

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 713 325**

51 Int. Cl.:

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: **01.10.2014 PCT/IB2014/064979**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2015 WO15049637**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2014 E 14790731 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018 EP 3052513**

54 Título: **Procedimiento industrial para la síntesis de acetato de ulipristal y su análogo 4-acetilo**

30 Prioridad:

01.10.2013 HU P1300566

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

21.05.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 713 325 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).

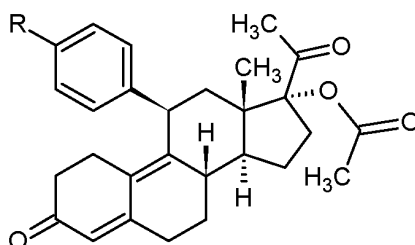
DESCRIPCION

Procedimiento industrial para la síntesis de acetato de ulipristal y su análogo 4'-acetilo

Los compuestos esteroides obtenidos de acuerdo con el procedimiento de la presente invención son derivados de la progesterona.

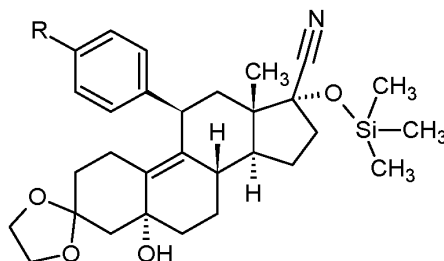
5 La progesterona juega un importante papel en la preparación del cuerpo para la concepción y mantenimiento del embarazo, además tiene efectos sobre un cierto número de tejidos del sistema reproductivo. Los moduladores del receptor de progesterona selectivos pueden tener tanto una acción agonística como antagonística a través de la unión al receptor de la progesterona. Tienen uso diferente dentro de la ginecología. Las antiprogestinas, es decir, toda sustancia que bloquee la acción de la progesterona, pueden jugar un papel en la regulación farmacológica de la fertilidad y tratamiento de diferentes enfermedades o estados patológicos, tales como cáncer de mama y endometriosis. Las antiprogestinas se usaron primeramente para la contracepción y la contracepción de emergencia, y además de estas, para el tratamiento de otras enfermedades ginecológicas (por ejemplo, mioma uterino).

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la síntesis de derivados de progesterona de fórmula (I) (en la que el significado de R es un grupo dimetilamino o acetilo)



(I)

15 a partir del compuesto de fórmula (II) (en la que el significado de R es el grupo dimetilamino o 2-etil-1,3-dioxalan-2-ilo).



(II)

20 El compuesto de fórmula (I) (en la que el significado de R es el grupo dimetilamino) es una sustancia fármaco que tiene el esqueleto esteroano conocido como acetato de ulipristal CDB-2914. El acetato de ulipristal es un modulador del receptor de progesterona selectivo (SPRM), el cual juega un papel en el gobierno de aquellos procesos biológicos que están implicados en el cambio del nivel de progesterona del cuerpo.

Se han elaborado diferentes procedimientos para la síntesis del compuesto de fórmula (I) (en la que el significado de R es el grupo dimetilamino), CDB-2914 (acetato de ulipristal). La primera síntesis se describió en la Patente de EE.UU. No. 4.954.490, en la cual el material de partida fue 3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10),17(20)-tetraeno, El doble enlace 17(20) se oxidó con tetraóxido de osmio para proporcionar 17 α ,20 α -diol, a continuación, este último se transformó en 3-metoxi-19-norpregna-2,5(10)-dien-17 α ,20 α -diol, mediante reducción de Birch. Después de esto, se formó la estructura 4,9-dieno con tribromuro de piridinio para suministrar 17 α ,20 α -dihidroxi-19-norpregna-4,9-dien-3-ona, la cual se oxidó con dimetil sulfóxido en la presencia de cloruro de oxalilo para proporcionar 17 α -hidroxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona. A continuación, se formó 3,3,20,20-bis(etilenodioxo)-19-norpregna-5-(10),9(11)-dien-17 α -ol con cetalización, el cual se expoxidó con ácido m-cloroperbenzoico para suministrar 5 α ,10 α -epxi-3,3,20,20-bis(etilenodioxo)-19-norpregn-9(11)-en-17 α -ol. Después de esto, se obtuvo 3,3,20,20-bis(etilenodioxo)-5 α ,17 α -dihidroxi-11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregn-9-eno en una reacción de Grignard con bromuro de 4-(N,N-dimetilaminofenil)magnesio usando CuCl como catalizador, el cual se aciló con una mezcla de anhídrido acético y ácido fosfórico para proporcionar el compuesto de fórmula (I). El rendimiento general de esta síntesis de 10 etapas es del 0,62%, por ello, no es adecuada para una síntesis a escala industrial de esta sustancia fármaco.

La primera síntesis a escala industrial se describió en la Solicitud de Patente No. WO 96/30390. El material de partida de la síntesis es 17 α -hidroxi-17 β -cianohidrina preparada a partir de 3,3-etilenodioxo-norandrosta-5(10),9(11)-dien-

17-ona, la cual se convirtió en 17 β -ciano-3,3-etilenodioxi-17 α -(clorometildimetilsililo)-estra-5(10),9(11)-dieno con dimetil (clorometil) clorosilano en la presencia de 4-(N,N-dimetilamino)piridina. El compuesto obtenido se transformó en una mezcla de 17-hidroxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona y 5(10),9(11)-dieno mediante adición intramolecular en la presencia de di-terc-butilfenil litio, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico. Esta mezcla bruta se hizo reaccionar con etileno glicol y ortoformiato de trimetilo usando ácido p-toluenosulfónico como catalizador, para proporcionar 3,3,20,20-bis(etilenodioxi)-17-hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno. A continuación, el doble enlace 5(10) se epoxidó con peróxido de hidrógeno al 30% en la presencia de hexafluoroacetona y fosfato disódico. Después de esto, se obtuvo 3,3,20,20-bis(etilenodioxi)-5 α ,17-dihidroxi-11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregn-9-eno en una reacción de Grignard con bromuro de 4-(N,N-dimetilamino)magnesio usando CuCl como catalizador. Este último compuesto intermedio se hidrolizó con ácido y se deshidrató, para suministrar 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-17-hidroxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona, la cual se transformó en acetato de ulipristal de fórmula (I) con anhídrido trifluoroacético en ácido acético en la presencia de ácido p-toluenosulfónico. El producto final de fórmula (I) se obtuvo en ocho etapas partiendo de 3,3-etilenodioxi-norandrosta-5(10),9(11)-dien-17-ona.

El procedimiento publicado en Steroids, vol. 65, págs. 395-400, (2000), es prácticamente idéntico con el descrito anteriormente.

La Solicitud de Patente No WO 2009/001148 describe un procedimiento modificado para la síntesis de los compuestos intermedios de ulipristal comparado con los previos. El material de partida del procedimiento fue 3,3-[1,2-etanodiol-bis-(oxi)]-estr-5(10),9(11)-dien-17-ona, cuyo doble enlace 5(10) fue primeramente epoxidado con peróxido de hidrógeno, a continuación se agregó el cianuro de hidrógeno, obtenido a partir de cianuro potásico y ácido acético glacial *in situ*, al grupo oxo en la posición 17. El grupo hidroxilo en la posición 17 de la cianohidrina obtenida se silió con trimetil clorosilano y, el producto así formado, se hizo reaccionar con bromuro de 4-(N,N-dimetilaminofenil)magnesio en la presencia de CuCl (reacción de Teusch). El grupo hidroxilo en la posición 5 del 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-3,3-[1,2-etanodiol-bis-(oxi)]-5-hidroxi-17 α -[trimetilsilil-(oxi)]-5 α -estr-9-en-17 β -carbonitrilo así formado, se silió con trimetil clorosilano, para proporcionar 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-3,3-[1,2-etanodiol-bis-(oxi)]-5,17 α -bis[trimetil-silil-(oxi)]-5 α -estr-9-en-17 β -carbonitrilo.

En la parte adicional de la Solicitud de Patente No WO 2009/001148, el compuesto intermedio obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, se usó para la síntesis de telapriston (11 β -[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-17-hidroxi-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20diona), el cual es un análogo de ulipristal.

El material de partida del procedimiento descrito en la Solicitud de Patente No CN102516345 fue igualmente 3,3-[1,2-etanodiol-bis-(oxi)]-estr-5(10),9(11)-dien-17-ona, Esta cetona se hizo reaccionar con cianuro sódico en metanol en la presencia de ácido acético glacial, a continuación, el grupo hidroxilo de la cianohidrina obtenida se protegió en la presencia de ácido p-toluenosulfónico. En la etapa siguiente, el grupo cianuro se metiló con metil litio o el reactivo de Grignard metilo en un disolvente de tipo éter, a continuación se obtuvo el derivado 3-oxo-17 β -acetilo mediante tratamiento con ácido fuerte. Después de la protección de los grupos oxo como cetales, el doble enlace en la posición 5,10 se oxidó a epóxido, a continuación la cadena lateral aromática se introdujo en la posición 11 con reactivo de bromuro de 4-(N,N-dimetilaminofenil)magnesio. Tanto la separación de los grupos protectores de tipo cetal como la eliminación del grupo hidroxilo en la posición 5 se llevaron a cabo en una etapa mediante tratamiento ácido.

La etapa clave de la vía de síntesis, la reacción de epoxidación, se llevó a cabo en una fase relativamente tardía del procedimiento, en la quinta etapa. Durante la adición se formaron tanto los derivados 5 α ,10 α , como 5 β ,10 β , los cuales se usaron en la siguiente etapa de Grignard sin separación. Puesto que la formación de la cadena lateral en la posición 17 se llevó a cabo en la tercera etapa, el grupo ceto de la cadena lateral tuvo que protegerse con el fin de evitar reacciones secundarias potenciales, por ello, el procedimiento tuvo dos etapas más, la formación cetal y la desprotección, por este camino se tuvo una secuencia de reacción de siete etapas. La reacción del compuesto esteroide cianohidrina, protegido como silil éter, con metil litio constituyó un ejemplo en la solicitud de la patente, llevándose a cabo esta reacción a 0-10°C. De acuerdo con los experimentos de los autores de la presente invención, se formaron diversos sub-productos en la reacción a esta temperatura relativamente alta, por ello, este procedimiento no es adecuado para la alquilación del cianohidruro protegido como silil éter.

U procedimiento adicional para la síntesis de CDB-2914 se ha descrito en la Solicitud de Patente WO 2007/144674. El producto final se obtuvo en siete etapas, empezando a partir de 3,3-etilenodioxi-norandrosta-5(10),9(11)-dien-17-ona. Una modificación posterior del procedimiento se describe en la Solicitud de Patente China No CN102477060, en la que se cambió el orden de la formación de las cadenas laterales en la posiciones 11 y 17.

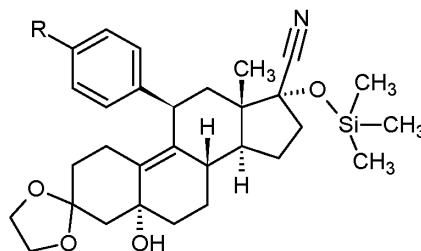
El derivado acetilo de fórmula (I) (en el que el significado de R es acetilo) es una sustancia fármaco potencial denominada REP-4510, cuya síntesis se describió primeramente en la Solicitud de Patente No WO 01/74840. De manera similar a la síntesis de la Solicitud de Patente No WO 96/30390, el material de partida fue 3,3,20,20-bis(etilenodioxi)-17-hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno, el cual se epoxidó, a continuación se hizo reaccionar con el reactivo de Grignard formado a partir del cetal de 4-bromo-acetofenona (reacción de Teusch) para suministrar 3,20-bis-etilenodioxi-5,17-dihidroxi-11 β -[4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil]-19-nor-5 α -pregn-9-eno, a partir del cual después de la separación de los grupos de protección en un medio ácido sulfúrico conteniendo, y reacción con el anhídrido mezclado formado a partir de anhídrido acético y anhídrido trifluoroacético, se obtuvo el producto final, el derivado 17 acetoxi. Las Patentes WO 9945022A1 y WO 2013063859 divulgan un procedimiento para la producción

de acetato de ulipristal, sin embargo en estos procedimientos el grupo 17 beta-CN se convierte en la cadena lateral pregnan-20-ona antes de introducirse el grupo 11 beta-fenilo. En ambos documentos, cuando el grupo 11 beta-fenilo es posteriormente introducido, el compuesto ya tiene el grupo C20-cetona y debe protegerse.

5 Teniendo en consideración los hechos anteriores, continúa siendo una necesidad la elaboración de un procedimiento industrial para la síntesis del producto final de fórmula(I), el cual sea más económico y más respetuoso con el medio ambiente que los conocidos.

De manera sorprendente, se ha encontrado que el procedimiento siguiente cumple con las exigencias anteriores:

- a) - el compuesto de fórmula (II) (en el que el significado de R es el grupo dimetilamino o 2-metil-1,3 - dioxolan-2-ilo)

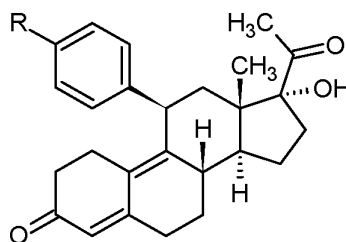


(II)

10 se hace reaccionar con 2-15 mol equivalentes de metil litio en la presencia de tetraalquil etilenodiamina en un disolvente tipo éter o formaldehido acetal o en la mezcla de los mismos a una temperatura entre -78 y -20°C, a continuación la imina protegida obtenida como compuesto intermedio se hace reaccionar con un ácido mineral u orgánico fuerte a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente orgánico usado.

15 El exceso de metil litio es preferiblemente de 5-15 mol equivalentes, la tetraalquil etilenodiamina usada es preferiblemente tetrametil etilenodiamina. La relación de tetraalquil etilenodiamina/metil litio es preferiblemente de 0,5:1 - 5:1. Los disolventes preferiblemente usados son dietil éter, tetrahidrofurano, metil tetrahidrofurano, metil terc-butil éter, diisopropil éter, dietoximetano, dimetoximetano, más preferiblemente tetrahidrofurano, dimetoxi- y dietoximetano. La temperatura de la reacción está preferiblemente entre -50 y -30°C. En la reacción de la imina obtenida como compuesto intermedio, el ácido mineral u orgánico fuerte aplicado puede preferiblemente ser ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, bisulfato potásico, bisulfato sódico, ácido p-toluenosulfónico o ácido perclórico, más preferiblemente ácido sulfúrico. La transformación de la imina se lleva a cabo en un disolvente miscible con agua, por ejemplo alcohol o éter miscible con agua, preferiblemente metanol, etanol o tetrahidrofurano. La temperatura de la reacción está preferiblemente entre -20 y -50°C, a continuación

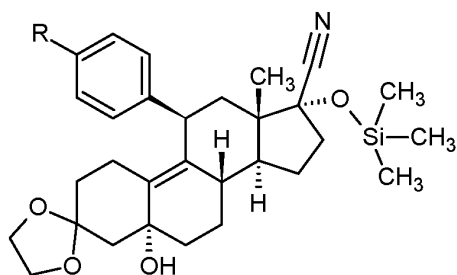
- 25 - el grupo hidroxilo en la posición 17 del compuesto obtenido de fórmula (IV) (en el que el significado de R es tal como se describe para la fórmula (I))



(IV)

30 se acetila con anhídrido acético en un disolvente halogenado, preferiblemente diclorometano, en la presencia de ácido perclórico al 70% a una temperatura entre -78 y -0°C, a continuación el compuesto obtenido de fórmula (I) (en el que el significado de R es un grupo dimetilamino o acetilo) en el caso dado se recrystaliza a partir de metanol o etanol ; o

- 35 b) - el grupo hidroxilo en la posición 5 del compuesto de la fórmula (II) (en la que es significado de R es un grupo dimetilamino o 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo)

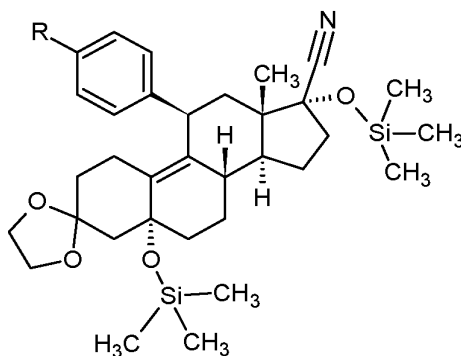


(II)

se siliila con clorotrimetil silano en la presencia de imidazol en un disolvente halogenado, tetrahidrofurano o tolueno, preferiblemente diclorometano a temperatura ambiente; a continuación

5

- el compuesto obtenido de fórmula (III) (en el que el significado de R es tal como se ha descrito en la fórmula (II))



(III)

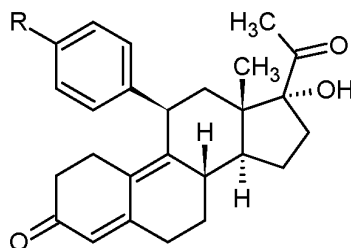
se hace reaccionar con 2-15 mol equivalentes de metil litio en la presencia de tetraalquil etilenodiamina en un disolvente tipo éter o formaldehído acetal o en la mezcla de los mismos a una temperatura entre -78 y -20°C, a continuación la imina protegida obtenida como compuesto intermedio se hace reaccionar con un ácido mineral u orgánico fuerte a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente orgánico usado. El exceso de metil litio es preferiblemente de 5-15 mol equivalentes, la tetraalquil etilenodiamina usada es preferiblemente tetrametil etilenodiamina. La relación de tetraalquil etilenodiamina/metil litio es preferiblemente de 0,5:1 - 5:1. Los disolventes preferiblemente usados son dietil éter, tetrahidrofurano, metil tetrahidrofurano, metil terc-butil éter, diisopropil éter, dietoximetano, dimetoximetano, más preferiblemente tetrahidrofurano, dimetoxi- y dietoximetano. La temperatura de la reacción está preferiblemente entre -50 y -30°C. En la reacción de la imina obtenida como compuesto intermedio, el ácido mineral u orgánico fuerte aplicado puede preferiblemente ser ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, bisulfato potásico, bisulfato sódico, ácido p-toluenosulfónico o ácido perclórico, más preferiblemente ácido sulfúrico. La transformación de la imina se lleva a cabo en un disolvente miscible con agua, por ejemplo alcohol o éter miscible con agua, preferiblemente metanol, etanol o tetrahidrofurano. La temperatura de la reacción está preferiblemente entre -20 y -50°C, a continuación

10

15

20

- el grupo hidroxilo en la posición 17 del compuesto obtenido de fórmula (IV) (en el que el significado de R es tal como se describe para la fórmula (I))



(IV)

se acetila con anhídrido acético en un disolvente halogenado, preferiblemente diclorometano, en la presencia de ácido perclórico al 70% a una temperatura entre -78 y -0°C, a continuación el compuesto obtenido de fórmula (I) (en el que el significado de R es un grupo dimetilamino o acetilo) en el caso dado se recrystaliza a partir de metanol o etanol.

- 5 El material de partida de fórmula (II) se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Solicitud de Patente WO 2009/001148 partiendo de 3,3-[1,2-etanodiol-bis-(oxi)]-estr-5(10),9(11)-dien-17-ona.

Preferiblemente, en primer lugar la solución en dietoximetano de metil litio se agrega a la solución del carbonitrilo de fórmula (II) por debajo de -45°C, a continuación se agrega la tetrametil etilenodiamina. A continuación, la mezcla de reacción se agita a una temperatura de entre -45 y -40°C durante 3 horas. La reacción se interrumpe con la adición de agua, mientras la temperatura de la reacción se deja elevar a +20°C. Después de agitación, las fases se separan, la fase orgánica se concentra a presión reducida, y el residuo se agita con metanol y ácido sulfúrico 1 N a 40°C. Después de basificación, el material precipitado se separa por filtración y recrystaliza a partir de una mezcla de etanol y agua.

10 El grupo hidroxilo en la posición 17 de la dicetona obtenida de fórmula (IV) se acetila con anhídrido acético en diclorometano en la presencia de ácido perclórico al 70% a una temperatura de entre -70°C y 0°C, a continuación el producto final de fórmula (I) se recrystaliza a partir de metanol.

En una realización adicional de la presente invención, el grupo hidroxilo en la posición 5 del carbonitrilo de fórmula (I) es preferiblemente sililado con clorometil silano en la presencia de imidazol en diclorometano a temperatura ambiente, a continuación la solución en dietoximetano de metil litio se agrega a la solución del carbonitrilo obtenido de fórmula (III) por debajo de -40°C, a continuación se agrega la tetrametil etilenodiamina. A continuación la mezcla de reacción se agita a temperatura entre -40°C y -35°C durante 3 horas. La reacción se interrumpe con la adición de agua, mientras la temperatura de la mezcla de reacción se deja subir a +20°C. Después de agitación, las fases se separan, la fase orgánica se concentra a presión reducida, y el residuo se agita con metanol y ácido sulfúrico 1 N a 40°C. Después de basificación, el material precipitado se separa por filtración y recrystaliza a partir de una mezcla de etanol y agua.

El grupo hidroxilo en la posición 17 de la dicetona obtenida de fórmula (IV) se acetila con anhídrido acético en diclorometano en la presencia de ácido perclórico al 70% a una temperatura de entre -70°C y 0°C, a continuación el producto final de fórmula (I) se recrystaliza a partir de metanol.

Ventajas del procedimiento de la invención:

- 30 a) el uso de tetraalquil etilenodiamina es beneficioso ya que la reacción puede llevarse cabo a temperatura más baja y las reacciones secundarias pueden eliminarse;
- b) la formación del grupo ceto de la cadena lateral en la posición 17 se lleva a cabo en la última etapa de la secuencia de reacción, por ello las etapas de protección y desprotección son innecesarias;
- 35 c) de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, el producto final de fórmula (I) se obtiene en menos etapas, cuatro o cinco etapas, en comparación con los procedimientos anteriores partiendo de 3,3-[1,2-etanodiol-bis-(oxi)]-estr-5(10),9(11)-dien-17-ona.

Ejemplos

Ejemplo 1

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

40 Se disolvieron 8,0 g (14,5 mM) de 11β-[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-3,3-etilenodioxo-5α-hidroxi-17α-[trimetilsilil(oxi)]-5α-estr-9-en-17β-carbonitrilo en 130 ml de tetrahidrofurano y la solución se enfrió a -50°C. Se agregaron gota a gota primeramente 60 ml (180 mM) de solución 3,0 de metil litio en dietoximetano, a continuación 27 ml (180 mM) de tetrametil etilenodiamina a una velocidad tal como para mantener la temperatura de reacción por debajo de -45°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura entre -45°C y -40°C durante 3 horas, a continuación se agregaron 70 ml de agua gota a gota muy cuidadosamente a la mezcla de reacción, mientras se dejaba subir la temperatura a +20°C. Después de agitación durante 5 minutos, las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con 20 ml de agua, a continuación se concentró a presión reducida. Se agregaron 80 ml de metanol y 110 ml de solución de ácido sulfúrico 1 N al residuo y la solución homogénea se agitó a 40°C durante 3 horas. Esta solución ácida se vertió dentro de una solución de 5,8 g de carbonato sódico en 720 ml de agua, a continuación el material precipitado se separó por filtración y se lavó con agua hasta pH neutro. Los 5,2 g de producto bruto obtenido se recrystalizaron a partir de una mezcla de etanol y agua, proporcionando 4,4 g (70%) del compuesto del epígrafe.

Punto de fusión: 188-190°C.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 6,95-7,01 (m, 2H), 6,58-6,70 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,12 (s, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,59 (dd, J=8,3, 4,4 Hz, 2H), 2,47-2,54 (m, 1H), 2,29-2,46 (m, 4H), 2,26 (s, 3H),

1,97-2,07 (m, 3H), 1,84-1,95 (m, 1H), 1,69-1,80 (m, 1H), 1,60-1,69 (m, 1H), 1,47-1,58 (m, 1H), 1,42 (qd, J=12,0, 6,1 Hz, 1H), 0,46 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 211,7, 199,7, 156,8, 148,5, 146,1, 131,9, 129,1, 127,4, 122,7, 112,7, 89,6, 49,9, 48,7, 40,6, 39,3, 38,1, 36,9, 35,9, 33,2, 31,0, 28,0, 27,9, 25,8, 24,3, 16,9 ppm.

5 Ejemplo 2

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

Se disolvieron 25,0 g (40,1 mM) de 11β-[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-3,3-etilenodioxo-5,17α-bis[(trimetilsilil)oxi]-5α-estr-9-en-17β-carbonitrilo en 500 ml de dimetoximetano y la solución se enfrió a -50°C. Se agregaron gota o gota primeramente 66,7 ml (200 mM) de solución 3,0 M de metil litio en dietoximetano, a continuación 30 ml (200 mM) de tetrametil etilenodiamina a una velocidad tal como para mantener la temperatura de reacción por debajo de -40°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura entre -45°C y -35°C durante 3 horas, a continuación se agregaron 210 ml de agua gota a gota muy cuidadosamente a la mezcla de reacción, mientras se dejaba subir la temperatura a +20°C. Después de agitación durante 5 minutos, las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con 50 ml de agua, a continuación se concentró a presión reducida. Se agregaron 220 ml de metanol y 300 ml de solución de ácido sulfúrico 1 N al residuo y la solución homogénea se agitó a 40°C durante 3 horas. Esta solución ácida se vertió dentro de una solución de 16 g de carbonato sódico en 2 litros de agua, a continuación el material precipitado se separó por filtración y se lavó con agua hasta pH neutro. Los 14,7 g de producto bruto obtenido se recrystalizaron a partir de una mezcla de etanol y agua, proporcionando 12,3 g (70,7%) del compuesto del epígrafe.

Punto de fusión: 188-190°C.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 6,95-7,01 (m, 2H), 6,58-6,70 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,12 (s, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,59 (dd, J=8,3, 4,4 Hz, 2H), 2,47-2,54 (m, 1H), 2,29-2,46 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,97-2,07 (m, 3H), 1,84-1,95 (m, 1H), 1,69-1,80 (m, 1H), 1,60-1,69 (m, 1H), 1,47-1,58 (m, 1H), 1,42 (qd, J=12,0, 6,1 Hz, 1H), 0,46 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 211,7, 199,7, 156,8, 148,5, 146,1, 131,9, 129,1, 127,4, 122,7, 112,7, 89,6, 49,9, 48,7, 40,6, 39,3, 38,1, 36,9, 35,9, 33,2, 31,0, 28,0, 27,9, 25,8, 24,3, 16,9 ppm.

Ejemplo 3

Síntesis de 3,3-etilenodioxo-11β-[4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-fenil]-5,17α-bis[(trimetilsilil)oxi]-5α-estr-9-en-17β-carbonitrilo

Se disolvieron 25,0 g (41,68 mM) de 3,3-etilenodioxo-11β-[4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-fenil]-5-hidroxi-17α-[(trimetilsilil)oxi]-5α-estr-9-en-17β-carbonitrilo (Ejemplo 25 de la Patente WO 2001/74840) en 125 ml de diclorometano, 5 g de imidazol y, a continuación se agregaron 8,4 ml de clorotrimetilsilano gota a gota a la solución a 20°C. La mezcla de reacción se agitó a 20-25°C durante 1 hora, a continuación se diluyó con 70 ml de diclorometano y 70 ml de agua. Después de agitación vigorosa durante 10 minutos las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con 2x50 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se recrystalizó a partir de metanol, proporcionando 22,2 g (80,0%) del compuesto del epígrafe.

Punto de fusión: 134-135°C.

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), 1,66-1,73 (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) ppm.

¹³C-RMN (200 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 ppm.

Ejemplo 4

45 Síntesis de 11β-(4-acetilfenil)-17-hidroxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona

Se disolvieron 10,0 g (15,0 mM) de 3,3-etilenodioxo-11β-[4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-fenil]-5,17α-bis[(trimetilsilil)oxi]-5α-estr-9-en-17β-carbonitrilo en 150 ml de dimetoximetano y la solución se enfrió a -50°C. Se agregaron gota o gota primeramente 50 ml (150 mM) de solución 3,0 M de metil litio en dietoximetano, a continuación 22,5 ml (150 mM) de tetrametil etilenodiamina a una velocidad tal como para mantener la temperatura de reacción por debajo de -45°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura entre -45°C y -40°C durante 5 horas, a continuación se agregaron 70 ml de agua gota a gota muy cuidadosamente a la mezcla de reacción, mientras se dejaba subir la temperatura a +20°C. Después de agitación durante 5 minutos, las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con 20 ml de agua, a continuación se concentró a presión reducida. Se agregaron 150 ml de tetrahidrofurano y 50 ml de solución de

ácido clorhídrico al 10% al residuo y la mezcla se agitó durante 1 hora, a continuación se agregaron 100 ml de diclorometano y la mezcla se enfrió a 10°C. Esta se neutralizó con 14 ml de solución de amoníaco al 25% y después de 5 minutos de agitación las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua hasta pH neutro, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se recrystalizó a partir de una acetona, proporcionando 5,13 g (79%) del compuesto del epígrafe.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,80-7,93 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 2H), 5,79 (s, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,22 (br. s, 1H), 2,72 (dt, J=15,2, 5,5 Hz, 1H), 2,59-2,67 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,52 (dd, J=13,3, 7,9 Hz, 2H), 2,39-2,47 (m, 1H), 2,30-2,38 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 4H), 1,99-2,14 (m, 4H), 1,88-1,98 (m, 1H), 1,76-1,88 (m, 1H), 1,66 (ddd, J=15,1, 9,4, 6,1 Hz, 1H), 1,55 (dq, J=12,8, 9,0 Hz, 1H), 1,34-1,49 (m, 1H), 0,40 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 211,5, 199,2, 197,5, 156,1, 150,5, 144,1, 135,0, 129,9, 128,7, 127,1, 123,3, 89,4, 49,6, 48,6, 40,4, 38,2, 36,7, 36,2, 33,2, 31,0, 28,0, 27,8, 26,5, 25,8, 24,2, 16,8 ppm.

Ejemplo 5

Síntesis de 17-acetoxi-11β-[(4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregn-4,9-dien-3,20-diona

Se disolvieron 12,0 g (27,7 mM) de 11β-[(4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-17-hidroxi-19-norpregn-4,9-dien-3,20-diona en 72 ml de diclorometano y se agregaron 38 ml (402 mM) de anhídrido acético. La mezcla de reacción se enfrió entre -25 y -20°C y se agregaron gota a gota 5,2 ml (60,6 mM) de ácido perclórico al 70% durante un periodo de 15-20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de entre -25 y -20°C durante 30 minutos, a continuación se vertió dentro de una mezcla enfriada (0 a -5°C) de 64 ml de amoníaco acuoso al 25% y 100 ml de agua. La mezcla obtenida se diluyó con 70 ml de diclorometano y se agitó a 20-25°C durante 30 minutos. Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con 2x50 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se recrystalizó a partir de metanol, proporcionando 11,2 g (85%) del compuesto del epígrafe.

Punto de fusión: 184-186°C.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ: 6,95-7,01 (m, 2H), 6,61-6,69 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 4,39 (d, J=7,3 Hz, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,84-2,90 (m, 1H), 2,78 (ddd, J=15,0, 5,6, 5,3 Hz, 1H), 2,56-2,63 (m, 3H), 2,48-2,56 (m, 1H), 2,42-2,48 (m, 1H), 2,30-2,41 (m, 2H), 2,20 (d, J=13,2 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,05 (dq, J=12,7, 4,4 Hz, 1H), 1,92-2,02 (m, 1H), 1,74-1,88 (m, 2H), 1,46-1,57 (m, 1H), 1,32-1,42 (m, 1H), 0,36 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ: 203,8, 199,5, 170,6, 156,5, 145,6, 129,3, 127,3, 122,9, 112,8, 96,2, 50,9, 47,0, 40,6, 39,3, 38,3, 36,8, 36,7, 31,0, 30,2, 27,8, 26,8, 25,8, 24,2, 21,2, 15,6 ppm.

Ejemplo 6

Síntesis de 17-acetoxi-11β-(4-acetil-fenil)-19-norpregn-4,9-dien-3,20-diona

Se disolvieron 5,0 g (27,7 mM) de 11β-(4-acetilfenil)-17-hidroxi-19-norpregn-4,9-dien-3,20-diona en 50 ml de diclorometano y se agregaron 17 ml (180 mM) de anhídrido acético. La mezcla de reacción se enfrió entre -25 y -20°C y se agregaron gota a gota 2,3 ml (38,2 mM) de ácido perclórico al 70% durante un periodo de 15-20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de entre -25 y -20°C durante 30 minutos, a continuación se vertió dentro de una mezcla enfriada (0 a -5°C) de 30 ml de amoníaco acuoso al 25% y 50 ml de agua. La mezcla obtenida se diluyó con 50 ml de diclorometano y se agitó a 20-25°C durante 30 minutos. Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con 2x50 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se recrystalizó a partir de metanol, proporcionando 4,56 g (83%) del compuesto del epígrafe.

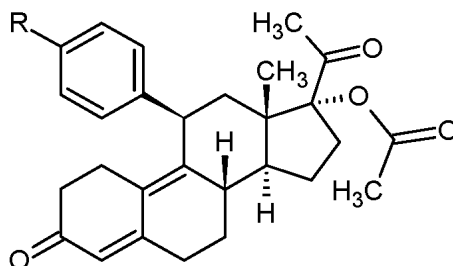
Punto de fusión: 249-256°C.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ: 7,84-7,90 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 4,50 (d, J=7,6 Hz, 1H), 2,81-2,93 (m, 1H), 2,67-2,79 (m, 2H), 2,63 (dd, J=8,1, 3,4 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,41-2,55 (m, 2H), 2,32-2,41 (m, 1H), 2,20-2,32 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,08-2,12 (m, 1H), 2,05-2,09 (m, 1H), 1,99 (td, J=12,3, 6,6 Hz, 1H), 1,76-1,91 (m, 2H), 1,47-1,62 (m, 1H), 1,29-1,45 (m, 1H), 0,30 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ: 203,6, 199,0, 197,4, 170,4, 155,8, 150,1, 143,4, 135,1, 130,1, 128,8, 127,0, 123,5, 95,7, 50,6, 47,0, 40,4, 38,4, 37,0, 36,7, 31,0, 30,3, 27,8, 27,0, 26,5, 25,8, 24,1, 21,2, 15,6 ppm.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la síntesis del compuesto de fórmula (I)

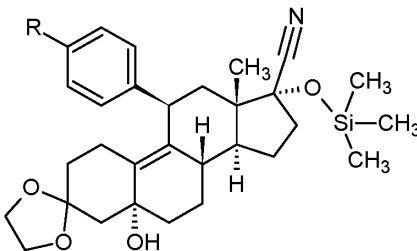


(I)

en el que el significado de R es un grupo dimetilamino o acetilo, **caracterizado porque**

5 a)

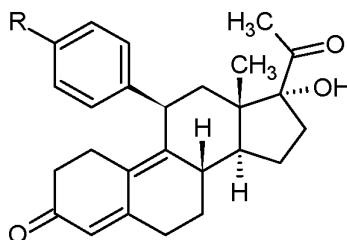
-el compuesto de fórmula (II) (en el que el significado de R es el grupo dimetilamino o 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo)



(II)

10 se hace reaccionar con 2-15 mol equivalentes de metil litio en la presencia de tetraalquil etilenodiamina en un disolvente tipo éter o formaldehído acetal o en la mezcla de los mismos a una temperatura entre -78 y -20°C, a continuación la imina protegida obtenida como compuesto intermedio se hace reaccionar con un ácido mineral u orgánico fuerte a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente orgánico usado, a continuación

15 -el grupo hidroxilo en la posición 17 del compuesto obtenido de fórmula (IV), en el que el significado de R es tal como se describe para la fórmula (I)

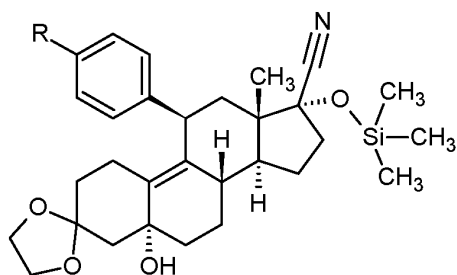


(IV)

20 se acetila con anhídrido acético en un disolvente halogenado, preferiblemente diclorometano, en la presencia de ácido perclórico al 70% a una temperatura entre -78 y -0°C, a continuación el compuesto obtenido de fórmula (I) en el que el significado de R es un grupo dimetilamino o acetilo, en el caso dado se recristaliza a partir de metanol o etanol ; o

b)

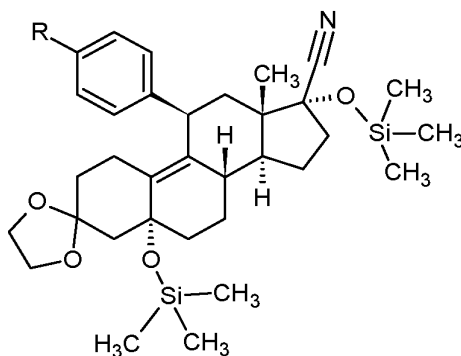
-el grupo hidroxilo en la posición 5 del compuesto de la fórmula (II) (en la que es significado de R es un grupo dimetilamino o 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo)



(II)

se silila con clorotrimetil silano en la presencia de imidazol en un disolvente halogenado, tetrahidrofurano o tolueno, preferiblemente diclorometano a temperatura ambiente; a continuación

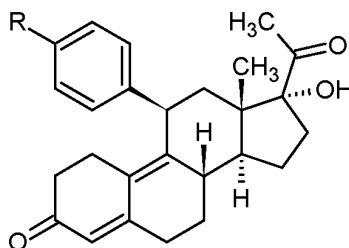
5 -el compuesto obtenido de fórmula (III), en el que el significado de R es tal como se ha descrito para la fórmula (II),



(III)

se hace reaccionar con 2-15 mol equivalentes de metil litio en la presencia de tetraalquil etilenodiamina en un disolvente tipo éter o formaldehído acetal o en la mezcla de los mismos a una temperatura entre -78 y -20°C, a continuación la imina protegida obtenida como compuesto intermedio se hace reaccionar con un ácido mineral u orgánico fuerte a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente orgánico usado, a continuación

10 -el grupo hidroxilo en la posición 17 del compuesto obtenido de fórmula (IV), en el que el significado de R es tal como se describe para la fórmula (I),



(IV)

15 se acetila con anhídrido acético en un disolvente halogenado, preferiblemente diclorometano, en la presencia de ácido perclórico al 70% a una temperatura de entre -78 y -0°C, a continuación el compuesto obtenido de fórmula (I), en el que el significado de R es un grupo dimetilamino o acetilo, en el caso dado se recristaliza a partir de metanol o etanol.

20 2. El procedimiento a) o b) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por** usar un exceso de 5-15 mol equivalentes de metil litio en la etapa 1 del procedimiento a) o la etapa 2 del procedimiento b).

3. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, **caracterizado por** usar tetrametil etilenodiamina como tetraalquil etilenodiamina en la etapa 1 del procedimiento a) o la etapa 2 del procedimiento b).

4. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizado porque** la relación de tetraalquil etilenodiamina/metil litio es 0,5:1 - 5:1 en la etapa 1 del procedimiento a) o la etapa 2 del procedimiento b).
5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, **caracterizado por** usar dietil éter, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, diisopropil éter, dietoximetano, dimetoximetano, preferiblemente tetrahidrofurano, dimetoxi- y dietoximetano como disolvente en la etapa 1 del procedimiento a) o la etapa 2 del procedimiento b).
6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, **caracterizado por** mantener la temperatura de la reacción en la etapa 1 del procedimiento a) o la etapa 2 del procedimiento b) entre -50 y -30°C.
7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, **caracterizado por** hacer reaccionar el compuesto intermedio imina protegido obtenido en la etapa 1 del procedimiento a) o la etapa 2 del procedimiento b) con ácido mineral u orgánico fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, bisulfato potásico, bisulfato sódico, ácido p-toluenosulfónico, ácido perclórico, preferiblemente ácido sulfúrico.
8. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, **caracterizado por** realizar la transformación del compuesto intermedio imina protegido obtenido en la etapa 1 del procedimiento a) o la etapa 2 del procedimiento b) en un disolvente miscible con agua, por ejemplo alcohol o éter miscible con agua, preferiblemente metanol, etanol o tetrahidrofurano.
9. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, **caracterizado por** realizar la transformación del compuesto intermedio imina protegido obtenido en la etapa 1 del procedimiento a) o la etapa 2 del procedimiento b) a una temperatura de entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente orgánico usado, preferiblemente entre 20-50°C.
10. El compuesto de fórmula (III), en el que el significado de R es el grupo 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo;

