

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 597**

51 Int. Cl.:

C07J 5/00 (2006.01)

C07J 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2013 PCT/EP2013/055084**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.09.2013 WO13135744**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2013 E 13709101 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 2825547**

54 Título: **Vía de síntesis combinada para etonogestrel y desogestrel**

30 Prioridad:

15.03.2012 EP 12159747

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

17.03.2020

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME B.V. (100.0%)
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem, NL**

72 Inventor/es:

OSTENDORF, MARTIN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 748 597 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

Vía de síntesis combinada para etonogestrel y desogestrel

5 La presente invención se refiere a un proceso para la síntesis de etonogestrel.

El desogestrel (13 β -etil-17 β -hidroxi-11-metileno-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-in) es una molécula usada en anticonceptivos hormonales. El etonogestrel (3-oxodesogestrel o 13 β -etil-17-hidroxi-11-metileno-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-in-3-ona) es el metabolito activo del desogestrel. Este es una molécula usada en anticonceptivos hormonales, entre los que destacan el implante subdérmico Implanon® y el anillo vaginal anticonceptivo NuvaRing®.

15 El etonogestrel se conoce, por ejemplo, a partir del documento US 3927046 A. Este se puede sintetizar de acuerdo con los métodos descritos en los documentos US 4031074 A o HEUVEL, M.J., y col. *Requeil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*. 1988, vol. 107, n.º 4, páginas 331-334. La etapa clave en esta síntesis es la oxidación del grupo metilo 18 para proporcionar una lactona que posteriormente se convierte en un esteroide de 13 β -etilo mediante una reacción de Grignard y una reducción de Wolff-Kishner. Sin embargo, este proceso usa una vía larga y, por lo tanto, de gran trabajo.

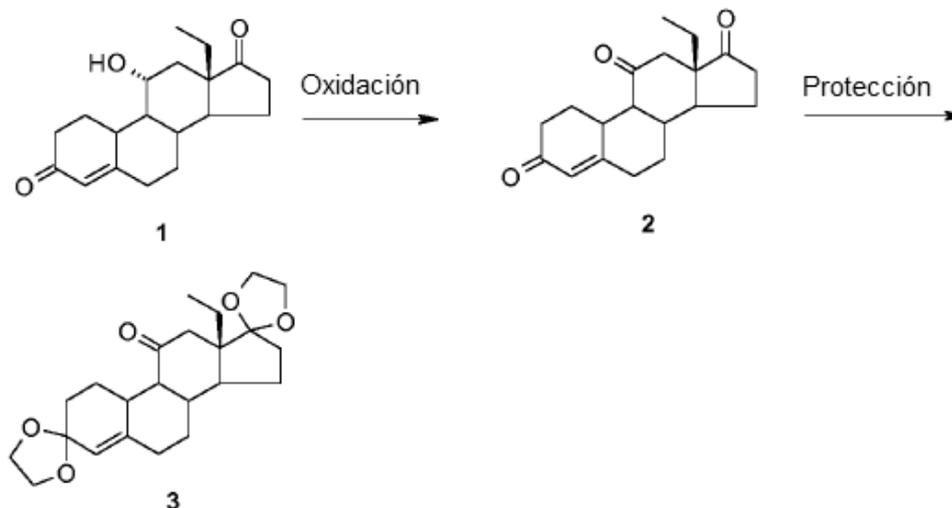
20 El desogestrel y el etonogestrel se conocen, por ejemplo, a través del documento CN 1865276 A. Estos se pueden sintetizar, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en el documento CN 1865276 A. Esta síntesis adopta 13 β -etil-1,3,5(10),8(9)-estratetraeno-17-ol como materia prima para la síntesis del desogestrel y el etonogestrel. Sin embargo, en este método se requieren cinco etapas para la introducción de la funcionalidad 11.

25 El desogestrel y el etonogestrel también se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos del documento CN 101857624.

El documento US 2005/0234251 A describe la síntesis del desogestrel a partir de 18-metilnordiona.

30 Hongwu Gao y col. en OPPI BRIEFS, 1997, vol. 29, n.º 5, páginas 572-576, describen la síntesis del desogestrel a partir de 13 β -etil-11 α -hidroxi-gon-4-eno-3,17-diona (**1**). Como parte de esta síntesis, se obtuvo una 11-cetona **2** mediante oxidación de **1** y se convirtió, mediante el tratamiento con etilen glicol/ortoformiato de trietilo/ácido *p*-toluenosulfónico en cloruro de metileno a temperatura de reflujo, en el acetal de 3,17-bis-etileno **3**. Sin embargo, este proceso resulta desventajoso porque se requiere una protección selectiva de dos de los grupos carbonilo de la tricetona **2**.

35



Esquema 1 Método de síntesis de acuerdo con Gao y col.

Puesto que el desogestrel y el etonogestrel se usan en anticonceptivos hormonales, sigue existiendo la necesidad de vías de síntesis alternativas que sean eficientes y rentables.

40

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de etonogestrel a partir del derivado de esteroide de 20-in-11-metileno-3-ditioacetal de Fórmula IX general (Esquema 2)

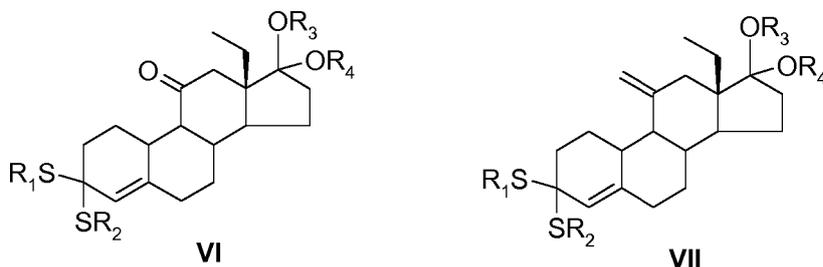


Esquema 2

5 en donde R_1 y R_2 son iguales y se seleccionan de H y alquilo (C1-4); o R_1 y R_2 , junto con los átomos de azufre a los que están unidos, forman un 1,3-ditioalano o 1,3-ditiano, estando dicho ditioalano o ditiano opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C1-4), y en donde el etonogestrel se obtiene mediante la desprotección del 3-ditioacetal usando ácido periódico, nitrato de talio o ácido 2-yodobenzoico estabilizado (SIBX) y β -ciclodextrina (β -CD).

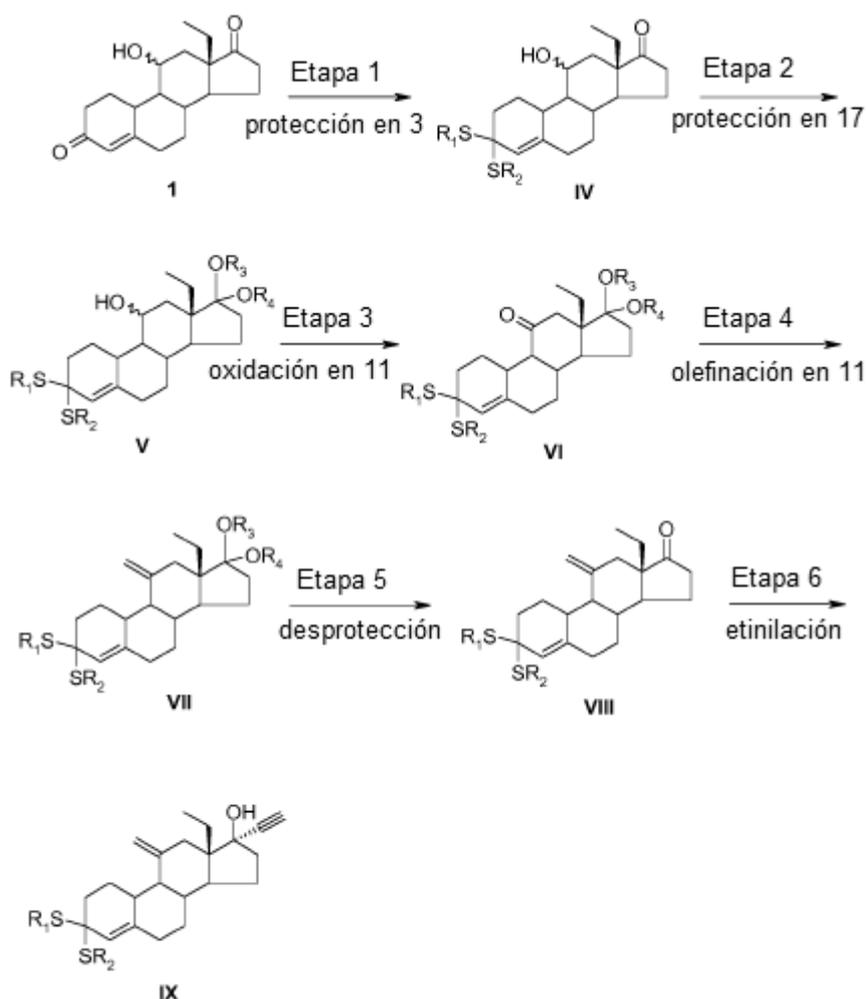
10 La desprotección que usa ácido periódico se describe en, por ejemplo, Cairns J. y Logan R.T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1980, **18**, 886-887. Como alternativa, el ditioacetal se retira usando nitrato de talio (TTN) (véase Protective groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P.G., 3ª edición, 1999, páginas 333-344). La desprotección también se puede efectuar usando ácido 2-yodobenzoico estabilizado (SIBX) y β -ciclodextrina (β -CD) (véase N. Srilakshmi Krishnaveni, K. Surendra, Y. V. D. Nageswar y K. Rama Rao, *Synthesis* 2003, 2295).

15 El derivado de esteroide de un derivado de esteroide de Fórmula IX general se puede obtener a partir de un derivado de esteroide de Fórmula VI o VII general



20 en donde en los derivados de esteroide de Fórmula VI, VII general, R_1 y R_2 son tal como se han definido anteriormente y R_3 y R_4 son iguales y se seleccionan de H y alquilo (C1-4); o R_3 y R_4 , junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un 1,3-dioxolano o 1,3-dioxano, estando dicho dioxolano o dioxano opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C1-4).

25 También se describe un proceso para la fabricación de un derivado de esteroide de Fórmula IX general, que comprende las Etapas 1 a 6 de acuerdo con el Esquema 3 (véase, por ejemplo, el documento CN 101857624):



- En este proceso, en los derivados de esteroides de Fórmula **IV**, **V**, **VI**, **VII**, **VIII** y **IX** general, R_1 y R_2 son iguales y se seleccionan de H y alquilo (C1-4); o R_1 y R_2 , junto con los átomos de azufre a los que están unidos, forman un 1,3-ditioalano o 1,3-ditiano, estando dicho ditioalano o ditiano opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C1-4) y en los derivados de esteroides de Fórmula **V**, **VI** y **VII** general, R_3 y R_4 son iguales y se seleccionan de H y alquilo (C1-4); o R_3 y R_4 , junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un 1,3-dioxolano o 1,3-dioxano, estando dicho dioxolano o dioxano opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C1-4).
- 5
- 10 En la Etapa 1, la 13β-etil-11-hidroxi-4-eno-3,17-diona, (1) se hace reaccionar con un tioalcohol en un derivado de esteroides de 3-ditioacetal de Fórmula **IV** general. Tales reacciones de ditioacetalización se conocen en la técnica, por ejemplo, a través de Protective groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P.G. 3ª edición, 1999, páginas 333-344.
- 15 En la Etapa 2, el derivado de esteroides de 3-ditioacetal de Fórmula **IV** general se hace reaccionar con un alcohol o un diol para proteger el grupo 17-ceto para obtener un derivado de esteroides de 17-acetal-3-ditioacetal de Fórmula **V** general. Las reacciones de acetalización se conocen, por ejemplo, a través de Protective groups in Organic Synthesis Greene, T.W.; Wuts, P.G. 3ª edición, 1999, páginas 312-322.
- 20 En la Etapa 3, el grupo 11-hidroxi en el derivado de esteroides de 17-acetal-3-ditioacetal de Fórmula **V** general se oxida para obtener un derivado de esteroides de 11-ceto-17-acetal-3-ditioacetal de Fórmula **VI** general. Los ejemplos de agentes oxidantes que se pueden usar incluyen: dicromato de piridinio (véase Advanced Organic Chemistry March, J. 4ª edición, 1992, páginas 1167-1171); N-metilmorfolina-N-óxido (NMO) en combinación con perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP), (para el TPAP, véase A Catalytic Oxidant for Organic Synthesis, Ley, S.V.; Norman, J.; Griffith W.P.; Marsden, S.P., *Synthesis* 1994, 639) o el denominado reactivo de peryodinano de Dess-Martin (véase Readily accessible 12-1-5 oxidant for the conversion of primary and secondary alcohols to aldehydes and ketones, Dess, D. B.; Martin, J. C., *J. Org. Chem.* 1983, 48: 4155).
- 25

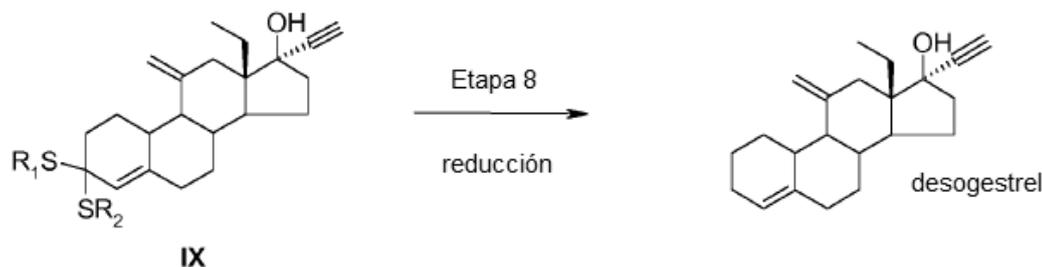
En la Etapa 4, el derivado de esteroide de 11-ceto-17-acetal-3-tioacetal de Fórmula **VI** general se metilena para proporcionar un derivado de esteroide de 11-metileno-17-acetal-3-ditioacetal de Fórmula **VII** general (*es decir*, el 11-ceto se convierte en un 11-metileno). Tales reacciones de olefinación se conocen bien en la técnica. Los ejemplos incluyen la reacción de olefinación de Peterson (véase March J, *Advanced Organic Chemistry*, 4ª edición, páginas 952-953); la reacción de Wittig (véase March J, *Advanced Organic Chemistry*, 4ª edición, páginas 956-963); la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (véase March J, *Advanced Organic Chemistry*, 4ª edición, páginas 958-960) o la olefinación de Tebbe (véase F. N. Tebbe, G. W. Parshall y G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 3611-3613).

En la Etapa 5, el derivado de esteroide de 11-metileno-17-acetal-3-ditioacetal de Fórmula **VII** general se hidroliza para obtener un derivado de esteroide de 11-metileno 3-ditioacetal de Fórmula **VIII** general, (*es decir*, el grupo protector acetal en la posición 17 en el derivado de 11-metileno 3-ditioacetal de Fórmula **VII** general se hidroliza. Tales reacciones de desprotección hidrolítica se conocen bien en la técnica (para los ejemplos, véase *Protective groups in Organic Synthesis*, Greene, T.W.; Wuts, P.G. 3ª edición, 1999, páginas 312-322).

En la Etapa 6, el derivado de esteroide de 11-metileno 3-ditioacetal de Fórmula **VIII** general se etinila para proporcionar un derivado de esteroide de 20-in-11-metileno-3-ditioacetal de Fórmula **IX** general (*es decir*, el 17 ceto se hace reaccionar con acetileno).

El derivado de esteroide de 20-in-11-metileno-3-ditioacetal de Fórmula **IX** general sirve como precursor para la síntesis del etonogestrel o el desogestrel.

En un aspecto adicional, el desogestrel se obtiene a partir del derivado de esteroide de 20-in-11-metileno-3-ditioacetal de Fórmula **IX** general mediante la desprotección del 3-ditioacetal, seguida de la reducción del grupo carbonilo resultante, tal como se muestra en el Esquema 4 (Etapa 8).



Esquema 4

En el proceso del Esquema 3, resulta posible emplear el 11 α - u 11 β -epímero del material de partida (**1**), *es decir*, la 13 β -etil-11- α -hidroxigon-4-eno-3,17-diona o 13 β -etil-11- β -hidroxigon-4-eno-3,17-diona o una mezcla diastereomérica de las mismas.

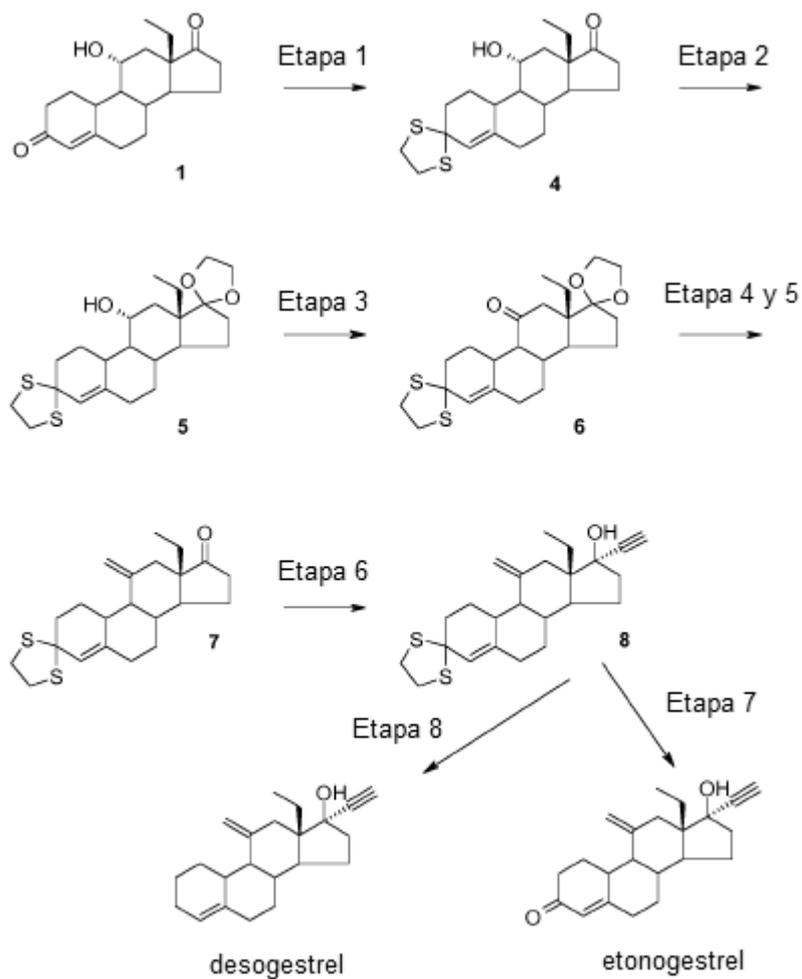
En el proceso del Esquema 3, también resulta posible emplear los derivados de esteroide de Fórmulas **VI**, **VII**, **VIII** y **IX** generales en donde R₁ y R₂, junto con los átomos de azufre a los que están unidos, forman un 1,3-ditioolano o 1,3-ditiano, estando dicho ditioolano o ditiano opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C1-4). Como alternativa, R₁ y R₂, junto con los átomos de azufre a los que están unidos, pueden formar un 1,3-ditioolano o 1,3-ditiano. La persona experta apreciará que, con el fin de formar los derivados de esteroide de Fórmulas **VI**, **VII**, **VIII** y **IX** generales en donde R₁ y R₂, junto con los átomos de azufre a los que están unidos, forman un 1,3-ditioolano o 1,3-ditiano, en la Etapa 1 del proceso del Esquema 3, la 13 β -etil-11-hidroxigon-4-eno-3,17-diona (**1**) se protege con etano-1,2-ditiool o propano 1,3-ditiool, respectivamente.

En la Etapa 1 del proceso del Esquema 3, la 13 β -etil-11-hidroxigon-4-eno-3,17-diona (**1**) se puede hacer reaccionar con etano-1,2-ditiool o propano 1,3-ditiool en condiciones ácidas.

El proceso del Esquema 3 también puede emplear los derivados de esteroide de Fórmulas **V**, **VI** y **VII** generales en donde R₃ y R₄, junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un 1,3-dioxolano o 1,3-dioxano, estando dicho dioxolano o dioxano opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C1-4). Como alternativa, R₃ y R₄, junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un 1,3-dioxolano o 1,3-dioxano. La persona experta apreciará que, con el fin de formar los derivados de esteroide de Fórmulas **V**, **VI** y **VII** generales en donde R₃ y R₄, junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un 1,3-dioxolano o 1,3-dioxano, en la Etapa 2 del proceso del Esquema 3, el derivado de esteroide de 3-ditioacetal de Fórmula **IV** general se hace reaccionar con etilen glicol o propilen glicol, respectivamente, en condiciones ácidas.

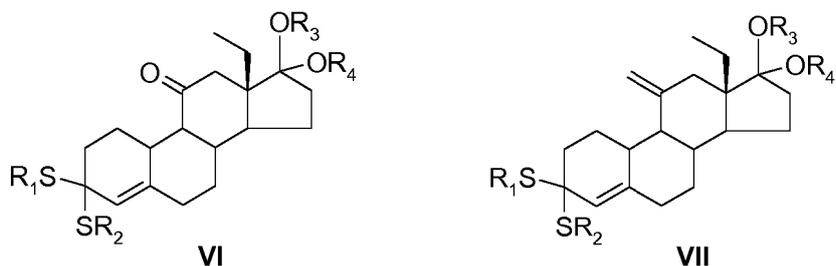
En la Etapa 3 del proceso del Esquema 3, el grupo 11-hidroxi en el derivado de esteroide de 17-acetal,-3-ditioacetal de Fórmula **V** general se puede oxidar usando dicromato de piridinio.

- 5 Como alternativa, en la Etapa 3 del proceso del Esquema 3, el grupo 11-hidroxi en el derivado de esteroide de 17-acetal,-3-ditioacetal de Fórmula **V** general se puede oxidar usando *N*-metilmorfolina-*N*-óxido (NMO) junto con perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP).
- 10 Como alternativa, en la Etapa 3 del proceso del Esquema 3, el grupo 11-hidroxi en el derivado de esteroide de 17-acetal,-3-ditioacetal de Fórmula **V** general se puede oxidar usando el reactivo perodinano de Dess-Martin.
- 15 En la Etapa 4 del proceso del Esquema 3, el grupo 11-ceto se convierte en un grupo metileno utilizando las condiciones de reacción de Peterson. El derivado de esteroide de 11-metileno 17-acetal, 3-ditioacetal de Fórmula **VII** general se puede hacer reaccionar sin aislamiento.
- 20 En la Etapa 4 del proceso del Esquema 3, el grupo 11-ceto se puede convertir en un grupo 11-metileno usando las condiciones de reacción de Wittig; usando la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons o usando la reacción de olefinación de Tebbe.
- 25 En la Etapa 5 del proceso del Esquema 3, el derivado de esteroide de 11-metileno-17-acetal-3-ditioacetal de Fórmula **VII** general se puede hidrolizar para obtener un derivado de esteroide de 11-metileno 3-ditioacetal de Fórmula **VIII** general usando ácido, por ejemplo, se puede usar un ácido prótico, tal como ácido clorhídrico.
- 30 En el proceso del Esquema 3, el derivado de esteroide de 11-ceto-17-acetal-3-tioacetal de Fórmula **VI** general se puede convertir en el derivado de esteroide de 11-metileno 3-ditioacetal de Fórmula **VIII** general sin aislamiento del derivado de esteroide de 11-metileno-17-acetal-3-ditioacetal intermedio de Fórmula **VII** general, es *decir*, las Etapas 4 y 5 del proceso del Esquema 3 se combinan sin el aislamiento del producto intermedio.
- 35 El derivado de esteroide de 20-in-11-metileno-3-ditioacetal de Fórmula **IX** general se puede obtener tras la reacción del derivado de esteroide de 11-metileno 3-ditioacetal precursor de Fórmula **VIII** general con acetileno. La reacción con acetileno se puede realizar en condiciones básicas.
- 40 En una realización adicional de la presente invención (Esquema 2), el etonogestrel se obtiene a partir del derivado de esteroide de 20-in-11-metileno-3-ditioacetal de Fórmula **IX** general mediante la desprotección del 3-ditioacetal usando ácido. En una realización adicional, se usa ácido periódico.
- 45 En una realización adicional de la presente invención (Esquema 3), el etonogestrel se obtiene a partir del derivado de esteroide de 20-in-11-metileno-3-ditioacetal de Fórmula **IX** general mediante la desprotección del 3-ditioacetal usando nitrato de talio.
- 50 En una realización adicional de la presente invención (Esquema 3), el etonogestrel se obtiene a partir del derivado de esteroide de 20-in-11-metileno-3-ditioacetal de Fórmula **IX** general mediante la desprotección del 3-ditioacetal usando ácido 2-yodooxibenzoico estabilizado (SIBX) y β -ciclodextrina (β -CD).
- 55 En una realización adicional de la presente invención, en la Etapa 8 (Esquema 4), se obtiene el desogestrel a partir del derivado de esteroide de 20-in-11-metileno-3-ditioacetal de Fórmula **IX** general mediante la desprotección del 3-ditioacetal, seguida de la reducción del grupo carbonilo resultante.
- En una realización adicional de la presente invención, el etonogestrel se obtiene mediante el proceso de acuerdo con el Esquema 2 en donde, en el derivado de esteroide de Fórmula **IX** general, R_1 y R_2 , junto con los átomos de azufre a los que están unidos, forman un 1,3-ditiolano y el 3-ditioacetal se desprotege usando ácido periódico.
- En una realización adicional de la presente invención, el desogestrel se obtiene mediante el proceso de acuerdo con el Esquema 4 en donde, en el derivado de esteroide de Fórmula **IX** general, R_1 y R_2 , junto con los átomos de azufre a los que están unidos, forman un 1,3-ditiolano; y el 3-ditioacetal se desprotege usando ácido periódico, seguido de la reducción del grupo carbonilo resultante.
- En las últimas dos realizaciones, el etonogestrel y el desogestrel se pueden obtener mediante el proceso de acuerdo con el Esquema 5 que avanza a través de los productos intermedios **4-8**:



Esquema 5

También se describe un derivado de esteroide de Fórmula **VI** o **VII** general,



5

en donde, R_1 y R_2 son iguales y se seleccionan de H y alquilo (C1-4); o R_1 y R_2 , junto con los átomos de azufre a los que están unidos, forman un 1,3-ditioano o 1,3-ditolano, estando dicho ditioano o ditiano opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C1-4) y R_3 y R_4 son iguales y se seleccionan de H y alquilo (C1-4); o R_3 y R_4 , junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un 1,3-dioxolano o 1,3-dioxano, estando dicho dioxolano o dioxano opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C1-4).

10

También se describe un derivado de esteroide seleccionado de:

15

13 β -etil-3-(1,2-etanodiil ditioacetil) cíclico-17-(1,2-etanodiil acetal) cíclico-gon-4-eno-3,11,17-triona (**6**) y 13 β -etil-11-metileno-3-(1,2-etanodiil ditioacetil) cíclico-17-(1,2-etanodiil acetal) cíclico-gon-4-eno-3,17-diona (**7**).

El término alquilo (C1-4), tal como se usa en el presente documento, representa un grupo alquilo ramificado o no

ramificado que tiene 1-4 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos son metilo, etilo, isopropilo y butilo terciario.

Los derivados de esteroide de la presente invención también pueden existir como formas amorfas. También resultan posibles múltiples formas cristalinas. Todas estas formas físicas se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Los derivados de esteroide de la presente invención también pueden formar solvatos, tales como hidratos. El término "solvato" significa una asociación física de un derivado de esteroide de acuerdo con la invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica unos grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En determinados casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. El término "hidrato" es un solvato en donde la molécula de disolvente es H₂O.

La preparación de solvatos se conoce en general. Por tanto, por ejemplo, M. Caira y col., *J. Pharmaceutical Sci.*, 93 (3), 601-611 (2004) describen la preparación de los solvatos del fluconazol antifúngico en acetato de etilo, así como a partir de agua. Las preparaciones similares de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares se describen por parte de E. C. van Tonder y col., *AAPS PharmSciTech.*, 5 (1), artículo 12 (2004); y A. L. Bingham y col., *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Un proceso típico no limitante implica la disolución del derivado de esteroide de acuerdo con la presente invención en cantidades deseadas del disolvente deseado (material orgánico o agua o mezclas de los mismos) a una temperatura más alta que la ambiente y el enfriamiento de la solución a una velocidad suficiente para formar cristales que se aíslan después mediante métodos convencionales. Las técnicas analíticas, tales como, por ejemplo, la espectroscopía I.R., muestran la presencia del disolvente (o agua) en los cristales como un solvato (o hidrato).

La presente invención también abarca compuestos marcados isotópicamente de los derivados de esteroide descritos y reivindicados en el presente documento que son idénticos a aquellos citados en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se halla normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los derivados de esteroide de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O y ³⁵S, respectivamente.

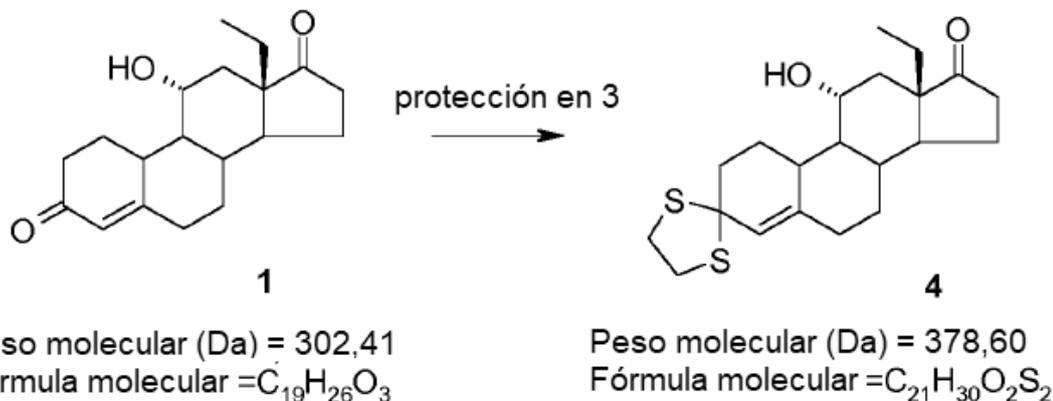
Determinados compuestos marcados isotópicamente de Fórmula I (por ejemplo, aquellos marcados con ³H y ¹⁴C) resultan útiles en las pruebas de distribución del compuesto y/o sustrato en tejidos. Los isótopos tritados (es decir, ³H) y carbono-14 (es decir, ¹⁴C) resultan particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Determinados compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (I) pueden resultar útiles para fines de diagnóstico por imágenes médicas, por ejemplo, aquellos marcados con isótopos emisores de positrones, tales como ¹¹C, o pueden resultar útiles para la aplicación en tomografía de emisión de positrones (PET) y aquellos marcados con isótopos emisores de rayos gamma, pueden resultar útiles para la aplicación en tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT). Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir, ²H), puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación) y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. En general, se pueden preparar compuestos de Fórmula (I) marcados isotópicamente mediante los siguientes procedimientos análogos a aquellos desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos en lo sucesivo en el presente documento, mediante la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente adecuado por un reactivo no marcado isotópicamente.

Ejemplos

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

La 11 α -hidroxi-18-metilnordiona (**1**) se adquirió a través de la empresa china Beijing KeYiFeng Biotech. Development Co. Ltd.

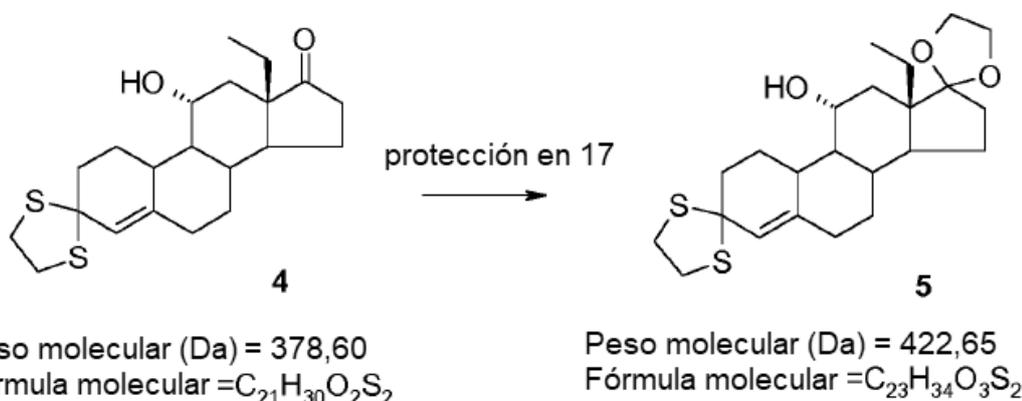
Ejemplo 1 (ilustrativo): 13 β -etil-11 α -hidroxi-,3-(1,2-etanodiil ditioacetal) cíclico-gon-4-eno-3,17-diona, (4)



5

Una suspensión de (1) (162 g, 536 mmol), ácido *p*-toluenosulfónico (8,4 g, 22 mmol) y 1,2-etanoditiol (65,4 g, 691 mmol) en metanol (960 ml) se calentó a reflujo durante 20 min. El producto se precipitó mediante la adición de agua (250 ml). Después de enfriar hasta 30 °C y un tiempo de agitación adicional de 2 h, el sólido se retiró por filtración y se lavó con una mezcla 5:1 de metanol/agua (160 ml). El sólido se lavó, a continuación, con una solución de NaOH (140 ml de MeOH, 5 ml de agua, 21 ml de NaOH acuoso al 33 %) a 30 °C. Finalmente, el sólido se lavó con agua hasta un pH neutro. La torta de cristal húmeda se suspendió en acetona (800 ml) y diclorometano (800 ml). Después de concentrar hasta un volumen de 500 ml a presión atmosférica, se obtuvieron cristales. Estos se aislaron mediante filtración y se lavaron con acetona. El producto (4) se secó a 70 °C al vacío. Rendimiento del producto (cristales de color amarillo): 146 g (386 mmol, 72 %). RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): 0,85 (t, 3 H, C18H₂CH₃), 0,92 (m, 1 H, C9H), 1,06 (m, 1 H, C7HH), 1,08 (m, 1 H, C12HH), 1,20 (m, 1 H, C11HOH), 1,35 (m, 1 H, C18HHCH₃), 1,45 (m, 1 H, C18HHCH₃), 1,46 (m, 1 H, C8H), 1,46 (m, 1 H, C14H), 1,61 (m, 1 H, C15HH), 1,82 (m, 1 H, C7HH), 1,92 (m, 1 H, C15HH), 1,97 (m, 1 H, C1HH), 2,01 (m, 1 H, C2HH), 2,01 (m, 1 H, C10H), 2,07 (m, 1 H, C6HH), 2,13 (m, 1 H, C16HH), 2,24 (m, 1 H, C2HH), 2,34 (m, 1 H, C1HH), 2,36 (m, 1 H, C12HH), 2,44 (m, 1 H, C16HH), 2,31 (m, 1 H, C6HH), 3,27 (m, 2 H, SCH₂CH₂S), 3,36 (m, 2 H, SCH₂CH₂S), 3,76 (m, 1 H, C11HOH), 5,64 (s, 1 H, C4H). RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): 7,6 (C18H₂CH₃), 18,7 (C18H₂CH₃), 21,1 (C15), 29,0 (C1), 30,5 (C7), 35,3 (C6), 35,8 (C16), 38,6 (C12), 39,1 (C8), 39,7 y 39,8 (SCH₂CH₂S), 40,2 (C2), 42,2 (C10), 50,1 (C14), 51,3 (C13), 55,3 (C9), 65,5 (C3), 71,9 (C11), 126,3 (C4), 141,3 (C5), 217,9 (C17). Iones observados por EM (ESI) a 379,2 (M+H)⁺, 401,2 (M+Na)⁺, 417,1 (M+K)⁺, 779,3 (2M+Na)⁺, 795,3 (2M+K)⁺.

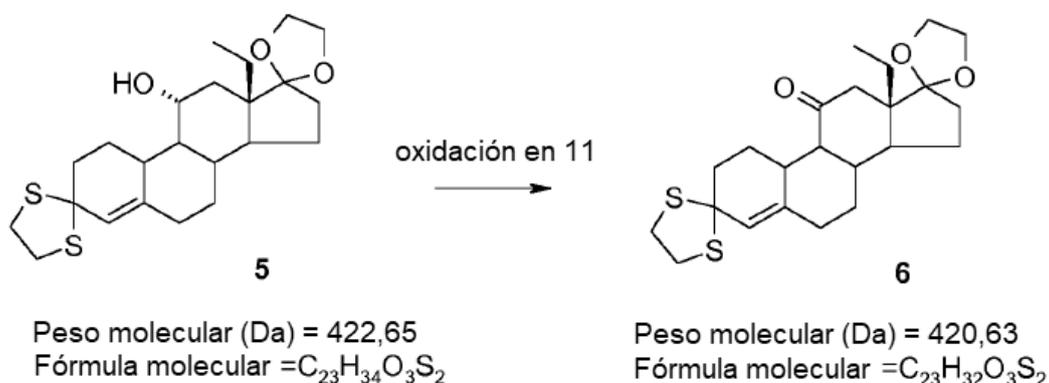
Ejemplo 2 (ilustrativo): 13 β -etil-11 α -hidroxi-,17-(1,2-etanodiil acetal) cíclico,3-(1,2-etanodiil ditioacetal) cíclico-gon-4-eno-3,17-diona, (5)



Una solución de esteroide (4) (2,7 kg, 7,13 mol), etilen glicol (6,3 kg, 102 mol), ortoformiato de trietilo (5,1 kg, 34,3 mol) y ácido *p*-toluenosulfónico (175 g, 1,0 mol) en cloruro de metileno (22 l) se hizo reaccionar durante 7 h a 40 °C y 13 h a 20 °C. La reacción se inactivó mediante la adición de piridina (400 ml, 4,9 mol) y agua (27 l). Las capas se separaron y la capa de agua se extrajo con cloruro de metileno (3 l). Esta parte de cloruro de metileno se combinó con la capa orgánica principal. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua (6 l, piridina al 1 %). La capa

orgánica combinada se concentró a presión atmosférica hasta un volumen de 6 l. Después de la adición de metanol (40 l) y piridina (100 ml), la solución se concentró a presión atmosférica hasta un volumen de 13 l. El producto así obtenido en solución se añadió al agua (34 l) a una temperatura de 5 °C. El sólido obtenido se aisló mediante filtración. El producto se lavó dos veces con agua (3 l). Rendimiento del producto (**5**) (cristales de color blanquecino): 2,89 kg (6,84 mol, 96 %). RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): 0,86 (c, 1 H, C9H), 1,00 (m, 1 H, C7HH), 1,04 (t, 3 H, C18H₂CH₃), 1,07 (m, 1 H, C11HOH), 1,21 (m, 1 H, C15HH), 1,30 (m, 1 H, C8H), 1,35 (m, 2 H, C18H₂CH₃), 1,45 (m, 1 H, C12HH), 1,58 (m, 1 H, C14H), 1,63 (m, 1 H, C15HH), 1,71 (m, 1 H, C7HH), 1,82 (m, 1 H, C16HH), 1,96 (m, 1 H, C1HH), 1,99 (m, 1 H, C10H), 2,00 (m, 1 H, C12HH), 2,02 (m, 1 H, C6HH), 2,03 (m, 1 H, C2HH), 2,09 (m, 1 H, C16HH), 2,26 (m, 1 H, C2HH), 2,26 (m, 1 H, C6HH), 2,38 (m, 1 H, C1HH), 3,26 (m, 2 H, SCH₂CH₂S), 3,36 (m, 2 H, SCH₂CH₂S), 3,62 (m, 1 H, C11HOH), 3,85 (m, 2 H, OCH₂CH₂O), 3,90 (m, 2 H, OCH₂CH₂O), 5,62 (s, 1 H, C4H). RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): 9,1 (C18H₂CH₃), 20,7 (C18H₂CH₃), 21,9 (C15), 29,3 (C1), 31,0 (C7), 35,5 (C6), 34,7 (C16), 38,4 (C12), 39,8 (C8), 39,7 y 39,8 (SCH₂CH₂S), 40,4 (C2), 42,4 (C10), 48,0 (C13), 49,8 (C14), 55,1 (C9), 65,3 y 64,4 (OCH₂CH₂O), 65,7 (C3), 72,9 (C11), 119,8 (C17), 125,9 (C4), 141,8 (C5). Iones observados por EM (ESI) a 423,2 (M+H)⁺, 445,2 (M+Na)⁺, 461,2 (M+K)⁺, 867,4 (2M+Na)⁺.

Ejemplo 3 (ilustrativo): 13β-etil-,17-(1,2-etanodiil acetal) cíclico,3-(1,2-etanodiil ditionoacetal) cíclico-gon-4-eno-3,11,17-triona (**6**)



Ejemplo 3A: conversión usando *N*-metilmorfolina-*N*-óxido (NMO) y perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP).

Una solución de esteroide (**5**) (5,0 g, 11,8 mmol), *N*-metilmorfolina-*N*-óxido (NMO, 4,22 g, 36,0 mmol) y perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP, 0,33 g, 0,92 mmol) en DCM (100 ml) se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de bromuro de tetraetilamonio (7,6 g, 36,0 mmol) y éter de dietilo (400 ml). Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con éter de dietilo (2 veces 25 ml). Los disolventes del filtrado se reemplazaron por metanol (50 ml). La solución de producto se vertió lentamente en agua (200 ml) en presencia de piridina (2 ml). Los cristales se retiraron por filtración y se secaron a 50 °C al vacío. Rendimiento del producto: 2,8 g (6,7 mmol, 56 %).

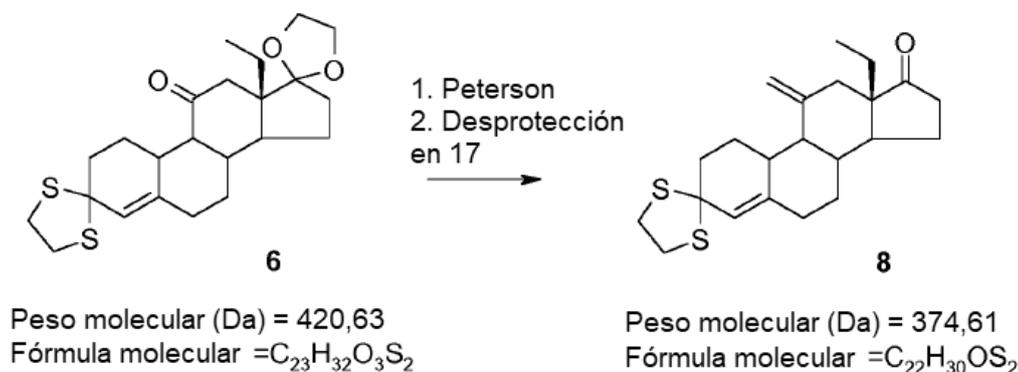
Ejemplo 3B: conversión usando dicromato de piridinio

Una solución de esteroide (**5**) (5 g, 11,8 mmol) y dicromato de piridinio (9,0 g, 23,9 mmol) en DMF seco (39 ml) se agitó durante 2 h a 30 °C. La mezcla de reacción se añadió a agua (200 ml) en 30 min a 30 °C. Los cristales se retiraron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío. Rendimiento del producto (**6**): 4,4 g (10,5 mmol, 89 %).

Datos de RMN y espectrometría de masas de (**6**)

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): 1,04 (t, 3 H, C18H₂CH₃), 1,12 (m, 1 H, C7HH), 1,21 (m, 1 H, C1HH), 1,21 (m, 1 H, C18HHCH₃), 1,34 (m, 1 H, C15HH), 1,44 (m, 1 H, C18HHCH₃), 1,58 (m, 1 H, C8H), 1,70 (m, 1 H, C15HH), 1,78 (m, 1 H, C7HH), 1,83 (m, 1 H, C9H), 1,93 (m, 1 H, C16HH), 1,94 (m, 1 H, C6HH), 2,05 (m, 1 H, C2HH), 2,13 (m, 1 H, C16HH), 2,16 (m, 1 H, C14H), 2,19 (m, 1 H, C2HH), 2,25 (m, 1 H, C6HH), 2,28 (m, 1 H, C10H), 2,36 (m, 1 H, C1HH), 2,45 (d, 1 H, C12HH), 2,59 (d, 1 H, C12HH), 3,22 (m, 2 H, SCH₂CH₂S), 3,35 (m, 2 H, SCH₂CH₂S), 3,81 (m, 2 H, OCH₂CH₂O), 3,91 (m, 2 H, OCH₂CH₂O), 5,65 (s, 1 H, C4H). RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): 8,8 (C18H₂CH₃), 21,6 (C18H₂CH₃), 21,0 (C15), 28,5 (C1), 31,2 (C7), 34,3 (C6), 34,7 (C10), 34,9 (C16), 39,7 y 40,0 (SCH₂CH₂S), 40,5 (C2), 41,5 (C8), 45,1 (C12), 51,0 (C14), 52,7 (C13), 60,2 (C9), 65,4 y 64,3 (OCH₂CH₂O), 65,6 (C3), 118,7 (C17), 127,1 (C4), 140,0 (C5), 212,0 (C11). Iones observados por EM (ESI) a 412/438 (M+H/M+NH₄)⁺.

Ejemplo 4 (ilustrativo): 11-metileno-13 β -etil-,3-(1,2-etanodiil ditioacetal) cíclico-gon-4-eno-3,17-diona (**6**).



5

Se hizo reaccionar una suspensión de magnesio (23,8 g, 980 mmol), yodo (50 mg, 0,20 mmol), trimetilsilano de clorometilo (2,9 g, 23,6 mmol) y dibromoetano (1,7 g, 11 mmol) a 25 °C (elevación de temperatura hasta 35 °C). La temperatura se aumentó hasta 50 °C y la mezcla de trimetilsilano de clorometilo (113 g, 1.000 mmol) y dibromoetano (1,7 g, 11 mmol) en THF (195 ml) y tolueno (350 ml) se añadió en 60 min. La mezcla de reactivo se llevó hasta temperatura de reflujo y se añadió una solución de esteroide (**6**) (124 g, 294 mmol) en tolueno (325 ml) en 1 h. Después del calentamiento a reflujo durante 3 h, se retiró por destilación el THF (200 ml). Después de otras 5 h a temperatura de reflujo, la reacción se inactivó con una solución de cloruro de amonio en agua (160 g en 750 ml de agua), al tiempo que se mantuvo la temperatura por debajo de 25 °C. Las sales se retiraron a través de filtración sobre Dicalite. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con tolueno (dos partes de 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (tres partes de 400 ml). Después de un cambio de disolvente a metanol (900 ml), se añadió una mezcla de HCl acuoso al 36 % (31 g) y metanol (120 ml). Después de la reacción a 40 °C durante 30 min, la reacción se inactivó con una solución de NaHCO₃ acuosa (41 g en 500 ml). Los cristales se retiraron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío. Rendimiento del producto (**8**): 95,7 g (255 mmol, 87 %). RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): 0,76 (t, 3 H, C18H₂CH₃), 1,03 (m, 1 H, C7HH), 1,28 (m, 1 H, C18HHCH₃), 1,39 (m, 1 H, C9H), 1,43 (m, 1 H, C1HH), 1,45 (m, 1 H, C8H), 1,56 (m, 1 H, C18HHCH₃), 1,61 (m, 1 H, C14H), 1,65 (m, 1 H, C15HH), 1,80 (m, 1 H, C7HH), 1,83 (m, 1 H, C12HH), 1,91 (m, 1 H, C15HH), 1,98 (m, 1 H, C6HH), 2,06 (m, 1 H, C2HH), 2,12 (m, 1 H, C16HH), 2,19 (m, 1 H, C2HH), 2,28 (m, 1 H, C6HH), 2,27 (m, 1 H, C10H), 2,31 (m, 1 H, C1HH), 2,42 (m, 1 H, C16HH), 2,58 (m, 1 H, C12HH), 3,25 (m, 2 H, SCH₂CH₂S), 3,36 (m, 2 H, SCH₂CH₂S), 4,82 (s, 1 H, C11=CHH), 4,94 (s, 1 H, C11=CHH), 5,67 (s, 1 H, C4H). RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): 7,2 (C18H₂CH₃), 18,1 (C18H₂CH₃), 20,8 (C15), 28,6 (C1), 30,4 (C7), 34,7 (C6), 35,8 (C10), 36,1 (C16), 39,5 (C12), 39,7 y 40,0 (SCH₂CH₂S), 40,4 (C2), 41,3 (C8), 52,1 (C14), 52,9 (C13), 54,5 (C9), 65,7 (C3), 110,2 (C11=CH₂), 126,6 (C4), 141,0 (C5), 145,6 (C11), 218,7 (C17). Iones observados por EM (ESI) a 375/392 (M+H/M+NH₄)⁺ y 766/771 [2M+NH₄/2M+Na]⁺.

10

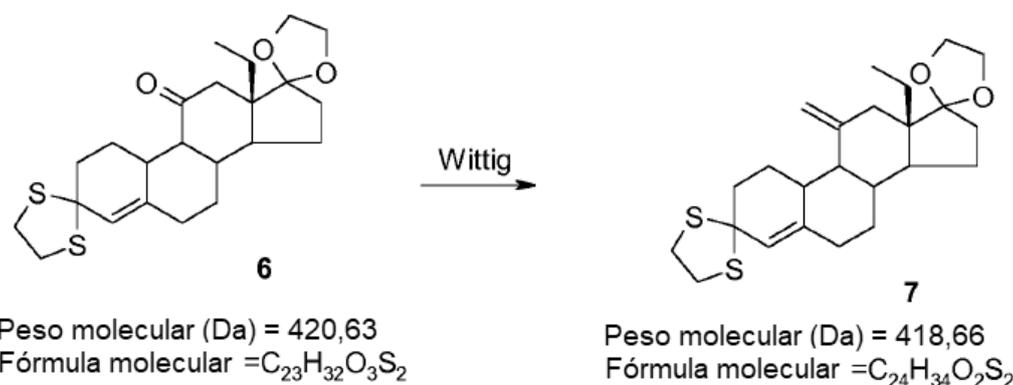
15

20

25

30

Ejemplo 5 (ilustrativo): 11-metileno-13 β -etil-,17-(1,2-etanodiil acetal) cíclico,3-(1,2-etanodiil ditioacetal) cíclico-gon-4-eno-3,17-diona (**7**)

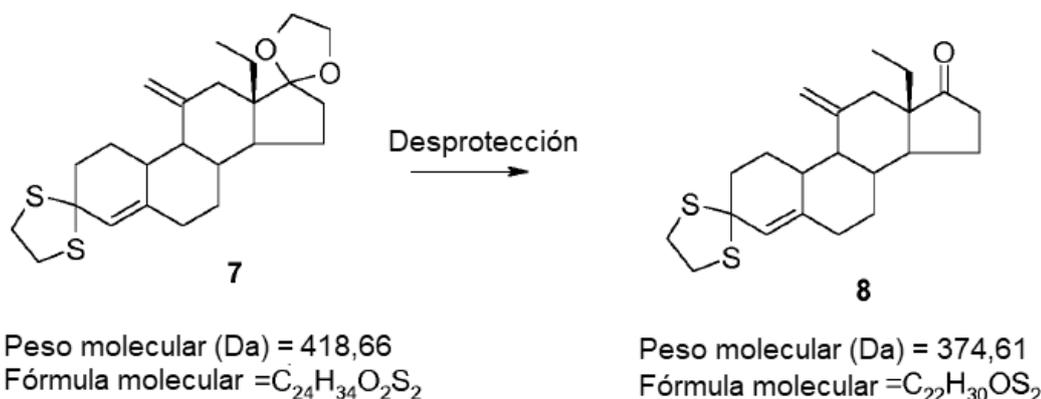


35

Después de la formación del reactivo (reacción a reflujo durante 1 h con bromuro de metil trifenilfosfonio (5,0 g, 14,1 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (1,47 g, 13,0 mmol) en tolueno (38 ml)), se añadió una solución secada previamente del esteroide (**6**) (2,0 g, 4,75 mmol) en tolueno (30 ml, contenido de agua al 0,02 %). La reacción continuó a 90 °C durante 2 días. Se añadió agua (60 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (50 ml).

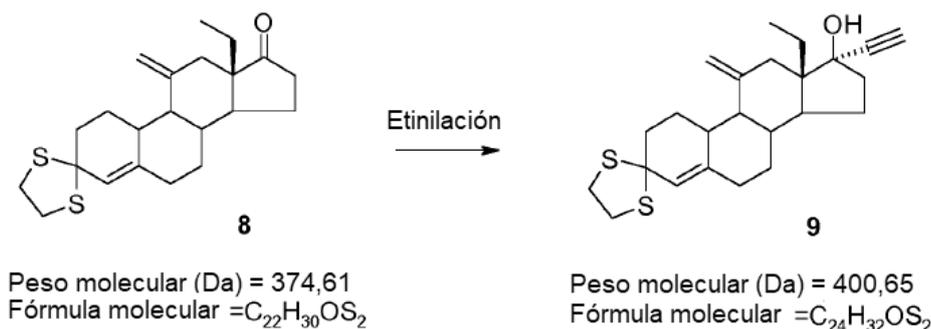
El tolueno se reemplazó por etanol (50 ml). Los cristales se retiraron por filtración, se lavaron con etanol y se secaron al vacío. Rendimiento del producto: 1,35 g (3,22 mmol, 68 %). RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): 0,97 (m, 1 H, C7HH), 1,01 (t, 3 H, C18H₂CH₃), 1,28 (m, 1 H, C15HH), 1,31 (m, 1 H, C18HHCH₃), 1,32 (m, 1 H, C8H), 1,41 (m, 1 H, C9H), 1,41 (m, 1 H, C18HHCH₃), 1,42 (m, 1 H, C1HH), 1,60 (m, 1 H, C15HH), 1,70 (m, 1 H, C7HH), 1,75 (m, 1 H, C14H), 1,82 (m, 1 H, C16HH), 1,94 (m, 1 H, C6HH), 2,05 (m, 1 H, C2HH), 2,08 (m, 1 H, C16HH), 2,13 (m, 1 H, C12HH), 2,19 (m, 1 H, C2HH), 2,22 (m, 1 H, C6HH), 2,23 (m, 1 H, C10H), 2,30 (m, 1 H, C1HH), 2,37 (m, 1 H, C12HH), 3,24 (m, 2 H, SCH₂CH₂S), 3,36 (m, 2 H, SCH₂CH₂S), 3,84 (m, 2 H, OCH₂CH₂O), 3,90 (m, 2 H, OCH₂CH₂O), 4,72 (s, 1 H, C11=CHH), 4,93 (s, 1 H, C11=CHH), 5,64 (s, 1 H, C4H). RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): 8,3 (C18H₂CH₃), 20,7 (C18H₂CH₃), 21,3 (C15), 28,6 (C1), 31,0 (C7), 34,8 (C16), 35,0 (C6), 35,9 (C10), 38,6 (C12), 39,6 y 40,0 (SCH₂CH₂S), 40,5 (C2), 42,0 (C8), 49,8 (C13), 51,9 (C14), 54,4 (C9), 64,3 y 65,3 (OCH₂CH₂O), 65,4 (C3), 108,4 (C11=CH₂), 119,8 (C17), 126,2 (C4), 141,7 (C5), 147,4 (C11). Iones observados por EM (ESI) a 419 (M+H)⁺, 441 (M+Na)⁺, 854 (2M+NH₄)⁺.

Ejemplo 6 (ilustrativo): 11-metileno-13β-etil-,3-(1,2-etanodiil ditionoacetal) cíclico-gon-4-eno-3,17-diona (**8**)



Una solución de esteroide (**7**) (1,1 g, 2,6 mmol) y 0,2 ml de ácido sulfúrico al 96 % en agua (0,5 ml) y acetona (4 ml) se agitó durante 1,5 h a 20 °C. El producto se precipitó mediante la adición de agua (36 ml) y una solución de NaOAc (1,2 g) en agua (3,6 ml) a 20 °C. El producto (**8**) se aisló mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. Rendimiento del producto: 0,81 g (2,2 mmol, 83 %). Los datos espectrales estaban en concordancia con los datos del Ejemplo 5.

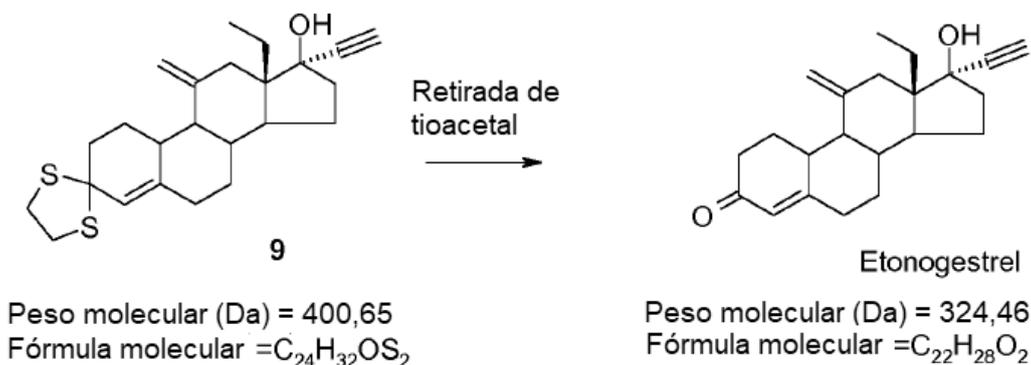
Ejemplo 7 (ilustrativo): 13β-etil-17α-hidroxi-11-metileno-,1,2-etanodiil ditionoacetal cíclico-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-ona (**9**)



Una solución de KOtBu (19,5 g, 174 mmol) en THF (200 ml) se saturó con acetileno a -10 °C. A esta solución de acetiluro de potasio, se añadió una solución de esteroide (**8**) (15 g, 40 mmol) y tBuOH (3 ml) en THF (130 ml) en 1 h a -10 °C. Después de un tiempo de reacción de 2 h, se añadió una mezcla de THF (20 ml) y ácido acético (20 ml). Se añadió agua (100 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se secó mediante su disolución en tolueno y su concentración al vacío. Rendimiento del producto: 15,5 g (38,7 mmol, 97 %). RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): 0,99 (m, 1 H, C7HH), 1,04 (t, 3 H, C18H₂CH₃), 1,34 (m, 1 H, C8H), 1,35 (m, 1 H, C15HH), 1,38 (m, 1 H, C9H), 1,42 (m, 1 H, C1HH), 1,43 (m, 2 H, C18H₂CH₃), 1,63 (m, 1 H, C15HH), 1,69 (m, 1 H, C7HH), 1,78 (m, 1 H, C14H), 1,96 (m, 1 H, C6HH), 2,06 (m, 1 H, C2HH), 2,10 (m, 1 H, C16HH), 2,21 (m, 1 H, C2HH), 2,23 (m, 1 H, C6HH), 2,24 (m, 1 H, C10H), 2,27 (m, 1 H, C12HH), 2,33 (m, 1 H, C1HH), 2,34 (m, 1 H, C16HH), 2,61 (m, 1 H, C12HH), 2,63 (s, 1 H, C17C≡CH), 3,25 (m, 2 H, SCH₂CH₂S), 3,37 (m, 2 H, SCH₂CH₂S), 4,77 (s, 1 H, C11=CHH), 4,99 (s, 1 H, C11=CHH), 5,65 (s, 1 H, C4H). RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): 9,1 (C18H₂CH₃), 19,8 (C18H₂CH₃), 21,9 (C15), 28,6 (C1),

31,1 (C7), 35,0 (C6), 35,9 (C10), 39,7 (C16), 40,5 (C12), 39,8 y 40,0 (SCH₂CH₂S), 40,5 (C2), 42,3 (C8), 50,4 (C13), 52,2 (C14), 54,1 (C9), 65,8 (C3), 74,2 y 87,7 (C17C≡CH), 81,06 (C17), 108,7 (C11=CH₂), 126,3 (C4), 141,5 (C5), 147,0 (C11). Iones observados por EM (ESI) a 401/419/423 = [M+H/M+NH₄/M+Na]⁺

5 Ejemplo 8: preparación de etonogestrel



10 Ejemplo 8A: retirada de tioacetel usando ácido periódico

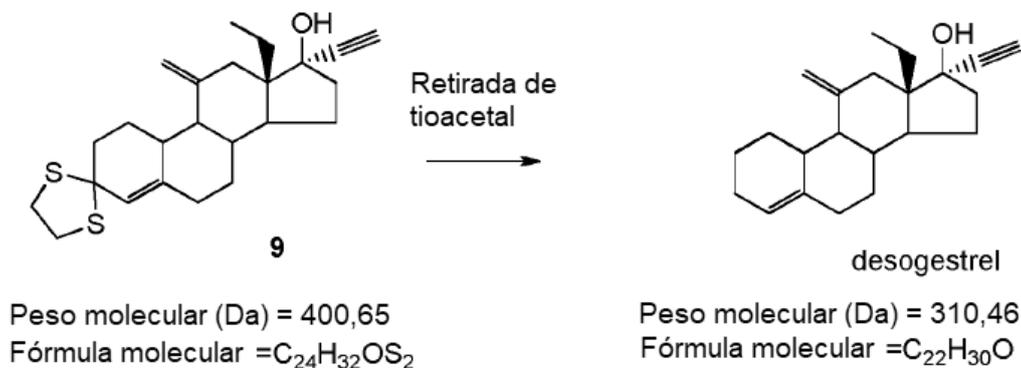
A una solución de esteroide (**9**) (4,0 g, 10 mmol) en diclorometano (25 ml), se añadió una solución de ácido periódico (0,85 g, 3,7 mmol) en 1:1 de metanol/agua (10 ml) a 2 °C. Después de una conversión completa, la reacción se inactivó mediante una solución de NaOH (0,4 g) en agua (10 ml). El pH se llevó hasta aproximadamente 7 mediante la adición de HCl acuoso al 3,6 % (2,6 ml). Las capas se separaron y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente de diclorometano). Rendimiento del producto: 2,8 g (9,0 mmol, 90 %). La identidad del etonogestrel (RMN ¹H, TLC y HPLC) se confirmó mediante la comparación con una muestra de etonogestrel.

20 Ejemplo 8B: retirada de tioacetel usando nitrato de talio

Se añadió una solución de nitrato de talio (6,7 g, 15 mmol) en metanol (50 ml) a una solución de esteroide (**9**) (3,99 g, 10 mmol) en una mezcla de metanol (50 ml), THF (50 ml) y agua (25 ml) a 2 °C. Después de un tiempo de reacción de 2,5 h, se añadió una solución de hidróxido de sodio (1 g) en agua (25 ml). Las capas se separaron, se concentraron al vacío y se llevó a cabo una filtración de sílice con diclorometano como eluyente. El residuo así obtenido después de la concentración se recogió en diclorometano (50 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (3 veces 50 ml). El producto se obtuvo en forma de sólido después de la concentración de la capa orgánica. Rendimiento del producto: 3,17 g (9,8 mmol, 98 %). La identidad del etonogestrel (RMN ¹H, TLC y HPLC) se confirmó mediante la comparación con una muestra de etonogestrel.

30 Ejemplo 8C: retirada de tioacetel usando ácido 2-yodóxibenzoico estabilizado

Una solución de esteroide (**9**) (3,90 g, 10 mmol), 5,7 g de ácido 2-yodóxibenzoico estabilizado (SIBX, 20 mmol) y β-ciclodextrina (2,3 g, 2,0 mmol) en metanol (100 ml) y agua (20 ml) se agitó durante 17 h a temperatura ambiente. Se añadió una solución de hidróxido de sodio (1 g) en agua (25 ml). Las capas se separaron, se concentraron al vacío y se llevó a cabo una filtración de sílice con diclorometano como eluyente. El residuo concentrado así obtenido se recogió en diclorometano (50 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (3 veces 50 ml). El producto se obtuvo en forma de sólido después de la concentración de la capa orgánica. Rendimiento del producto: 4,5 g (>100 % causado por los restos de reactivo). La identidad del etonogestrel (RMN ¹H, TLC y HPLC) se confirmó mediante la comparación con una muestra de etonogestrel.

Ejemplo 9: preparación de desogestrel

5

Una solución de sodio (3,86 g, 168 mmol) y nitrato de cobre (0,8 mg, 4,3 μmol) en amoníaco (110 ml) se agitó durante 1 h a -36 °C. Se añadió una solución de esteroide **9** (10,8 g, 26,7 mmol) a la solución de amoníaco. Después de agitar durante 45 min a -36 °C, la reacción se inactivó mediante la adición de CH₃CN (4 ml). El amoníaco se evaporó hasta una temperatura interna de -14 °C. Se añadió una mezcla de THF (9,5 ml) y agua (0,5 ml) y la temperatura se dejó que aumentara adicionalmente hasta 0 °C. Cuando se evaporó todo el amoníaco, se añadió agua (75 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, 2,5 h a 30 °C, se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó hasta un pH 7 con una solución acuosa de ácido sulfúrico al 25 %. La mezcla de reacción se destiló libre de disolventes al vacío. Después de dos etapas de coevaporación con acetona, el material sólido se aisló mediante filtración, se lavó y se secó a 30 °C al vacío. El producto se obtuvo con un rendimiento cuantitativo. La identidad del desogestrel (RMN ¹H, TLC, HPLC) se confirmó mediante la comparación con una muestra de desogestrel.

10

15

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la fabricación de etonogestrel a partir del derivado de esteroide de 20-in-11-metileno-3-ditioacetal de Fórmula IX general

5



en donde R_1 y R_2 son iguales y se seleccionan de H y alquilo (C1-4); o R_1 y R_2 , junto con los átomos de azufre a los que están unidos, forman un 1,3-ditioalano o 1,3-ditiano, estando dichos ditioalano o ditiano opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo (C1-4), y en donde el etonogestrel se obtiene mediante la desprotección del 3-ditioacetal usando ácido periódico, nitrato de talio o ácido 2-yodoxibenzoico estabilizado (SIBX) y β -ciclodextrina (β -CD).

10

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el 3-ditioacetal se convierte en un carbonilo usando ácido 2-yodoxibenzoico estabilizado (SIBX) y β -ciclodextrina (β -CD).

15

3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde se obtiene desogestrel a partir del derivado de esteroide de 20-in-11-metileno-3-ditioacetal de fórmula general IX mediante la desprotección del 3-ditioacetal, seguida de la reducción del grupo carbonilo resultante.

20

4. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 y R_2 , junto con los átomos de azufre a los que están unidos, forman un 1,3-ditioalano y el 3-ditioacetal se desprotege usando ácido periódico.

25

5. Proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R_1 y R_2 , junto con los átomos de azufre a los que están unidos, forman un 1,3-ditioalano y el 3-ditioacetal se desprotege usando ácido periódico.