

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 682 939**

51 Int. Cl.:

C07J 5/00 (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: **16.02.2015 PCT/IB2015/051124**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2015 WO15121840**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2015 E 15708050 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018 EP 3107925**

54 Título: **Procedimiento de producción de derivados de 21-metoxi-11-beta-fenil-19-nor-pregna-4,9-dieno-3,20-diona**

30 Prioridad:

17.02.2014 HU P1400080

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

24.09.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MAHÓ, SÁNDOR;
SÁNTA, CSABA;
CSÖRGEI, JÁNOS;
SZABÓ, GÁBOR;
SCHÁFER, TAMÁS y
BÉNI, ZOLTÁN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 682 939 T3

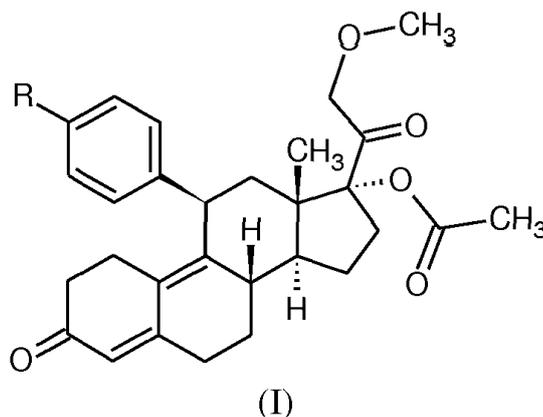
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

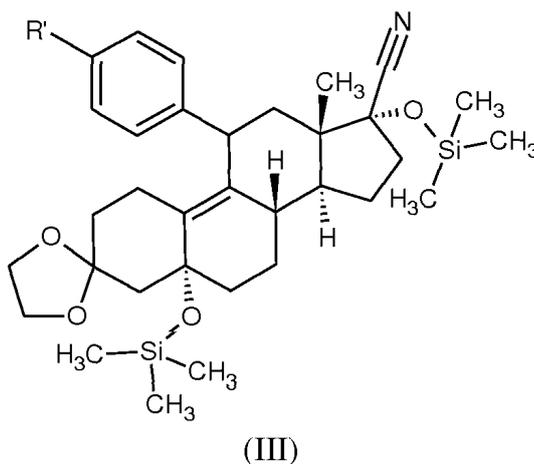
Procedimiento de producción de derivados de 21-metoxi-11-beta-fenil-19-nor-pregna-4,9-dieno-3,20-diona

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la síntesis de derivados de 21-metoxi-pregnano de fórmula (I),



en la que el significado de R es un grupo dimetilamino o acetilo, usando un reactivo de metoximetil litio, y también divulga el intermediario de fórmula (III), en la que el significado de R' es un grupo 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo.



10

Antecedentes de la invención

15 Los compuestos de 21-alcoxi-pregnano que poseen actividad antiprogéstágeno significativa se describieron por primera vez en las solicitudes de patente números WO97041145 y WO01074840. El acetato de telapristona (CDB-4124) es este tipo de compuesto, que se encuentra actualmente en desarrollo clínico en estudios de Fase III. De acuerdo con los resultados publicados hasta ahora, es excepcionalmente prometedor para el tratamiento del fibroma uterino (un tumor benigno del tejido conectivo).

La síntesis de derivados de 21-metoxi-pregnano de fórmula (I) se describió por primera vez en la solicitud de patente n.º WO97041145 (véase la Figura 1).

La síntesis del compuesto de fórmula (I) (R = grupo dimetilamino) se llevó a cabo de la siguiente manera:

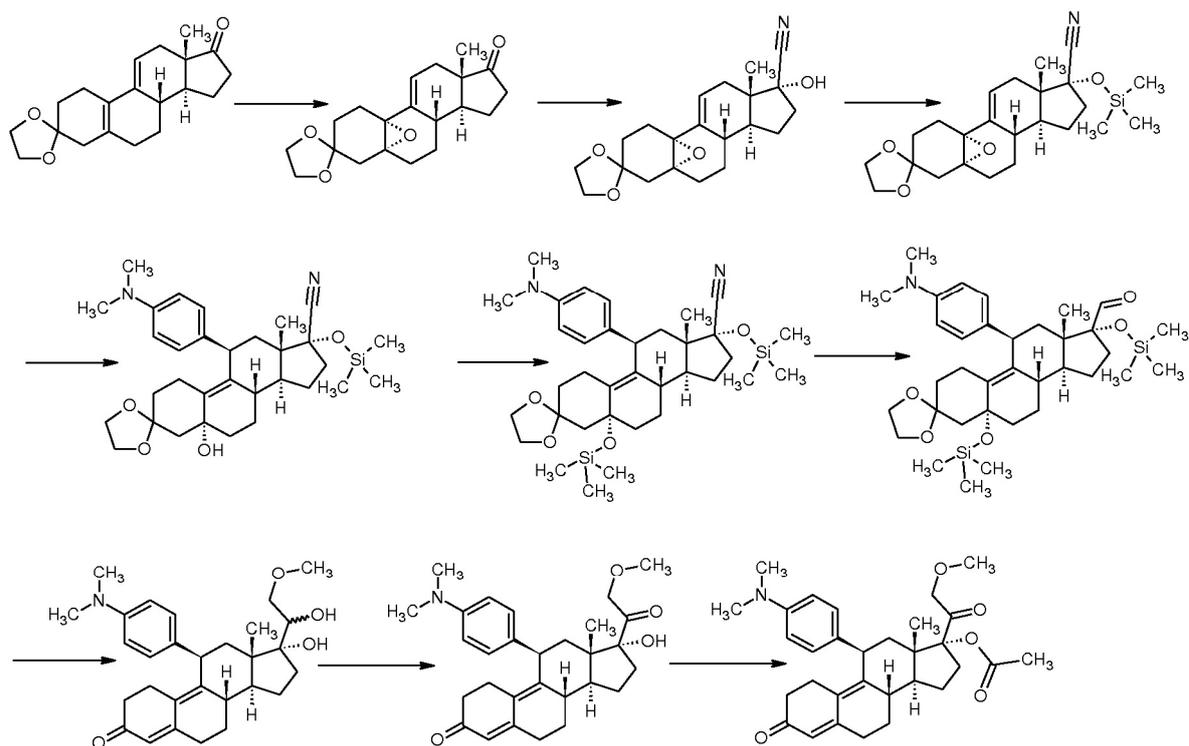


Figura 2.

La síntesis del reactivo de metoximetil litio se describió por primera vez en 1964 en una publicación (Tetrahedron Letters (1964), 24, 1503-6). El litio se hizo reaccionar con cloruro de metoximetilo en metilal a (-25)-(-30) °C. La solución del reactivo así obtenida se hizo reaccionar con compuestos que contenían grupos carbonilo (cetonas, aldehídos y ésteres de ácido carboxílico) y de esta manera se sintetizaron alcoholes que contenían un grupo metoximetilo.

En 1967 se describió un procedimiento similar (Liebigs Ann. Chem. 704, 120-125 (1967)). De acuerdo con esta publicación, el reactivo se usó en reacciones similares.

En 1996 se describió un procedimiento en una publicación (Tetrahedron 52(5), 1643-1650, (1996)) para la síntesis in situ de etoximetil litio a partir de clorometil etil éter y litio en presencia de un catalizador de 4,4'-di-terc-butilbifenilo en tetrahidrofurano a -90 °C, que se hizo reaccionar con compuestos que contenían grupos carbonilo o con benzonitrilo.

El reactivo de alcoximetil litio no se ha usado hasta ahora en la síntesis de esteroides.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la síntesis de derivados de 21-metoxi-pregnano de fórmula (I), que comprende menos etapas que los procedimientos conocidos descritos anteriormente y es industrialmente realizable, seguro y económico. El procedimiento difiere del descrito en la solicitud de patente n.º WO2009001148, en que la introducción de la cadena lateral en la posición 17 se llevó a cabo de una manera diferente, con especial atención a la introducción del grupo metoxi en la posición 21. Sorprendentemente, se descubrió que la introducción del grupo metoxi puede llevarse a cabo de una manera más sencilla, en menos etapas que en los procedimientos descritos anteriormente, si los compuestos de fórmula (III) o (IV) reaccionan con metoximetil litio (sintetizado preferiblemente in situ) en las condiciones adecuadas. En la siguiente etapa, los grupos protectores del intermediario obtenido se eliminaron por hidrólisis ácida y deshidratación, luego se aciló el grupo hidroxilo en la posición 17. De esta manera, el compuesto de fórmula (I) se obtuvo a través de un procedimiento más simple, más rápido y más económico en comparación con los procedimientos descritos anteriormente. También se divulga en el presente documento el intermediario de fórmula (III), en la que el significado de R' es el grupo 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo.

Descripción detallada de la invención

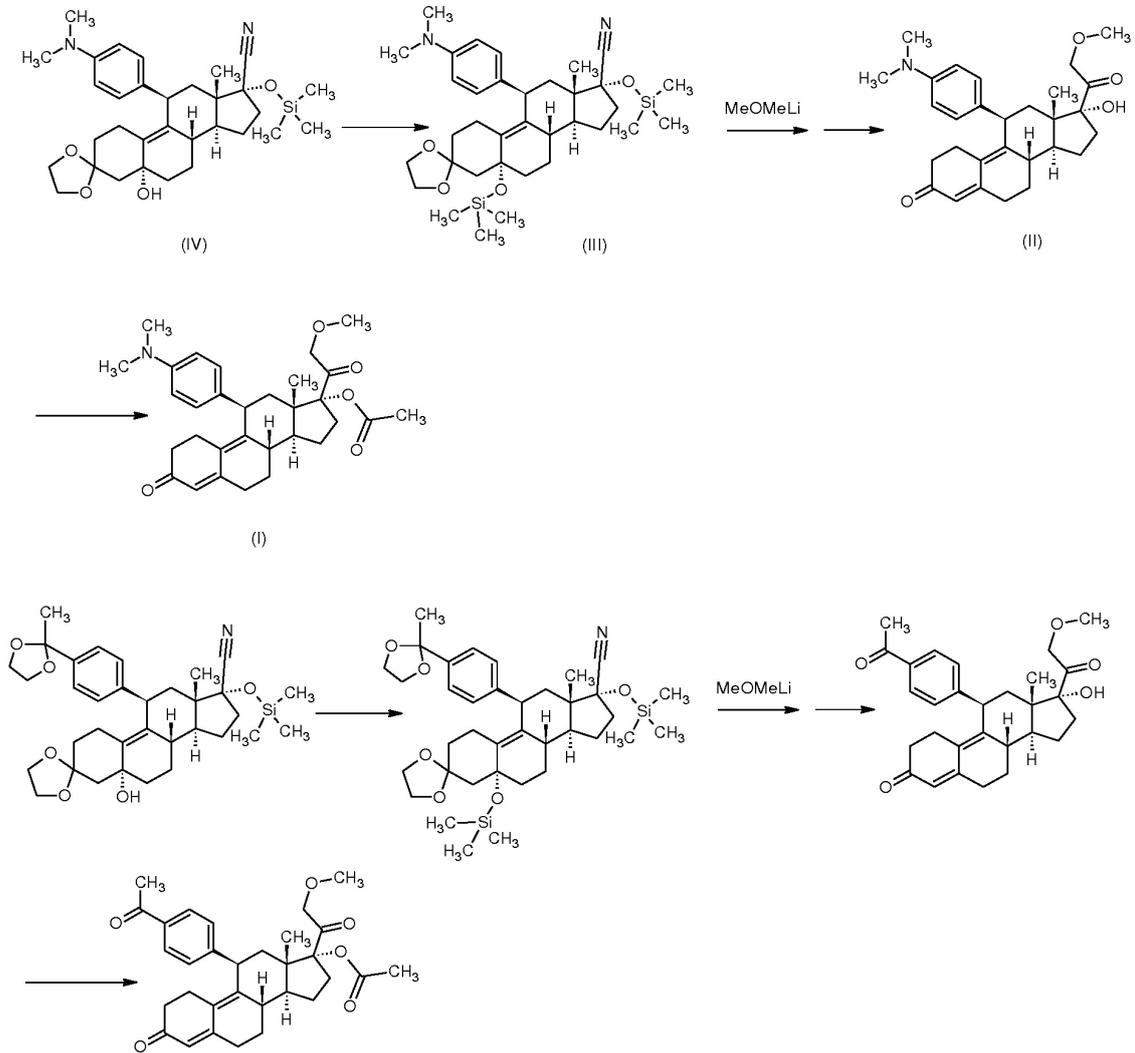
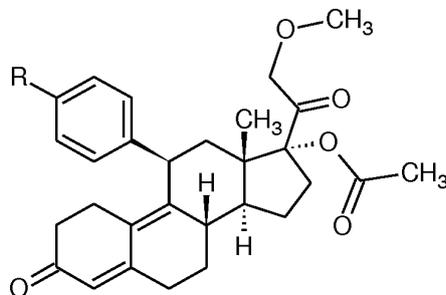


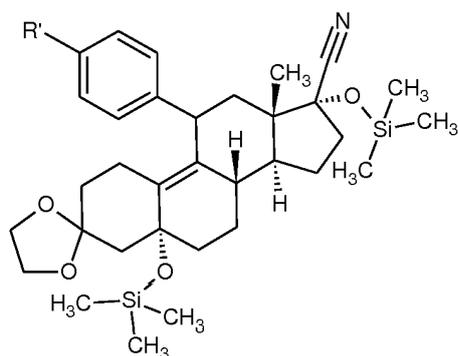
Figura 3.

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento (Figura 3) para la síntesis de derivados de 21-metoxipregnano de fórmula (I)



5

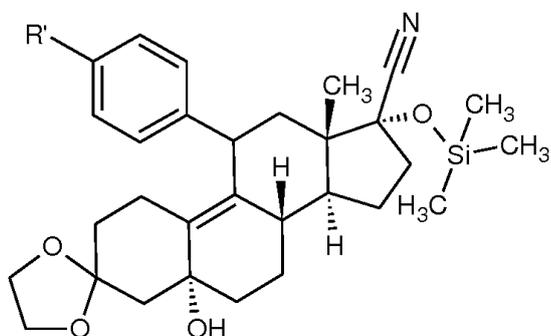
en la que el significado de R es un grupo dimetilamino o acetilo, a la síntesis del reactivo de metoximetil litio usado en el procedimiento, y también divulga el intermediario de fórmula (III), en la que el significado de R' es el grupo 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo.



(III)

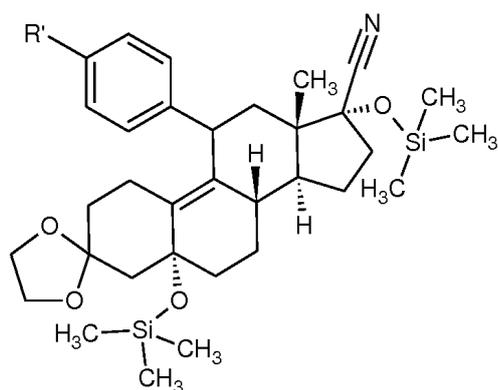
La ventaja del procedimiento de la presente invención es que comprende menos etapas que los procedimientos conocidos descritos anteriormente y es industrialmente realizable, seguro y económico.

5 De acuerdo con el procedimiento de la presente invención, el grupo hidroxilo en la posición 5 del compuesto de fórmula (IV),



(IV)

10 en la que el significado de R' es un grupo dimetilamino o 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo, y se sintetiza de acuerdo con el método descrito en la solicitud de patente n.º WO2009001148, se silila con cloro-trimetilsilano en presencia de imidazol en un disolvente halogenado o tetrahidrofurano o tolueno, preferiblemente en diclorometano, a temperatura ambiente para producir el compuesto de fórmula (III), en la que el significado de R' es como se describió anteriormente.

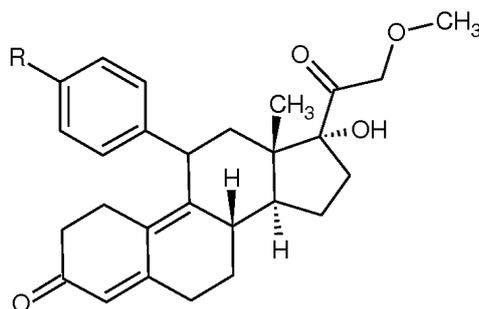


(III)

15 En la siguiente etapa, se sintetiza el reactivo de metoximetil litio. Un hidrocarburo aromático condensado o conjugado en un caso dado sustituido con grupos alquilo, por ejemplo naftaleno, alquilnaftaleno, antraceno, 4,4'-terc-butil-bifenilo, preferiblemente bifenilo, se disuelve en un éter, hidrocarburo alifático o aromático o disolvente tipo dialquilacetal de formaldehído, por ejemplo, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dietiléter, diisopropiléter, metil-terc-butiléter, tolueno, dimetoxietano, dietoxietano, preferiblemente tetrahidrofurano, y se añade litio metálico a la solución así obtenida en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agita enérgicamente durante 0,5-5 horas, preferiblemente durante 3 horas, hasta que el litio se disuelve a 0-20 °C, preferiblemente a 5-10 °C. Luego la

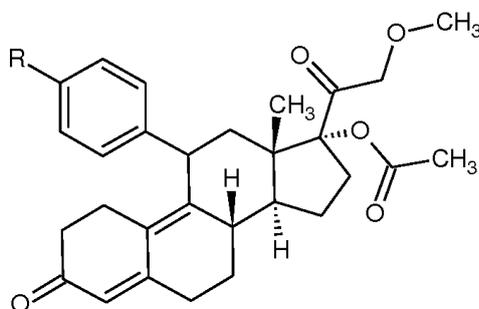
solución se enfría a (-78)-(-40) °C, preferiblemente a -55 °C, y el cloruro de metoximetilo en sí mismo o en una solución de cualquiera de los disolventes mencionados anteriormente se añade a la mezcla a una velocidad tal que se mantenga la temperatura de reacción entre (-78)-(-30) °C, preferiblemente entre (-55)-(-40) °C. La solución del compuesto de fórmula (III) o (IV) se añade a la solución así obtenida a una temperatura entre (-78)-(-30) °C, preferiblemente entre (-55)-(-50) °C. La mezcla de reacción se agita a una temperatura entre (-78)-(-30) °C, preferiblemente entre (-48)-(-52) °C durante 0,5-3 horas, preferiblemente durante 2 horas.

Luego, se añade agua a la mezcla de reacción a una velocidad tal que se mantenga la temperatura de reacción por debajo de 0 °C, preferiblemente a -10 °C. Después de la adición de agua, la mezcla de reacción se agita enérgicamente durante 10-120 minutos, preferiblemente durante 30 minutos, mientras la temperatura se deja subir a 10-15 °C. Después del asentamiento, las fases se separan, la solución que contiene el intermediario protegido se trata con un ácido fuerte, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido perclórico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, hidrogenosulfato de potasio, preferiblemente hidrogenosulfato de sodio, para obtener la solución del compuesto de fórmula (II), a partir de la cual el compuesto de fórmula (II),



(II)

en la que el significado de R es un grupo dimetilamino o acetilo, se aísla de una manera adecuada. El producto obtenido en un caso dado se purifica por cromatografía. El grupo hidroxilo en la posición 17 se acetila de acuerdo con el método descrito en la solicitud de patente n.º WO2009001148 para producir el producto final de fórmula (I),



(I)

en la que el significado de R es como se describió anteriormente.

20 Ejemplos

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1

Síntesis de 11β-[(4-dimetilamino)fenil]-17α-hidroxi-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona:

Se disolvieron 146,8 g (0,95 M) de bifenilo en 920 ml de tetrahidrofurano, la solución así obtenida se enfrió a 0 °C y se añadieron 6,0 g (0,84 M) de granulado de litio metálico en atmósfera de argón a la solución. La mezcla de reacción se agitó enérgicamente durante 3 horas, hasta que el litio se disolvió a 5-10 °C. Luego, la solución negra se enfrió a -55 °C. Durante este tiempo, se disolvieron 34,6 ml (0,45 M) de cloruro de metoximetilo en 140 ml de tolueno y la solución así obtenida se añadió (aproximadamente 20 min) a la mezcla de reacción mientras se mantenía la temperatura entre (-55)-(-40) °C. La solución así obtenida del reactivo de metoximetil litio se enfrió a -55 °C. Se disolvieron 20,0 g (32,1 mM) de 11β-[4-(dimetilamino)fenil]-3,3-etilendioxi-5α,17α-bisz-[(trimetilsilil)oxi]-estro-9-en-17-

carbonitrilo (Ejemplo 5 del Documento WO2009001148) en 60 ml de tolueno y esta solución se añadió durante un período de aproximadamente 10 minutos al reactivo de metoximetil litio mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción entre (-55)-(-50) °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a (-52)-(-48) °C durante 2 horas. Después de esto, se añadieron 240 ml de agua durante un período de aproximadamente 10 min, la mezcla de reacción se volvió incolora y se calentó a -10 °C. Después de la adición de agua, la mezcla de reacción se agitó enérgicamente durante 30 minutos mientras se dejaba calentar su temperatura a 10-15 °C. La atmósfera inerte se mantuvo hasta el final del proceso. La agitación se detuvo y, después de 20 minutos de asentamiento, las fases se separaron. Se añadieron 150 ml de agua a la fase orgánica superior que contenía el esteroide y la mezcla se agitó durante 5 minutos, después de 20 minutos de asentamiento, las fases se separaron. A continuación, se añadió una solución a 15-20 °C de 35 g de hidrogenosulfato de sodio en 500 ml de agua durante un período de 5-10 minutos a la fase orgánica superior que contenía el esteroide. Durante la hidrólisis, la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo a 15-20 °C. Después de 2 horas, se detuvo la agitación, y después del asentamiento, las fases se separaron, la fase orgánica superior se lavó con 2x100 ml de ácido sulfúrico al 10 v/v % aproximadamente, y las fases acuosas se combinaron. Las fases acuosas combinadas que contenían el esteroide se extrajeron con 2x100 ml de ciclohexano. Luego se añadió la fase acuosa a una solución de 83,73 g de carbonato de sodio en 3 l de agua durante un período de 10-15 minutos. Los cristales precipitados se separaron por filtración después de 30 minutos de agitación, se lavaron varias veces con agua hasta obtener un pH neutro. El producto se secó a 40 °C en un horno de vacío hasta lograr un peso constante para obtener 14,5 g (97,44 %) del compuesto del título.

Impurezas totales: 7,15 % según HPLC

¹H-RMN (DMSO-d₆, 500MHz) δ: 6,94-7,06 (m, 2H), 6,62 (s, 2H), 5,66 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,51 (d, J=18,4 Hz, 1H), 4,30-4,39 (m, 1H), 4,21 (d, J=18,4 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,82 (s, 6H), 2,75 (dt, J=14,9, 5,1 Hz, 1H), 2,39-2,66 (m, 6H), 2,28-2,38 (m, 1H), 2,07-2,26 (m, 2H), 1,89-2,06 (m, 3H), 1,63-1,75 (m, 1H), 1,32-1,51 (m, 2H), 1,20-1,30 (m, 2H), 0,19 ppm (s, 3H)

¹³C-RMN (CDCl₃, 125MHz) δ: 208,8, 197,9, 156,5, 148,2, 146,5, 132,0, 128,1, 127,2, 121,9, 112,5, 88,6, 75,4, 58,3, 50,0, 47,0, 40,1, 38,7, 37,9, 36,5, 36,3, 32,9, 30,3, 27,7, 25,2, 23,4, 15,8 ppm

Ejemplo 2

Síntesis de 11β-[(4-dimetilamino)fenil]-17α-hidroxi-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona:

Se disolvieron 121,8 g (0,95 M) de naftaleno en 920 ml de tetrahidrofurano, la solución así obtenida se enfrió a 0 °C y se añadieron 6,0 g (0,84 M) de litio metálico cortado en trozos pequeños en atmósfera de argón a la solución. La mezcla de reacción se agitó a 5-10 °C hasta que se disolvió el litio. Luego, la solución negra se enfrió a -55 °C y se añadió una solución de 34,6 ml (0,45 M) de clorometil metil éter en 140 ml de tolueno a la mezcla de reacción mientras se mantenía la temperatura por debajo de -40 °C. La solución así obtenida se enfrió a -55 °C y se añadió una solución de 20,0 g (32,1 mM) de 11β-[4-(dimetilamino)fenil]-3,3-etilendioxi-5α,17α-bisz-[(trimetilsilil)oxi]-estro-9-en-17-carbonitrilo en 60 ml de tolueno mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de -50 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a -50 °C durante 3 horas. Después de esto, se añadieron 240 ml de agua y la mezcla de reacción se dejó calentar a 20 °C. Después de agitar durante 10 minutos, las fases se separaron. Se añadieron 500 ml de ácido sulfúrico 0,3 M a la fase orgánica superior y la mezcla se agitó durante 2 horas a 20 °C. Las fases se separaron, la fase orgánica superior se lavó con 2x100 ml de ácido sulfúrico al 10 % y las fases acuosas se combinaron. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con 2x100 ml de ciclohexano. Luego se añadió la fase acuosa a 3 l de una solución de carbonato de sodio 0,3 M. Los cristales precipitados se separaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para obtener 14,5 g (97,4 %) del compuesto del título.

Ejemplo 3

Síntesis de 11β-[(4-dimetilamino)fenil]-17α-hidroxi-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona:

Se disolvieron 146,8 g (0,95 M) de bifenilo en 920 ml de tetrahidrofurano, la solución así obtenida se enfrió a 0 °C y se añadieron 6,0 g (0,84 M) de litio metálico cortado en trozos pequeños en atmósfera de argón a la solución. La mezcla de reacción se agitó a 5-10 °C hasta que se disolvió el litio. Luego, la solución negra se enfrió a -55 °C y se añadió una solución de 34,6 ml (0,45 M) de clorometil metil éter en 140 ml de tolueno a la mezcla de reacción mientras se mantenía la temperatura por debajo de -40 °C. La solución así obtenida se enfrió a -55 °C y se añadió una solución de 16,6 g (30,1 mM) de 11β-[4-(dimetilamino)fenil]-3,3-etilendioxi-5α-hidroxi-17α-[(trimetilsilil)oxi]-estro-9-en-17-carbonitrilo en 120 ml de tetrahidrofurano mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de -50 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a -50 °C durante 3 horas. Después de esto, se añadieron 240 ml de agua y la mezcla de reacción se dejó calentar a 20 °C. Después de agitar durante 10 minutos, las fases se separaron. Se añadieron 500 ml de ácido sulfúrico 0,3 M a la fase orgánica superior y la mezcla se agitó durante 2 horas a 20 °C. Las fases se separaron, la fase orgánica superior se lavó con 2x100 ml de ácido sulfúrico al 10 % y las fases acuosas se combinaron. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con 2x100 ml de ciclohexano. Luego se añadió la fase acuosa a 3 l de solución de carbonato de sodio 0,3 M. Los cristales precipitados se separaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para obtener 13,3 g (95,2 %) del compuesto del título.

Ejemplo 4**Síntesis de 11β-(4-acetilfenil)-17α-hidroxi-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona:**

Se disolvieron 146,8 g (0,952 M) de bifenilo en 920 ml de tetrahidrofurano, la solución así obtenida se enfrió a 0 °C y se añadieron 6,0 g (0,84 M) de litio metálico cortado en trozos pequeños en atmósfera de argón a la solución. La mezcla de reacción se agitó a 5-10 °C hasta que se disolvió el litio. Luego, la solución negra se enfrió a -55 °C y se añadió una solución de 34,6 ml (0,452 M) de clorometil metil éter en 140 ml de tolueno a la mezcla de reacción mientras se mantenía la temperatura por debajo de -40 °C. La solución así obtenida se enfrió a -55 °C y se añadió una solución de 21,0 g (31,5 mM) de 3,3-etilendioxi-11β-[4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil]-5α,17α-bis-[(trimetilsilil)oxi]-estro-9-en-17-carbonitrilo en 80 ml de tolueno mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de -50 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a -50 °C durante 3 horas. Después de esto, se añadieron 240 ml de agua y la mezcla de reacción se dejó calentar a 20 °C. Después de agitar durante 10 minutos, las fases se separaron. Se añadieron 500 ml de ácido sulfúrico al 5 % a la fase orgánica superior y la mezcla se agitó durante 2 horas a 20 °C. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 2x100 ml de tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 3x100 ml de agua y 1x100 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se cristalizó en metanol para eliminar una cantidad considerable de bifenilo (aproximadamente 115 g). El licor madre metanólico se concentró (aproximadamente 48 g) y se purificó por cromatografía en columna usando 500 g de gel de sílice y una mezcla 95:5 de diclorometano y acetona. Las fracciones que contenían el producto se concentraron y el residuo se cristalizó en acetona para obtener 11,87 g (81,4 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (800 MHz, CDCl₃) δ: 7,84-7,90 (m, 2H), 7,25-7,28 (m, 2H), 5,79 (s, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,71-2,75 (m, 1H), 2,59-2,65 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,53-2,57 (m, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,43 (ddd, J=16,3, 11,6, 5,9 Hz, 1H), 2,35 (dt, J=16,3, 5,5 Hz, 1H), 2,24-2,30 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 2,05-2,10 (m, 2H), 1,84-1,91 (m, 1H), 1,61 (ddd, J=15,2, 9,3, 6,2 Hz, 1H), 1,50-1,57 (m, 1H), 1,38 (qd, J=11,7, 6,4 Hz, 1H), 0,34 (s, 3H)
¹³C-RMN (201 MHz, CDCl₃) δ: 208,2, 199,2, 197,5, 156,2, 150,3, 144,2, 134,9, 129,8, 128,7, 127,0, 123,2, 89,6, 77,0, 59,3, 49,8, 48,3, 40,4, 38,2, 36,7, 36,6, 33,5, 30,9, 30,9, 27,8, 26,5, 25,7, 23,9, 16,3

Ejemplo 5**Síntesis de 11β-(4-acetilfenil)-17α-hidroxi-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona:**

Se disolvieron 146,8 g (0,952 M) de bifenilo en 920 ml de tetrahidrofurano, la solución así obtenida se enfrió a 0 °C y se añadieron 6,0 g (0,84 M) de litio metálico cortado en trozos pequeños en atmósfera de argón a la solución. La mezcla de reacción se agitó a 5-10 °C hasta que se disolvió el litio. Luego, la solución negra se enfrió a -55 °C y se añadió una solución de 34,6 ml (0,452 M) de clorometil metil éter en 140 ml de tolueno a la mezcla de reacción mientras se mantenía la temperatura por debajo de -40 °C. La solución así obtenida se enfrió a -55 °C y se añadió una solución de 17,8 g (30,0 mM) de 3,3-etilendioxi-11β-[4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil]-5α-hidroxi-17α-[(trimetilsilil)oxi]-estro-9-en-17-carbonitrilo en 80 ml de tolueno mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de -50 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a -50 °C durante 3 horas. Después de esto, se añadieron 240 ml de agua y la mezcla de reacción se dejó calentar a 20 °C. Después de agitar durante 10 minutos, las fases se separaron. Se añadieron 500 ml de ácido sulfúrico al 5 % a la fase orgánica superior y la mezcla se agitó durante 2 horas a 20 °C. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 2x100 ml de tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 3x100 ml de agua y 1x100 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se cristalizó en metanol para eliminar una cantidad considerable de bifenilo (aproximadamente 115 g). El licor madre metanólico se concentró (aproximadamente 48 g) y se purificó por cromatografía en columna usando 500 g de gel de sílice y una mezcla 95:5 de diclorometano y acetona. Las fracciones que contenían el producto se concentraron y el residuo se cristalizó en acetona para obtener 10,5 g (75,7 %) del compuesto del título.

Ejemplo 6**Síntesis de 3,3-etilendioxi-11β-[4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-fenil]-5α,17α-bis[(trimetilsilil)oxi]-estro-9-en-17-carbonitrilo:**

Se disolvieron 25 g (41,68 mM) de 3,3-etilendioxi-11β-[4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil]-5α-hidroxi-17α-[(trimetilsilil)oxi]-estro-9-en-17-carbonitrilo (Ejemplo 25 del documento W00174840) en 125 ml de diclorometano y se añadieron 5 g de imidazol a la solución. Se añadieron 8,4 ml de clorotrimetilsilano gota a gota a la solución así obtenida a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20-25 °C durante 1 hora, luego se diluyó con 70 ml de diclorometano y se añadieron 70 ml de agua. Después de agitar enérgicamente durante 10 minutos, las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con 2x50 ml de agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se cristalizó en metanol para obtener 22,2 g (80,0 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (800 MHz, CDCl₃) δ: 7,34 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,99-4,05 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,88-3,94 (m, 1H), 3,83-3,88 (m, 1H), 3,77-3,83 (m, 2H), 3,73-3,77 (m, 1H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,24-2,35 (m, 3H), 2,21 (dd, J=14,4, 2,6 Hz, 1H), 2,12-2,18 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,08 (dd J=14,4, 0,9 Hz, 1H) 1,97 (ddd, J=14,8, 9,1, 5,5 Hz, 1H), 1,75-1,88 (m, 2H), 1,65-1,73 (m, 4H), 1,64 (s, 3H), 1,47-1,57 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,20 (td, J=12,8, 4,0 Hz, 1H), 0,48 (s, 3H), 0,26 (s, 9H), 0,18 (s, 9H)

¹³C-RMN (201 MHz, CDCl₃) δ: 145,9, 140,3, 136,2, 132,6, 126,9, 125,1, 120,9, 108,8, 108,4, 78,8, 73,5, 64,5, 64,5, 64,4, 63,4, 50,1, 49,0, 47,2, 38,9, 38,6, 38,6, 38,5, 35,6, 34,9, 27,4, 24,6, 24,5, 23,5, 17,0, 2,6, 1,1

Ejemplo 7

Síntesis de 17α-acetoxi-11β-[(4-dimetilamino)fenil]-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (CDB-4124):

- 5 Se enfriaron 21 ml (222 mM) de anhídrido acético a (-25)-(-20) °C y se añadieron 2,8 ml (33 mM) de ácido perclórico al 70 % mientras se mantenía la temperatura por debajo de -15 °C. Se añadió una solución de 7 g (15,1 mM) de 11β-[(4-dimetilamino)fenil]-17α-hidroxi-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona en 32 ml de diclorometano a la mezcla acilante a (-25)-(-20) °C. Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se agitó a (-25)-(-20) °C durante 30 minutos, luego se añadió a una mezcla enfriada a 0-(-5) °C de 35 ml de amoníaco acuoso al 25 % y 55 ml de agua. La mezcla así obtenida se diluyó con 30 ml de diclorometano y se agitó a 20-25 °C durante 30 minutos. Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con 2x25 ml de agua, luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto bruto obtenido (7,5 g) se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla 1:1 de ciclohexano y acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se concentraron y el residuo se cristalizó en metanol para obtener 4,9 g (64 %) del compuesto del título.
- 10
- 15 Punto de fusión: 201-204 °C
 RMN: ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃ (TMS), δ (ppm)): 0,40 (3H, s, 18-CH₃); 2,10 (3H, s, O-CO-CH₃); 2,90 (6H, s, N-CH₃); 3,41 (3H, s, O-CH₃); 4,09 (1H, d, H_x-21); 4,38 (1H, m, H-11); 4,29 (1H, d, H_γ-21); 5,77 (1H, br, H-4); 6,62 (2H, m, H-3' & H-5'); 6,96 (2H, m, H-2' & H-6')
- 20 ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃ (TMS), δ (ppm)): 15,6 (C-18); 21,1 (O-CO-CH₃); (39,3 (C-11); 40,6 (N-CH₃); 59,4 (O-CH₃); 76,0 (C-21); 93,9 (C-17); 112,8 (C-3' & C-5'); 123,0 (C-4); 127,3 (C-2' & C-6'); 129,4 (C-10); 131,3 (C-1'); 145,5 (C-9); 148,7 (C-4'); 156,4 (C-5); 170,7 (O-CO-CH₃); 199,4 (C-3); 202,7 (C-20)

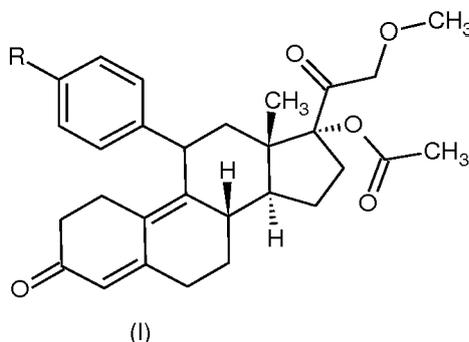
Ejemplo 8

Síntesis de 17α-acetoxi-11β-(4-acetilfenil)-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (CDB-4239):

- 25 Se enfriaron 25 ml (264 mM) de anhídrido acético a (-25)-(-20) °C y se añadieron 3,4 ml (40 mM) de ácido perclórico al 70 % mientras se mantenía la temperatura por debajo de -15 °C. Se añadió una solución de 8,5 g (18,4 mM) de 11β-(4-acetilfenil)-17α-hidroxi-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona en 90 ml de diclorometano a la mezcla acilante a (-25)-(-20) °C. Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se agitó a (-25)-(-20) °C durante 30 minutos, luego se añadió a una mezcla enfriada a 0-(-5) °C de 42 ml de amoníaco acuoso al 25 % y 70 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a 20-25 °C durante 30 minutos, luego las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con 2x30 ml de agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido (8,5 g) se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla 1:1 de ciclohexano y acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se concentraron y el residuo se cristalizó en metanol para obtener 6,8 g (73 %) del compuesto del título.
- 30
- 35 Punto de fusión: 110-116 °C

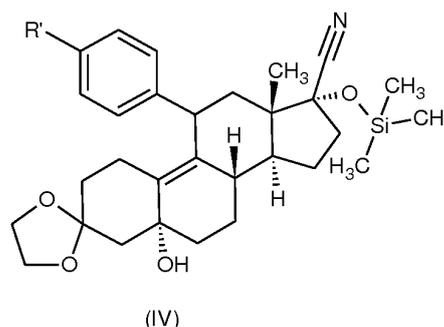
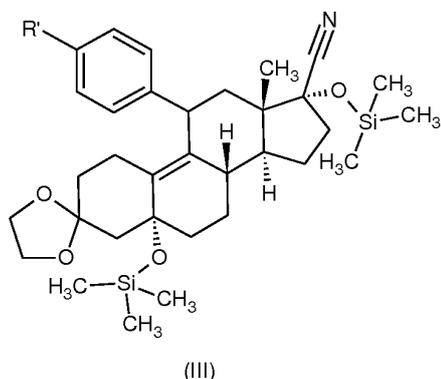
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de síntesis de un compuesto de fórmula (I)



5 en la que el significado de R es un grupo dimetilamino o acetilo, **caracterizado por**

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) o (IV),



en las que el significado de R' es un grupo dimetilamino o 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo, con metoximetil litio,

b) eliminar los grupos protectores del intermediario así obtenido,

c) acilar el grupo hidroxilo en la posición 17 del compuesto así obtenido.

10 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por** sintetizar el reactivo de metoximetil litio de la siguiente manera:

a) un hidrocarburo aromático anular condensado o aislado se disuelve en un disolvente de tipo éter,

b) se añade litio metálico a la solución así obtenida en atmósfera inerte,

c) la mezcla se agita a 0-20 °C hasta la disolución del litio,

d) la mezcla se enfría a (-78)-(-40) °C y se añade cloruro de metoximetilo.

15 3. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, **caracterizado por** usar naftaleno o bifenilo como hidrocarburo aromático anular condensado o aislado.

20 4. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizado por** usar tetrahidrofurano como disolvente de tipo éter.

5. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, **caracterizado por** llevar a cabo la reacción de la etapa c) de la reivindicación 2 a una temperatura entre 5-10 °C.

6. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, **caracterizado por** llevar a cabo la reacción de la etapa d) de la reivindicación 2 a una temperatura de -55 °C.

25 7. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, **caracterizado por** eliminar los grupos protectores por hidrólisis ácida y deshidratación.

8. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizado por** sintetizar el reactivo de metoximetil litio in situ.