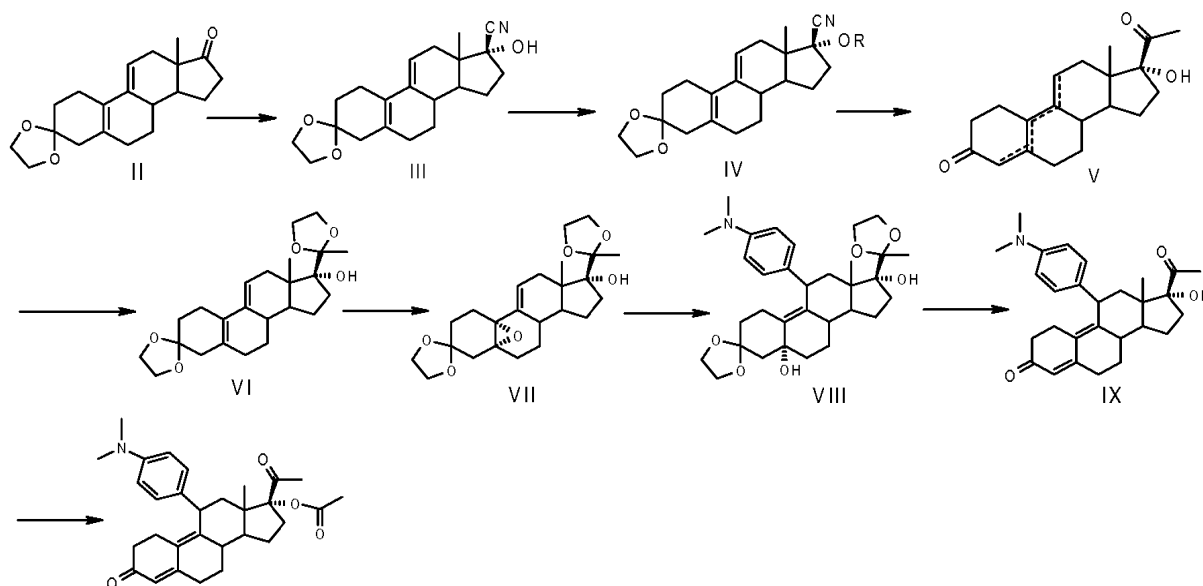
El documento WO-A-99/45022 describe un método para la producción del compuesto de fórmula V como se define aquí vía el intermedio protegido 17 $\alpha$ -O-sililo.

### Sumario de la presente invención

25 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un método industrializado sin los defectos anteriores para preparar acetato de ulipristal.

En consecuencia, para conseguir el objetivo anterior, la presente invención proporciona un método para preparar acetato de ulipristal y nuevos productos intermedios clave para preparar acetato de ulipristal.

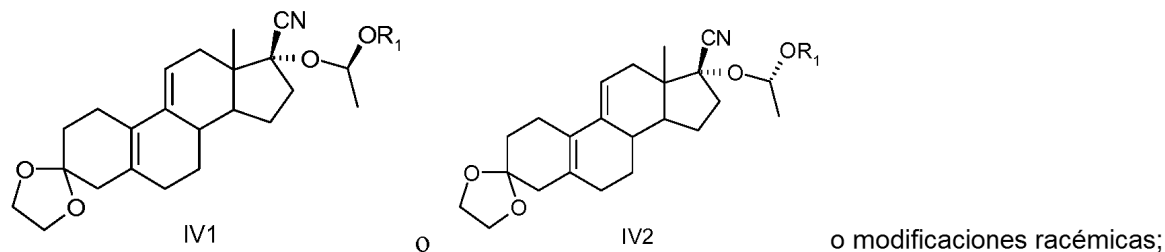
El método de la presente invención utiliza cetal de 3-etileno (un compuesto II) que se puede obtener fácilmente en China como material de partida, el grupo 17β-ciano (un compuesto III) se obtiene mediante una reacción de adición en un disolvente del cetal de 3-etileno con un reactivo de cianación, el 17α-hidroxi del compuesto III se protege y se obtiene un compuesto IV, se obtiene un compuesto V hidrolizando con ácido el compuesto IV después de que el compuesto IV reacciona con metililitio o un reactivo de Grignard metilado, se obtiene 3,3,20,20-bis(etilendioxil)-17α-hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno (un compuesto VI) después de que el compuesto V reacciona con etilenglicol en presencia de un ácido p-toluenosulfónico y ortoformiato de trimetilo u ortoformiato de trietilo, a continuación 3,3,20,20-bis(etilendioxil)-17α-hidroxi-5α,10α-epoxi-19-norpregna-9(11)-eno (un compuesto VII) se obtiene oxidando el compuesto VI con peróxido de hidrógeno, el 3,3,20,20-bis(etilendioxil)-5α-17α-dihidroxi-11β-[4-(N, N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregna-9(11)-eno (un compuesto VIII) se obtiene por reacción de Grignard del compuesto VII y reactivo de Grignard bromuro de 4-(N,N-dimetilamino)fenilmagnesio, el 17α-hidroxi-11β-[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregna-9(11)-dieno-3,20-diona (compuesto IX) se obtiene hidrolizando el compuesto VIII en condiciones ácidas, el acetato de ulipristal (un compuesto I) se obtiene después de que el compuesto IX reaccione con un reactivo de acetilación que comprende ácido acético anhidro, ácido perclórico y anhídrido acético, etapas de reacción del método para preparar acetato de ulipristal (un compuesto I) se recrystaliza con etanol : isopropanol (0,5~1 : 9), la ruta de síntesis es como la siguiente:

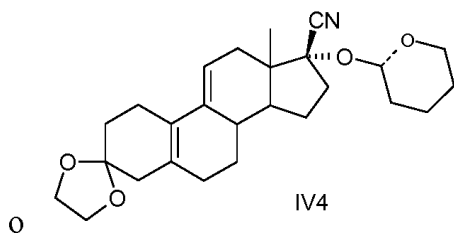


20 en la que R es un grupo protector de hidroxilo, y se selecciona de  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OR}_1$ , o 2-tetrahidropirano;  $\text{R}_1$  se selecciona respectivamente de alquilo de C1-C10 o radical arilo;

las líneas discontinuas en una fórmula V representan que las localizaciones de los dobles enlaces están en 5(10),9(11) o 4(5),9(10);

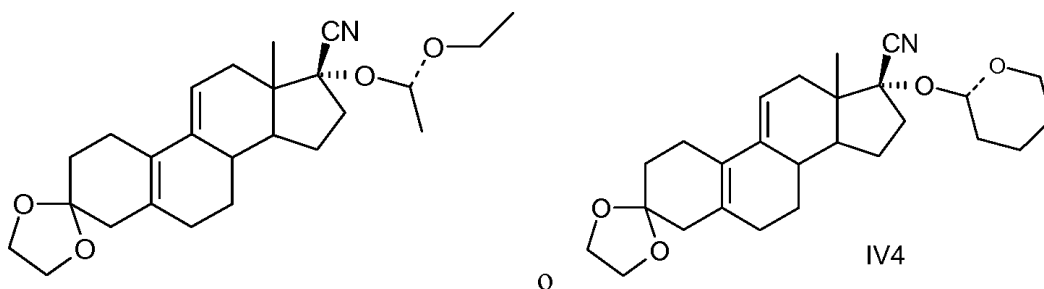
25 en la que cuando el R es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OR}_1$ , o 2-tetrahidropirano, los compuestos de la fórmula IV comprenden un compuesto isómero IV1, IV2, o IV4 o sus modificaciones racémicas, la fórmula detallada es la siguiente:





El R<sub>1</sub> se define como anteriormente.

Preferentemente, los compuestos son los siguientes:

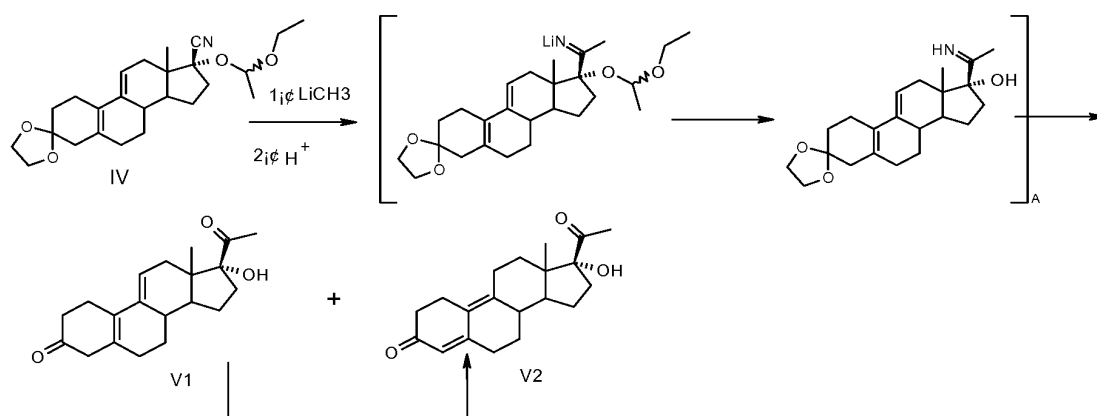


5 Específicamente, el método de la presente invención comprende las etapas de:

- a) utilizar 3,3-etilendioxil-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno-17-diona (cetal de 3-etileno, para abreviar) como materia prima y utilizar alcoholes como disolvente de reacción, en el que un compuesto III del grupo 17β-ciano se obtiene selectivamente mediante una reacción del material de partida y un reactivo de cianación en condiciones ácidas a una temperatura entre -10°C y la temperatura ambiente; en el que el disolvente de reacción de alcoholes se selecciona de metanol, etanol e isopropanol, y se prefiere el metanol; los reactivos de cianación se seleccionan de cianuro de sodio, cianuro de potasio, cianhidrina de acetona y cianuro de hidrógeno, etc., y el cianuro de sodio y el cianuro de potasio son opciones preferibles; el ácido se selecciona preferentemente de ácido fórmico o ácido acético anhidro; la temperatura de reacción se selecciona preferentemente de -10 ~ 25°C, una relación en moles del material de partida y los reactivos de cianación es 1 : 1,1~1,5, un tiempo de reacción es 2~24 h;
- 10 b) obtener el compuesto IV mediante la reacción del compuesto III y un reactivo de grupo protector de hidroxilo en condiciones ácidas en un disolvente; en el que el disolvente se selecciona de hidrocarburo halogenado tal como diclorometano y cloroformo, o éter tal como THF (tetrahidrofurano), éter etílico o éter isopropílico, el disolvente se selecciona preferentemente entre el diclorometano, el THF o el éter etílico; los reactivos de grupo protector de hidroxilo se seleccionan de material de organosililo tal como trimetilsililitio, trimetilclorosilano y cloroclorometildimetilsilano, o éter vinílico CH<sub>2</sub>=CHOR<sub>1</sub> tal como etil-vinil-éter, (n-propil)-vinil-éter, (n-butil)-vinil-éter y metil-vinil-éter, o 2,3-dihidropirano, etc., los reactivos de grupo protector de hidroxilo se seleccionan preferentemente de etil-vinil-éter o 2,3-dihidropirano; el ácido se selecciona de ácido p-toluenosulfónico, una cantidad del ácido es 0,1~5% peso/peso de una cantidad del compuesto III; la temperatura de reacción está entre -20 y 50°C, la relación en moles del material de partida y el reactivo de grupo protector de hidroxilo es 1 : 1,1~2, el tiempo de reacción es 0,5~24 h;
- 15 c) El compuesto V1 5(10),9(11)-dieno-3,20-diona o el compuesto V2 4,9(10)-dieno-3,20-diona o una mezcla V que comprende el compuesto V1 y el compuesto V2 se obtuvo hidrolizando el compuesto IV en condiciones ácidas después de reaccionar el compuesto IV con un reactivo de metilación, en el que el disolvente de reacción se selecciona de éter tal como éter dietílico, éter isopropílico o THF; o hidrocarburo halogenado de diclorometano o cloroformo, el disolvente de reacción se selecciona preferentemente de éter dietílico, THF o diclorometano; el reactivo de metilación se selecciona de metilitio o reactivo de Grignard metilado, y se selecciona preferentemente de metilitio; la temperatura de reacción es de -30°C a una temperatura de reflujo y preferentemente la temperatura ambiente; la relación en moles del material de partida y el reactivo de metilación es 1: 1,1~5, y preferentemente 2 ~ 3 equivalentes; el tiempo de reacción es 0,5 ~ 24 h; el disolvente para hidrolizar en condiciones ácidas se selecciona de acetona o butanona; metanol o etanol; éter dietílico, THF, etilenglicol o éter dimetílico; éter acético o acetato de mentilo; o diclorometano o cloroformo; el reactivo se selecciona preferentemente de butanona, metanol, THF o éter dietílico,
- 20 en el que se añade agua helada para desactivar después de la reacción, a continuación el ácido se añade directamente para hidrolizar, o se añade un reactivo de extracción insoluble en agua para extraer, en el que el reactivo de extracción se selecciona de hidrocarburo halogenado tal como diclorometano o cloroformo, o un
- 25 30 35 40

disolvente de ésteres tal como el éter acético o el acetato de mentilo, o el éter tal como el éter dietílico o el éter isopropílico, o un reactivo de areno tal como benceno o metilbenceno; el ácido se añade directamente para hidrolizar después de la extracción, o se añaden un reactivo soluble en agua y el ácido para hidrolizar después de concentrar, en el que el ácido utilizado para hidrolizar se selecciona de ácidos minerales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, bisulfato de potasio o bisulfato de sodio, o ácidos orgánicos tales como ácido fórmico o ácido acético, el ácido clorhídrico 1~6N es una elección preferible; una temperatura de hidrolización es  $-40 \sim 100^{\circ}\text{C}$ , preferentemente  $25\sim 50^{\circ}\text{C}$ ,

la invención describe además que controlando la temperatura de hidrolización, un producto principal de la hidrólisis es el compuesto V1, y a continuación el compuesto V1 se transforma lentamente en el compuesto V2 más estable, o el compuesto puro V2 se puede obtener cristalizando con el disolvente tal como metanol, etc.; de hecho, la relación del compuesto V1 y V2 se puede modificar libremente controlando las condiciones de hidrólisis tales como la acidez, la temperatura y el tiempo de reacción, pero la relación no tiene efecto en la siguiente etapa; tomar el etil-vinil-éter como grupo protector es un ejemplo, el compuesto de fórmula IV se hidroliza y se transforma en imina después de la reacción de adición con el metil-litio o reactivo de Grignard metilado, el compuesto V (el compuesto V es el compuesto V1, el compuesto V2, o una mezcla del compuesto V1 y V2) se obtiene después de que la imina se hidroliza adicionalmente,



adicionalmente, en el procedimiento de la etapa c), el compuesto IV puede estar implicado en una reacción de la siguiente etapa como un solo isómero o una mezcla de isómeros, preferentemente la mezcla de isómeros;

d) el compuesto VI 3,20-dicetal se obtiene a partir del compuesto V en una reacción de formación de cetal con etilenglicol en presencia de ácido p-toluenosulfónico y ortoformiato de trimetilo u ortoformiato de trietilo a la temperatura ambiente, en el que el disolvente se selecciona preferentemente de diclorometano, la temperatura de reacción es de  $0^{\circ}\text{C}$  a temperatura ambiente, el tiempo de reacción es  $1 \sim 8$  h;

e) el compuesto VII se obtiene haciendo reaccionar el compuesto VI con oxidante en diclorometano en condiciones alcalinas y perhalogenoacetona a temperatura ambiente, en el que el álcali se selecciona de piridina, fosfato de dipotasio, fosfato de monopotasio, fosfato de disodio, fosfato de monosodio, etc.; el oxidante se selecciona de peróxido de hidrógeno, ácido m-cloroperóxibenzoico, etc., preferentemente peróxido de hidrógeno; la temperatura de reacción es  $-10 \sim 10^{\circ}\text{C}$ ;

f) el compuesto VIII se sintetiza a partir del compuesto VII y un reactivo de Grignard bromuro de 4-(N,N-dimetilamido)fenilmagnesio vía reacción de Grignard en presencia de catalizador cloruro cuproso, en el que la relación en moles del material de partida y el reactivo de Grignard es  $1 : 1,5\sim 5$ , la temperatura de reacción es  $-10 \sim 40^{\circ}\text{C}$ , el tiempo de reacción es  $2 \sim 8$  h;

g) el compuesto VIII obtenido se hidroliza con ácido diluido en diclorometano a una temperatura de  $0\sim 25^{\circ}\text{C}$ , en el que el ácido se selecciona de los ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o bisulfato de sodio, preferentemente disolvente HCl 0,2~4N, la temperatura de reacción es de  $-10 \sim 50^{\circ}\text{C}$ , el tiempo de reacción es de  $1\sim 5$  h;

h) acetilar el compuesto IX con el ácido acético anhidro, ácido perclórico o anhídrido acético, preferentemente el ácido perclórico y el anhídrido acético mezclado con ácido acético para obtener acetato de ulipristal (compuesto I); en el que la temperatura de reacción es  $-40 \sim 25^{\circ}\text{C}$ , preferentemente  $-10 \sim 25^{\circ}\text{C}$ ; la relación del ácido acético es  $1 \sim 50\%$  v/v, preferentemente  $10\sim 15\%$  v/v, del reactivo de acetilación que comprende ácido acético, ácido perclórico y anhídrido acético, la reacción se puede presentar a  $0 \sim 25^{\circ}\text{C}$  sin reacciones secundarias una vez que se añade ácido acético. Sin embargo, la reacción similar en la referencia CN200780021915.9 se necesita presentar a  $-30 \sim -20^{\circ}\text{C}$ ;

i) cristalizar el acetato de ulipristal en bruto con el etanol y el isopropanol para obtener acetato de ulipristal con una pureza superior al 99%;

en el que en la etapa b), se proporciona un método para preparar un intermedio clave de acetato de ulipristal de fórmula IV;

5 en el que en la etapa c), se proporciona un método para preparar otro compuesto intermedio clave de acetato de ulipristal de fórmula V.

Se proporciona una realización preferida de la presente invención para preparar el compuesto intermedio clave de fórmula V, en la que el compuesto III reacciona con el reactivo de grupo protector de hidroxilo para obtener el compuesto en la fórmula IV, el álcali se añade directamente para modificar un valor de pH a 7-8 sin separación, a  
10 continuación el compuesto IV reacciona con el metil-litio o el reactivo de Grignard metilado, el producto se hidroliza en el disolvente en condiciones ácidas inmediatamente después de la reacción o después de ser procesado para obtener el compuesto V; en la que el reactivo de grupo protector de hidroxilo se selecciona del anhídrido de ácido, del ácido o del cloruro de acilo, éter vinílico tal como etil-vinil-éter, (n-propil)-vinil-éter, (n-butil)-vinil-éter, isobutil-vinil-éter y metil-vinil-éter, o 2,3-dihidropirano, etc.

15 Se proporciona otra realización preferida de la presente invención para preparar acetato de ulipristal, en la que el compuesto VI reacciona continuamente sin separar los diversos intermedios para obtener acetato de ulipristal, el producto objetivo se obtiene mediante una reacción en un recipiente de la etapa f) a la etapa i) con un alto rendimiento. Las etapas detalladas son concentrar el epóxido hasta un volumen apropiado después de la reacción de epoxidación, modificar el valor de pH a 1 ~ 2 después de reaccionar con el reactivo de Grignard y desactivar con  
20 una disolución acuosa de cloruro de amonio, agitar durante 1-2 horas para hidrolizar, extraer a continuación con diclorometano, lavar, secar con sulfato de magnesio anhidro, acetilar con el reactivo de acetilación justo después de filtrar para obtener el producto objetivo, el compuesto I acetato de ulipristal.

La invención describe además que el intermedio de fórmula IV es propicio a reaccionar con metillitio o el reactivo de Grignard metilado, las condiciones de reacción son suaves, el grupo protector es fácil de retirar después de la  
25 reacción, las reacciones secundarias son pocas, un post-tratamiento es simple, el rendimiento es alto, los reactivos son baratos y los costes son bajos. Por ejemplo, cuando el reactivo de grupo protector de hidroxilo del 17 $\alpha$ -hidroxilo se selecciona de etil-vinil-éter o 2,3-dihidropirano, el compuesto V se obtiene mediante la reacción del compuesto III y el intermedio de fórmula IV, el rendimiento de una reacción de dos etapas es 70 ~ 75%, la pureza es superior al 98%. Obviamente, el intermedio de fórmula IV es el intermediario clave para preparar acetato de ulipristal, y es una  
30 parte importante de la presente invención.

El rendimiento de la 3,20-diona (el compuesto VI) se incrementa utilizando el compuesto intermedio clave de fórmula IV para preparar el acetato de ulipristal de la presente invención, el rendimiento del compuesto II al compuesto VI es del 68%, los costes son bajos.

Obviamente, el procedimiento de la presente invención es simple, hay en total ocho etapas, las condiciones de  
35 reacción son suaves y es propicio para la reacción, el rendimiento total es de alrededor de 25 ~ 27%. De hecho, el compuesto IV no necesita ser separado y el acetato de ulipristal se podría preparar con alto rendimiento mediante reacción en un recipiente de la etapa f) a la etapa i). Como resultado, solo es necesario el aislamiento de tres intermedios del compuesto III, V y VI. La operación es simple y es adaptable a la producción industrializada.

La presente invención también proporcionó un método para purificar acetato de ulipristal, en el que el método  
40 comprende las etapas de: añadir un disolvente caliente de etanol : isopropanol (0,5-1 : 9) al acetato de ulipristal en bruto, en el que el disolvente es 5 ~ 20 veces el acetato de ulipristal en bruto; enfriar el disolvente caliente a 0 ~ 25°C para cristalizar, en el que el producto tiene una pureza del 99%.

Por lo tanto, nuestro procedimiento es simple, y sus condiciones de reacción son suaves con alto rendimiento. La  
45 pureza del producto obtenido es alta. Además, los reactivos en nuestro procedimiento son baratos y fáciles de obtener. Como resultado, nuestros costes son bajos. Nuestro procedimiento es adaptable a la producción industrializada y tiene un alto valor en una aplicación industrial.

Estos y otros objetivos, características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, los dibujos adjuntos y las reivindicaciones adjuntas.

#### **Descripción detallada de la realización preferida**

50 La presente invención está ilustrada adicionalmente, pero no limitada, por las siguientes realizaciones preferidas, en las que:

HRMN es el análisis con espectrómetro de resonancia magnética nuclear Varian INOVA-400.

El análisis de monocristales utiliza un difractor de rayos X de monocristal Bruker SMART APEX-II; los requisitos del análisis son: una radiación K $\alpha$  de Cu, un monocromador de grafito, un diámetro de un solo recipiente  $\phi = 0,50$



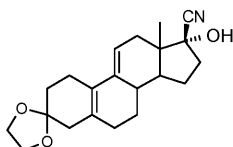
mm, una distancia en el detector entre un cristal y un detector de CCD  $d = 60,3$  mm, un voltaje del tubo de 40 kV, una corriente del tubo de 30 mA; un modo de barrido es: barrido  $\Phi/w$ .

Ejemplo 1, preparar 3,3-(etileno-dioxi)-17 $\beta$ -ciano-17 $\alpha$ -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno (un compuesto III):

- 5 añadir cetal de 3-etileno (2,0 kg, 6,37 mol), metanol (12 l), cianuro de sodio (343 g, 7,0 mol) y ácido acético anhidro (440 ml) en un matraz de reacción, a continuación agitar durante la noche a temperatura ambiente, se añadió agua helada y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, el producto cristalino precipitado se separó por filtración, se lavó la torta de filtro tres veces con agua, secando a continuación para obtener 2,06 kg de polvo blanco, p.f.: 176~178°C (se descompuso), un rendimiento es 95%, la pureza por HPLC está por encima de 98%;

MS: 342 (M + 1);

- 10 se ilustra una configuración absoluta del compuesto III de acuerdo con el análisis del monocristal:



III

Ejemplo 2, preparar 17 $\alpha$ -[( $\pm$ )-1-(1-etoxil)etil]oxil-17 $\beta$ -ciano-3,3-(etileno-dioxi)-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno:

- 15 A una suspensión del compuesto III (2,0 kg, 5,87 mol) obtenido del Ejemplo 1, en THF (14 l) y ácido p-toluenosulfónico (12,0 g, 70 mmol), se añade metil-vinil-éter (668 ml, 7,04 mol) a temperatura ambiente enfriando en agua helada. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a la misma temperatura, se añadieron trietilamina (15 ml) y agua y se agitó durante 10 min, se extrajo una fase acuosa con diclorometano, la fase orgánica se combinó y lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío para obtener 2,43 kg de aceite incoloro o amarillo apagado, en el que se cuantifica el rendimiento (el rendimiento es 100%);

- 20 en el que el aceite se muestra como dos compuestos por TLC (acetato de etilo : éter de petróleo = 1 : 5), se precipita un sólido congelando el aceite, los productos cristalizados en acetato de etilo : éter de petróleo (1:2) son principalmente productos de alta polaridad, HPLC>90%; se separa una pequeña cantidad de los productos por cromatografía (con números de malla 300~400) para obtener un compuesto IV1 (con una baja polaridad) y un compuesto IV2 (con una alta polaridad).

- 25 en el que el compuesto IV1 es el aceite amarillo apagado: MS: 315 (M + 1), 651 (2M + Na);  $^1\text{HRMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,96 (d, 3 H), 1,20 (t, 3 H), 1,24-1,34 (m), 1,37 (d, 3 H) 1,44-1,50 (m, 1 H), 1,52 (s, 1 H), 1,75-1,97 (m, 8H), 2,14-2,22 (m), 2,28 (s, 2H), 2,50-2,70 (m), 3,46-3,60 (m), 4,0 (s, 4H), 5,10 (q, 1H), 5,60 (d, 1H);

- en el que el compuesto IV2 es un cristal blanco: el punto de fusión: 131 ~ 134°C; MS: 315 (M + 1), 651 (2M + Na);  $^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,97 (d, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,33 (d, 3H), 1,45-1,49 (m), 1,52 (s, 1H), 1,77-1,97 (m, 8H), 2,13-2,28 (m, 6 H), 2,52 (d, 1 H), 2,77 (d, 1 H), 3,55-3,74 (m, 2 H), 3,98 (s, 4 H), 5,02 (q, 1 H), 5,59 (d, 1H).

- 30 Ejemplo 3, preparar el 17 $\alpha$ -[( $\pm$ )-1-(1-etoxil)etil]oxil-17 $\beta$ -ciano-3,3-(etileno-dioxi)-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno:

- 35 A una suspensión del compuesto III (50,0 g, 0,147 mol) obtenido del Ejemplo 1 en diclorometano (500 ml) y ácido p-toluenosulfónico (0,3 g, 1,74 mmol), se añade metil-vinil-éter (17 ml, 0,18 mol) a temperatura ambiente con enfriamiento en agua helada. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, en el que se obtienen 60,7 g del aceite amarillo apagado, el 17 $\alpha$ -[( $\pm$ )-1-(1-etoxil)etil]-17 $\beta$ -ciano-3,3-etilendioxil-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno, mediante las mismas operaciones que en el Ejemplo 2, el rendimiento se cuantifica, el aceite se muestra como los dos compuestos por TLC, un resultado de la identificación de la constitución es el mismo que el resultado en la realización preferida 2.

Ejemplo 4, preparar 17 $\alpha$ -[( $\pm$ )-1-(1-n-propiloxil)etil]oxil-17 $\beta$ -ciano-3,3-(etileno-dioxi)-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno:

- 40 utilizar (n-propil)-vinil-éter como materia prima, en el que el aceite amarillo más apagado se obtiene mediante tratamientos lo mismo que en el Ejemplo 3, se cuantifica el rendimiento; el aceite se muestra como dos compuestos por la TLC;

MS: 324 (M-OCH(OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)CH<sub>3</sub>), 368 (M-OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), 450 (M + Na), 877 (2M + Na).

Ejemplo 5, preparar 17 $\alpha$ -[( $\pm$ )-1-(1-n-butiloxil)etil]oxil-17 $\beta$ -ciano-3,3-(etileno-dioxi)-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno:

utilizar (n-butil)-vinil-éter como material de partida, en el que el aceite más amarillo apagado se obtiene por los tratamientos lo mismo que en el Ejemplo 3, se cuantifica el rendimiento; el aceite se muestra como dos compuestos por la TLC;

MS: 324 (M-OCH(OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)CH<sub>3</sub>), 368 (M-OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 464 (M + Na), 905 (2M + Na).

5 Ejemplo 6, preparar 17 $\alpha$ -[( $\pm$ )-1-(1-isobutiloxil)etil]oxil-17 $\beta$ -ciano-3,3-(etileno-dioxi)-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno:

utilizar isobutil-vinil-éter como material de partida, en el que el aceite amarillo más apagado se obtiene por los tratamientos de la misma forma que en el Ejemplo 3, se cuantifica el rendimiento; el aceite se muestra en forma de dos compuestos por la TLC;

MS: 324 (M-OCH(OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)CH<sub>3</sub>), 368 (M-OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 464 (M + Na), 905 (2M + Na).

10 Ejemplo 7, preparar 17 $\alpha$ -[( $\pm$ )-1-(1-tetrahidropiran)etil]oxil-17 $\beta$ -ciano-3,3-(etileno-dioxi)-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno:

utilizar dihidropirano como material de partida, en el que el aceite amarillo más apagado se obtiene mediante los tratamientos lo mismo que en el Ejemplo 3, se cuantifica el rendimiento; el aceite se muestra como dos compuestos por la TLC;

15 MS: 426 (M + 1), 873 (2M + Na).

Ejemplo 8, preparar un compuesto V:

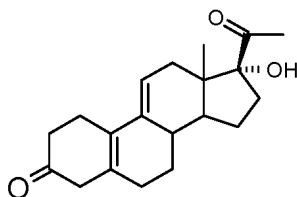
añadir 17 $\alpha$ -[( $\pm$ )-1-(1-etoxil)etil]oxil-17 $\beta$ -ciano-3,3-(etileno-dioxi)-5(10),9(11)-dieno (12,0 g, 29 mmol), THF anhidro (120 ml) en el matraz de reacción y enfriar en agua helada, se añadió metilítio 1,0M en 2-metiltetrahidrofurano (58 ml, 58 mmol) a 0 ~ 10°C, a continuación se agitó a 0 ~ 10°C durante 4 horas, se añadieron - 50 ml de agua y se agitó durante 10 min, separar la fase orgánica y extraer la fase acuosa con acetato de etilo, se combinó la fase orgánica concentrada a vacío, a continuación se añadieron 50 ml de metanol y HCl 2N y se agitó durante 2 h a 25°C. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se separó la fase orgánica, extraer la fase acuosa con acetato de etilo, combinar la fase orgánica, secar, filtrar y concentrar a vacío para obtener 6,6 g de polvo amarillo apagado, pf: 184 ~ 188°C, el rendimiento es 73%, el polvo se muestra como dos compuestos por TLC (acetato de etilo : éter de petróleo = 1:2);

en el que se utiliza acetato de etilo : éter de petróleo = 1 : 5 como eluyente, los productos se separan por cromatografía para obtener un compuesto V1 (con una baja polaridad) y un compuesto V2 (con una alta polaridad), una muestra para analizar se cristaliza en acetato de etilo, en el que el acetato de etilo es 5 veces los productos;

en el que el compuesto V1 es el polvo amarillo apagado, el pf: 196~200°C;

30 MS: 15 (M + 1); <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,71 (s, 3H), 1,28-1,48 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,75-1,81 (dd, 1H), 1,89-2,02 (m, 5H), 2,22-2,24 (br, 1H), 2,27 (s, 3 H), 2,45-2,53 (m, 3 H), 2,67-2,80 (m, 3 H), 2,80 (s, 1 H), 2,86 (brs, 2 H), 5,62 (d, 1 H) ;

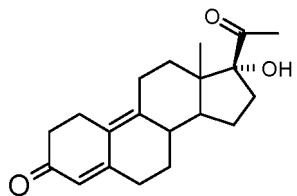
la configuración absoluta del compuesto V1 se ilustra de acuerdo con el análisis del monocristal:



en la que el compuesto V2 es el polvo amarillo apagado, el pf: 197 ~ 202°C;

35 MS: 315 (M + 1); <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,87 (s, 3H), 1,34-1,46 (m, 2H), 1,48-1,53 (m, 1H), 1,59-1,66 (m, 1H), 1,83-1,96 (m, 4H), 2,10 (dt, 1H), 2,26-2,30 (s, 3H, m, 1H), 2,2-2,56 (m, 5H), 2,73 (dt, 1H), 2,81-2,91 (m, 3H), 5,67 (s, 1H);

la configuración absoluta del compuesto V2 se ilustra de acuerdo con el análisis del monocristal:



Ejemplo 9, preparar el compuesto V:

añadir el 17 $\alpha$ -[( $\pm$ )-1-(1-etoxil)etil]oxil-17 $\beta$ -ciano-3,3-etilendioxil-5(10),9(11)-dieno (10,0 g, 24,2 mmol), THF anhidro (100 ml) en el matraz de reacción y enfriar en agua helada, se añadió metil-litio 1,0M en 2-metiltetrahidrofurano (48,4 ml, 48,4 mmol) a 0~10°C, a continuación se agitó durante 4 h. Se añadió 10 ml del HCl 4N y se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, combinar la fase orgánica, secar, concentrar al vacío y cristalizar en acetato de etilo : éter de petróleo para obtener 5,4 g del polvo amarillo apagado, pf: 185 ~ 188°C, el rendimiento es 71%;

en el que utilizando metil-litio 1,6M en éter etílico para reaccionar, se puede obtener el resultado similar.

Ejemplo 10, preparar el compuesto V:

utilizar el mismo método que en el Ejemplo 9, en el que utilizando éter etílico anhidro y metil-litio 1,6M en éter etílico para la reacción, se puede obtener el resultado similar, el rendimiento es del 74%.

Ejemplo 11, preparar el compuesto V:

utilizar el 17 $\alpha$ -[( $\pm$ )-1-(1-etoxil)etil]oxil-17 $\beta$ -ciano-3,3-etilendioxil-5(10),9(11)-dieno (4,0 g, 9,68 mmol) como material de partida, agitar durante 2 h manteniendo la temperatura después de reemplazar el metil-litio con un reactivo de Grignard metilado recién preparado, en el que se obtienen 2,1 g del polvo amarillo apagado por los tratamientos lo mismo que en el Ejemplo 9, el rendimiento es 68%

Ejemplo 12, preparar el compuesto V:

utilizar el 17 $\alpha$ -[( $\pm$ )-1-(1-n-propiloxil)etil]oxil-17 $\beta$ -ciano-3,3-etilendioxil-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno (8,0 g, 18,7 mmol) como material de partida, en el que se obtienen 4,0 g del polvo amarillo apagado por los tratamientos lo mismo que en el Ejemplo 9, el rendimiento es del 70%.

Ejemplo 13, preparar el compuesto V:

utilizar el 117 $\alpha$ -[( $\pm$ )-1-(1-isobutiloxil)etil]oxil-17 $\beta$ -ciano-3,3-etilendioxil-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno (10,0 g, 22,7 mmol) como material de partida, en el que se obtienen 4,7 g del polvo amarillo apagado por los tratamientos lo mismo que en el Ejemplo 9, el rendimiento es del 67%.

Ejemplo 14, preparar el compuesto V:

utilizar el compuesto (21,3 g, 50,1 mmol) preparado en la realización preferida 7 como material de partida, en el que se obtienen 11,2 g del polvo amarillo apagado por los tratamientos lo mismo que en el Ejemplo 9, el rendimiento es del 72%.

Ejemplo 15, preparar el compuesto V2:

añadir metil-litio 1,6M en éter etílico (380 ml, 0,61 mol) en el 17 $\alpha$ -[( $\pm$ )-1-(1-etoxil)etil]oxil-17 $\beta$ -ciano-3,3-etilendioxil-5(10),9(11)-dieno (50,0 g, 0,121 mmol) en éter etílico (500 ml) a 0 ~ 10°C, a continuación se agitó la mezcla de reacción durante 4 h y se vertió en el agua helada, se separó la fase orgánica, extraer la fase acuosa con acetato de etilo hasta que no se genera ningún producto, la fase orgánica se combinó, se lavó una vez con agua y se secó, a continuación se concentró a vacío para obtener 58 g de producto, se añadió acetona 20 veces y 80 ml de HCl 4N y se agitó durante 8 h a 25°C, a continuación la mezcla de reacción se vertió en cinco veces de agua helada. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se combinó y lavó una vez con bicarbonato de sodio saturado y una vez con agua, se secó y concentró a vacío, se añadió 50 ml de acetato de etilo y se enfrió, a continuación se agitó durante 30 minutos y el precipitado cristalino se filtró para obtener 27,4 g de sólidos de color amarillo apagado, pf: 195 ~199°C, el rendimiento es del 72%; el sólido se muestra como el compuesto V2 por la TLC, por HPLC es del 98%.

Ejemplo 16, preparar el compuesto V:

A una disolución del compuesto III (1,5 kg, 4,40 mol) en THF (7,5 l), se añadieron ácido p-toluenosulfónico (5 g) y etil-vinil-éter (632 ml, 6,6 mol) a temperatura ambiente enfriando en el agua helada, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, a continuación se enfrió a 0°C y modificando el pH a neutro con la trietilamina, se añadió metil-litio 1,6M en éter etílico (8,0 l, 12,8 mol) a 0 ~ 10°C. La mezcla de reacción se agitó durante 8 h a la misma temperatura. Se añadió 300 ml de HCl 2N lentamente y se agitó durante 4 h a 25°C, la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo seis veces, 600 ml x 6; la fase orgánica se combinó, se lavó con agua y se secó, a continuación se concentró a vacío hasta un peso constante, se añadió cinco veces ácido acético y se disolvió calentando, a continuación se enfrió, el precipitado cristalino se separó por filtración para obtener 1.036 g del polvo amarillo apagado, pf.: 183~187°C, el rendimiento es del 75%, la HPLC muestra que alrededor del 15% del producto es V1 y alrededor del 83% del producto es V2.

Ejemplo 17, preparar 3,3,20,20-bis(etilendioxi)-17 $\alpha$ -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno (un compuesto VI):

A la disolución del compuesto V (1.035 g, 3,30 mol) en diclorometano (11 l), se añadieron etilenglicol (1.000 ml, 17,9 mol), ortoformiato de trimetilo (1.400 ml, 8,4 mol) y ácido p-toluenosulfónico (30 g, 0,15 mol) a 25°C, en el que el material de partida desapareció después de reaccionar durante 5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en el bicarbonato de sodio saturado (5 kg) y se agitó durante 30 minutos, en el que la fase acuosa se extrajo dos veces 2 l \* 2, la fase orgánica se combinó y lavó con agua, a continuación se secó con el sulfato de magnesio anhidro, se añadieron 10 ml de piridina, se concentró a vacío a 40°C hasta que el diclorometano desaparece, se añadieron 600 ml del metanol, a continuación se enfrió a 0 ~ 10°C y se agitó durante 30 minutos, el precipitado cristalino se separó por filtración y se secó para obtener 1.192 g del compuesto VI, en el que el rendimiento es 90%.

Una realización preferida 18, preparar 3,3,20,20-bis(etileno-dioxi)-17 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxi-19-norpregna-9(11)-eno (un compuesto VII):

A la disolución del compuesto VI (1.190 g, 2,96 moles) en diclorometano (12 l), se añadieron la piridina (20 ml) y hexafluoroacetona trihidrato (270 ml, 1,93 mol), la mezcla de reacción se enfrió a 0~5°C, se añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 50% (970 ml, 20 mol) lentamente, manteniendo la temperatura a -5 ~ 5°C, se agitó durante 3 ~ 4 h hasta que el material de partida desapareció, se separó la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo dos veces con el diclorometano, la fase orgánica se combinó y lavó una vez con disolución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio (500 ml), a continuación se lavó con agua (500 ml \* 2), la fase orgánica se secó con el sulfato de magnesio anhidro, a continuación la fase orgánica se concentró a vacío hasta que se llega al peso de 1.310 g (el peso constante es de 1.237 g según una teoría), proporcionando el producto, 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxi : 5 $\beta$ ,10 $\beta$ -epoxi = 8 : 2, (el producto se detecta por HPLC), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Ejemplo 19, preparar 3,3,20,20-bis(etileno-dioxi)-5 $\alpha$ -17 $\alpha$ -dihidroxi-11 $\beta$ -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregna-9(11)-eno (un compuesto VIII):

A una mezcla de virutas de Mg (165 g, 6,87 mol), en 1,2-diclorometano (2 ml) y THF (200 ml), se añadió 4-bromo-N,N-dimetilanilina (1.380 g, 6,9 mol) y THF (3000 ml) gota a gota lentamente de manera tal que se mantenga la temperatura entre 40 - 50°C, a continuación se agitó la mezcla a 40 - 50°C durante 3 h para obtener el reactivo gris de Grignard, que se enfrió a 25°C, se añadió cloruro cuproso (43 g, 0,44 mol) enfriando con agua helada, la disolución de epoxi (el epoxi comprende alrededor de 2,3 g del 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxi) preparado en el Ejemplo 20 en diclorometano (4 l) se añadió gota a gota lentamente y manteniendo la temperatura entre 10 y 20°C, a continuación se agitó durante 2 h, la mezcla de reacción se vertió en 3.000 ml de NH<sub>4</sub>Cl saturado helado y se agitó durante 10 min, la fase orgánica se separó, en el que la fase acuosa se extrae con diclorometano, 2.000 \* 5. La fase orgánica se combinó y lavó tres veces con agua, a continuación se secó con el sulfato de magnesio anhidro, la fase orgánica se concentró a vacío hasta que la fase orgánica estaba en forma de espuma, se añadieron 800 ml de acetato de etilo y se calentó a 70°C durante 10 minutos, a continuación se enfrió a 10~20°C y se agitó durante 30 minutos, el precipitado cristalino se separó por filtración, se lavó dos veces con acetato de etilo y se secó para obtener 957 g de polvo blancuzco, en el que el rendimiento de una reacción de dos etapas es del 60%, pf: 230~234°C, HPLC> 95%.

Ejemplo 20, preparar 17 $\alpha$ -hidroxi-11 $\beta$ -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregna-4,9(10)-dieno-3,20-diona (compuesto IX):

A la disolución de HCl 2N (4.000 ml) se añadió el compuesto VIII (950 g, 1,76 mol) preparado en el Ejemplo 21, la mezcla se agitó a 25°C durante 2 h hasta que el material de partida desapareció (por TLC), la mezcla de reacción se extrajo cinco veces con el diclorometano 3.000ml \* 2, 1.000ml \* 3, el material de partida la fase orgánica se combinó y lavó una vez con el bicarbonato de sodio saturado y una vez con el agua, a continuación se secó con el sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró hasta alrededor de 3.000 ml para un uso posterior.

Ejemplo 21, preparar acetato de ulipristal (I):

A una disolución del compuesto IX preparado en el Ejemplo 22 en diclorometano, se añadió ácido acético (200 ml, 3,50 mol). La mezcla se enfrió a -10°C, a continuación se añadió ácido perclórico al 70% (237 ml, 3,92 mol), se añadió gota a gota lentamente anhídrido acético (1.400 ml, 14,9 mol) a 0 ~ 10°C mientras se agita, se agitó continuamente durante 1 ~ 2 h, se añadieron 3 kg de agua helada, se separó la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo seis veces con diclorometano, 500 ml \* 6. La fase orgánica combinada se lavó una vez con 800 ml de bicarbonato de sodio saturado y una vez con 800 ml de agua, a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro, se separó por filtración, y el filtrado se concentró a vacío hasta que se llegó a un peso constante, se añadió 800 ml de isopropanol y se agitó durante 30 minutos, el precipitado cristalino se separó por filtración y se lavó con isopropanol, a continuación se secó a 60°C para obtener 790 g de sólidos de color amarillo apagado, que se disolvió en 8.000 ml de isopropanol : etanol (95 : 5) por calentamiento, se decoloró con 1% de carbono activado, la mezcla se filtró y enfrió a 10°C y se agitó durante 1 h, el precipitado cristalino se separó por filtración y se lavó con isopropanol : etanol (95 : 5), y se secó a 60°C para obtener 586 g de sólidos de color amarillo apagado, pf: 151 ~ 153°C, el acetato de ulipristal se confirmó por la estructura, el rendimiento es de alrededor de 70%, la HPLC> 99%.

Ejemplo 22, preparar acetato de ulipristal (I):

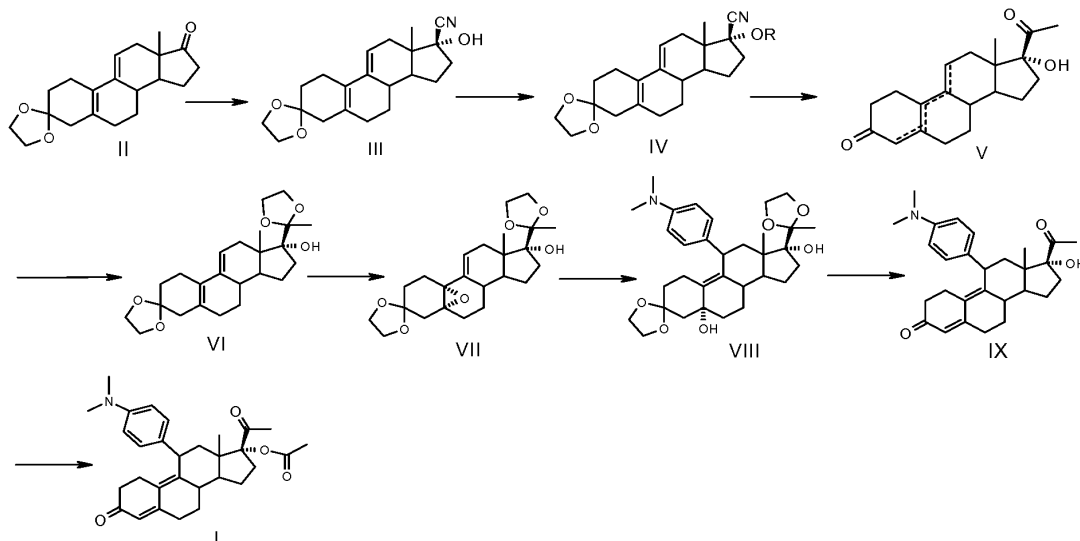
5 A una disolución de compuesto VI 3,20-dicetal (100 g, 0,25 mol) en diclorometano (1 l), se añadió piridina (5 ml) y hexafluoroacetona trihidrato (20 ml, 143 mmol) y se enfrió a  $-10 \sim 0^{\circ}\text{C}$ , se añadió lentamente  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 50% (70 ml, 1,44 mol), la mezcla se agitó a  $-5 \sim 5^{\circ}\text{C}$  durante 3 ~ 4 h hasta que desapareció el material de partida, la fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, la fase orgánica combinada se lavó con tiosulfato de sodio (10 ml) al 10%, la fase orgánica se lavó con agua (50 ml \* 2), a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se filtró, el filtrado se concentró a vacío hasta un volumen de 200 ml y la disolución obtenida de este modo se usó en la siguiente etapa;

10 A la mezcla de virutas de Mg (9,6 g, 0,4 mol) en 1,2-diclorometano (1 ml) y THF (50 ml), se añadió gota a gota lentamente la disolución de 4-bromo-N,N-dimetilanilina (71 g, 0,35 mol) y THF (200 ml) a una velocidad tal para mantener la temperatura entre  $40\text{-}50^{\circ}\text{C}$ , a continuación la mezcla se agitó a  $40\text{-}50^{\circ}\text{C}$  durante 3 h para obtener el reactivo de Grignard gris, que se enfrió a  $25^{\circ}\text{C}$ , se añadió cloruro cuproso (3 g, 30 mol), la mezcla se enfrió a  $10\text{-}20^{\circ}\text{C}$  con agua helada, la disolución de epóxido en diclorometano se añadió gota a gota lentamente para mantenerla por debajo de  $20^{\circ}\text{C}$ , y agitando durante 2 h a la misma temperatura, la mezcla de reacción se vertió en 15 500 ml de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado helado y se agitó durante 10 minutos, la fase orgánica se separó, en el que la fase acuosa se extrajo con diclorometano 5 veces (400 ml \* 5), la fase orgánica combinada se lavó con 1.000 ml de disolución saturada de  $\text{NHCl}$ , a continuación se agitó durante 2 h a  $25^{\circ}\text{C}$  para separar la fase orgánica, en el que la fase acuosa se extrajo con el diclorometano 3 veces (200 ml \* 3), la fase orgánica se combinó, a continuación se lavó con el bicarbonato de sodio saturado y una vez con el agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, el filtrado se vertió en la caldera de reacción, se añadió ácido acético anhidro y ácido perclórico al 70% (24 ml, 295 mmol) (18 20 ml, 315 mmol) y se enfrió a  $-10 \sim 0^{\circ}\text{C}$  en agua helada, se añadió gota a gota lentamente anhídrido acético (140 ml, 1,49 mol) para mantener la temperatura a  $-10 \sim 0^{\circ}\text{C}$ , continuó la agitación durante 30 minutos a la misma temperatura, en el que la fase acuosa se extrajo con diclorometano 3 veces (200 ml \* 3), la fase orgánica combinada se lavó con el bicarbonato de sodio saturado y una vez con el agua, a continuación se secó la fase orgánica con 25 sulfato de magnesio anhidro, se filtró, el filtrado se concentró hasta el peso constante de 110 g, que se recristalizó con el reactivo de etanol : isopropanol (95 : 5) 10 veces para obtener 61,2 g del cristal amarillo apagado, pf:  $145\text{-}148^{\circ}\text{C}$ ; el rendimiento es del 52%, la HPLC > 97%; se recristalizó de nuevo con el reactivo etanol : isopropanol (95 : 5) y se secó a  $60^{\circ}\text{C}$  para obtener 46,0 g del cristal amarillo apagado, en el que el acetato de ulipristal se confirma mediante análisis estructural, el rendimiento es del 75%, la HPLC > 99%.

30 Una persona experta en la técnica entenderá que la realización de la presente invención como se muestra en los dibujos y se describe anteriormente es solo ejemplar y no pretende ser limitante.

## REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar acetato de ulipristal, que comprende las etapas de:

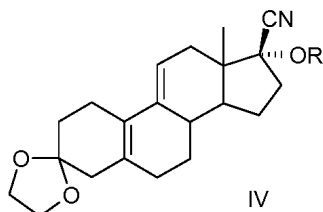


- 5 en la que R es un grupo protector de hidroxilo, y se selecciona de  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OR}_1$ , o 2-tetrahidropirano,  $\text{R}_1$  se selecciona respectivamente de alquilo de C1-C10 o radical arilo; las líneas discontinuas en la fórmula V representan que las localizaciones de los dobles enlaces están en 5(10), 9(11), o 4(5), 9(10),

en el que el método comprende las etapas de:

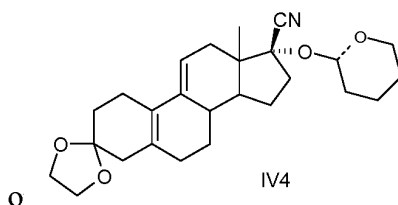
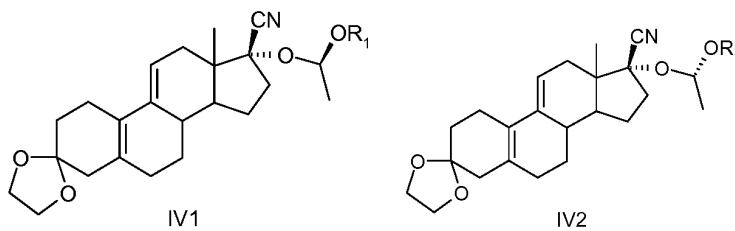
- 10 a) utilizar 3,3-(etilendioxil)-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno-3,17-diona de fórmula II como materia prima y utilizar alcoholes como disolvente de reacción, en el que el 3,3-(etilendioxil)-17 $\beta$ -ciano-7 $\alpha$ -hidroxil-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno de fórmula III se obtiene selectivamente por una reacción del material de partida y un reactivo de cianación en condiciones ácidas débiles a una temperatura entre  $-10^\circ\text{C}$  y temperatura ambiente;
- 15 b) obtener el compuesto de fórmula IV por la reacción del compuesto de fórmula III y un reactivo de grupo protector de hidroxilo en condiciones ácidas en un disolvente;
- c) hidrolizar el compuesto de fórmula IV en condiciones ácidas después de la reacción del compuesto de fórmula IV con un reactivo de metilación para obtener 5(10),9(11)-dieno-3,20-diona de fórmula V o 4(5),9(10)-dieno-3,20-diona o una mezcla que comprende ambas;
- 20 d) catalizar la reacción del compuesto de fórmula V y etilenglicol con el ácido p-toluenosulfónico y el ortoformiato de trimetilo o el ortoformiato de trietilo a la temperatura ambiente en diclorometano para obtener 3,3-(etileno-dioxi)-17 $\alpha$ -hidroxil-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno de fórmula VI;
- e) epoxidizar el compuesto de fórmula VI con peróxido de hidrógeno para obtener 3,3,20,20-bis(etilendioxil)-17 $\alpha$ -hidroxil-5,10-epoxi-19-norpregna-9(11)-eno de fórmula VII;
- 25 f) proporcionar la reacción de adición del compuesto de fórmula VII y un reactivo de Grignard bromuro de 4-(N,N-dimetilamino)fenilmagnesio con cloruro cuproso para obtener 3,3,20,20-bis(etileno-dioxi)-5 $\alpha$ -17 $\alpha$ -dihidroxi-11 $\beta$ -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregna-9(11)-eno de fórmula VIII;
- g) hidrolizar el compuesto de fórmula VIII en condiciones ácidas para obtener 17 $\alpha$ -hidroxil-11 $\beta$ -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregna-9(11)-dieno-3,20-diona de fórmula IX; y
- h) acetilar el compuesto de fórmula IX con ácido acético, ácido perclórico y anhídrido acético a  $0\sim 10^\circ\text{C}$  en el diclorometano para obtener acetato de ulipristal de fórmula I.
- 30 2. El método para preparar acetato de ulipristal, como se dice en la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula III reacciona con el reactivo de grupo protector de hidroxilo para obtener el compuesto de fórmula IV, el álcali se añade directamente para modificar un valor de pH a neutro o alcalino sin separación, a continuación el compuesto de fórmula IV reacciona con metilítio o reactivo de Grignard metilado, el producto se hidrolizó en el disolvente en condiciones ácidas justo después de la reacción o después de ser procesado para obtener el compuesto en la fórmula V.
- 35

3. Un compuesto de fórmula IV,



en la que R se define en la reivindicación 1.

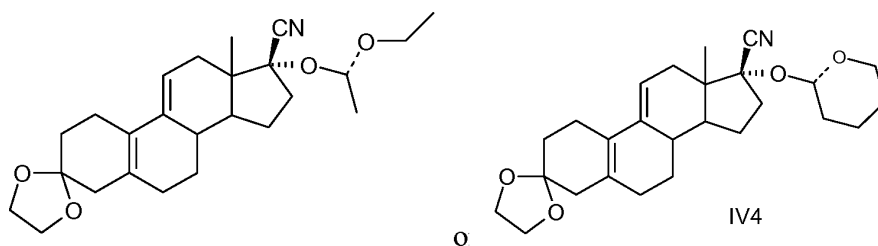
4. El compuesto como se dice en la reivindicación 3, en el que dicho compuesto se selecciona de:



5

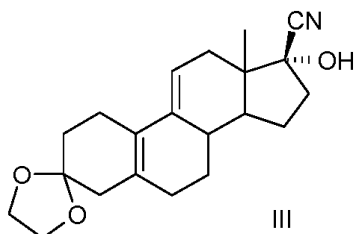
en las que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se definen en la reivindicación 1.

5. El compuesto como se dice en la reivindicación 3 o 4, en el que dicho compuesto se selecciona de:



10

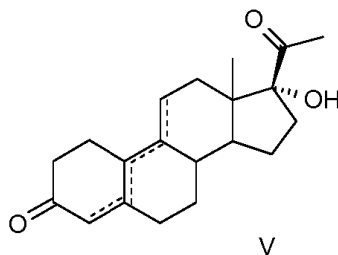
6. Un método para preparar dicho compuesto de fórmula IV como se dice en la reivindicación 3, que comprende una etapa de proporcionar una reacción del compuesto de fórmula III y un reactivo de grupo protector de hidroxilo para obtener dicho compuesto de fórmula IV:



15

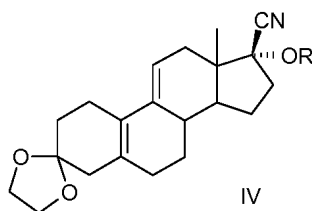
7. El método como se dice en la reivindicación 6, en el que el reactivo de grupo protector de hidroxilo se selecciona del éter vinílico o 2,3-dihidropirano, preferentemente, el éter vinílico se selecciona de etil-vinil-éter, n-propil-vinil-éter, n-butil-vinil-éter, isobutil-vinil-éter y metil-vinil-éter.

8. Un método para preparar dicho compuesto de fórmula V,



en la que las líneas discontinuas representan que las localizaciones de los dobles enlaces están en 5(10),9(11) o 4(5),9(10);

- 5 en el que el método comprende las etapas de hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV con un reactivo de metilación y la hidrólisis del producto en condiciones ácidas para obtener el compuesto de fórmula V:



en la que R es como se define en la reivindicación 1.

9. El método, como se dice en la reivindicación 1 u 8, en el que el reactivo de metilación es metillitio o reactivo de Grignard metilado.
- 10