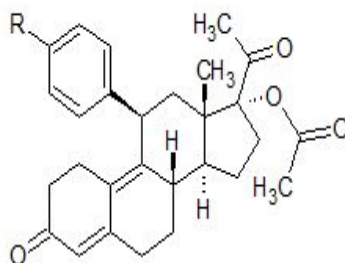


DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



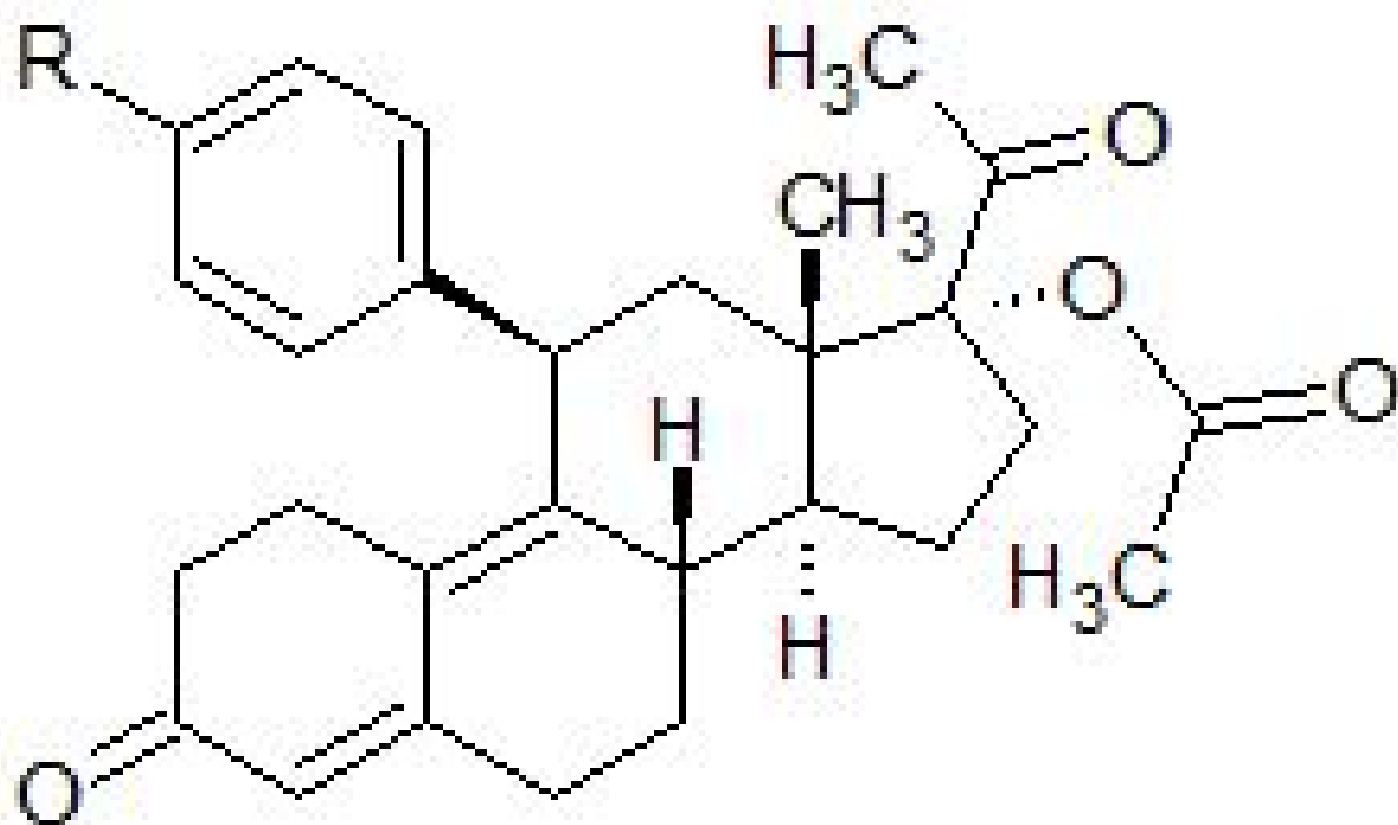
(I)

1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
PROCESO INDUSTRIAL PARA LA SÍNTESIS DE ACETATO DE ULIPRISTAL Y SU ANÁLOGO 4-ACETILO			
2	Datos del Solicitante		
Nombre:	RICHTER GEDEON NYRT	Dirección Electrónica:	Patentes.Bogota@bakermckenzie.com
Dirección:	Gyömrői út 19- 21. H-1103 Budapest (HU)	Domicilio/País de constitución:	HUNGRIA - BUDAPEST - BUDAPEST
Identificación:			
☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT	

Número: 819768-			
3	Solicitantes		
Apellidos - Nombres o Razón Social		Tipo	Identificación
1.	RICHTER GEDEON NYRT	EE	819768
4	Datos del Inventor		
Nombre:		Sándor MAHÓ	Dirección Electrónica: Patentes.Bogota@bakermckenzie.com
Dirección:		Rím u. 20. H-1183 Budapest	Domicilio/País de constitución: HUNGRIA - BUDAPEST - BUDAPEST
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ NIT ☒ No Aplica Número: -			
5	Inventor(es)		
Apellidos - Nombres		Domicilio	
1.	MAHÓ Sándor	HUNGRIA	
2.	SÁNTA Csaba	HUNGRIA	
3.	CSÖRGEI János	HUNGRIA	
4.	HORVÁTH János	HUNGRIA	
5.	ARANYI Antal	HUNGRIA	
6.	BÉNI Zoltán	HUNGRIA	
6	Datos Inventor(es)		

	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	HUNGRIA	BUDAPEST	BUDAPEST	Rím u. 20. H-1183 Budapest
2.	HUNGRIA	BUDAPEST	BUDAPEST	Szentmihályi út 25-27. H-1144 Budapest
3.	HUNGRIA	BUDAPEST	BUDAPEST	Párnás u. 5/A H-1213 Budapest
4.	HUNGRIA	BUDAPEST	BUDAPEST	Ecseri út 6. H-1098 Budapest
5.	HUNGRIA	PEST	ERD	Törökbálinti u. 13/A H-2030 Érd
6.	HUNGRIA	PEST	MAGLOD	Bercsényi utca 20. H-2234 Maglód
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		ALVARO JOSE CORREA ORDOÑEZ	Dirección Electrónica:	Patentes.Bogota@bakermckenzie.com
Dirección:		Av. 82 # 10-62, P. 5	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación:				
☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT				
Número:		79143366-		
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				

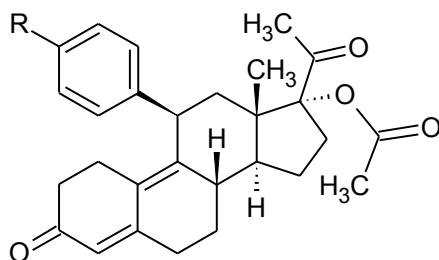
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/IB2014/064979	Fecha Solicitud:	01/10/2014
Número Publicacion:		WO/2015/049637	Fecha Publicacion:	09/04/2015
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen HUNGRIA	Codigo del país HU	(31) No. Solicitud P1300566	(32) Fecha 01/10/2013
10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		10	Pago Reivindicaciones:	Si
11	Reducción de tasas.			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
12	Documentos Anexos			
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☐ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☒ Artes finales 12 x 12 cm ☒ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☒ Otros Anexos				



(I)

REIVINDICACIONES

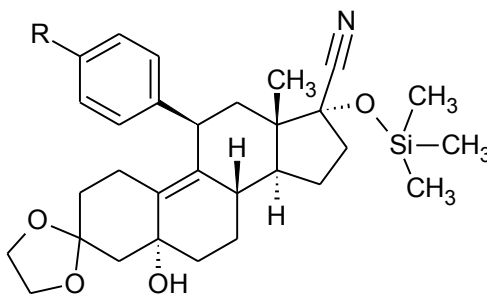
1. Un proceso para la síntesis del compuesto de fórmula (I)



(I)

(donde el significado de R es grupo dimetilamino o acetilo) CARACTERIZADO PORQUE

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

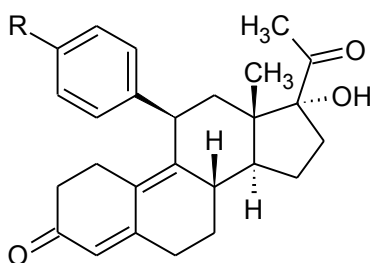


(II)

se hace reaccionar con 2-15 equivalentes molares de metil-litio en presencia de tetraalquiletilendiamina en solvente de tipo acetal éter o formaldehído o en una mezcla de los mismos a una temperatura entre $-78 - (-20)^{\circ}\text{C}$, luego la imina

protegida obtenida como intermediario se hace reaccionar con un ácido mineral u orgánico fuerte a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del solvente orgánico usado, luego

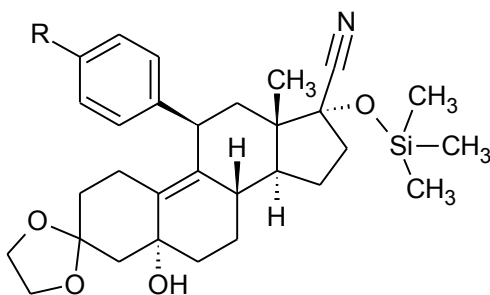
– el grupo hidroxilo en la posición 17 del compuesto de fórmula (IV) obtenido (donde el significado de R es como se describe para la fórmula (I))



(IV)

se acetila con anhídrido acético en un solvente halogenado, preferentemente diclorometano, en presencia de ácido perclórico 70% a una temperatura entre -78 – 0°C, luego el compuesto de fórmula (I) obtenido (donde el significado de R es grupo dimetilamino o acetilo) en este caso se recrystaliza desde metanol o etanol; o

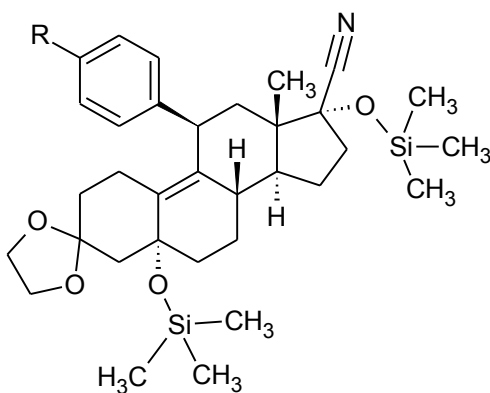
b) – el grupo hidroxilo en la posición 5 del compuesto de fórmula (II) (donde el significado de R es grupo dimetilamino o 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo)



(II)

se silila con clorometilsilano en presencia de imidazol en un solvente halogenado, tetrahidrofurano o tolueno, preferentemente en diclorometano a temperatura ambiente; luego

– el compuesto obtenido de fórmula (III) (donde el significado de R es como se describe para la fórmula (II))

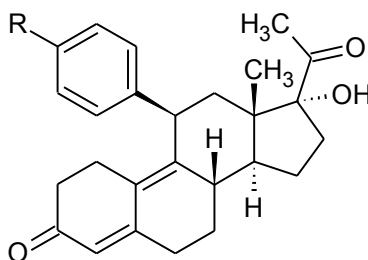


(III)

se hace reaccionar con 2-15 equivalentes molares de metil-litio en presencia de tetraalquiletilendiamina en un solvente de tipo acetal éter o formaldehído o en una mezcla de los mismos a una temperatura entre $-78 - (-20)^{\circ}\text{C}$, luego la imina protegida obtenida como intermediario se hace reaccionar con un ácido mineral u orgánico fuerte a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición

del solvente orgánico usado, luego

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



(IV)

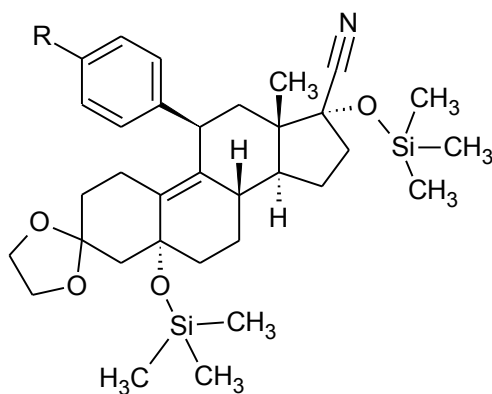
se acetila con anhídrido acético en un solvente halogenado, preferentemente diclorometano, en presencia de ácido perclórico 70% a una temperatura entre $-78 - 0^{\circ}\text{C}$, luego el compuesto de fórmula (I) obtenido (donde el significado de R es grupo dimetilamino o acetilo) en este caso se recrystaliza desde metanol o etanol.

2. El proceso a) o b) de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE se usa un exceso de 5-15 equivalentes molares de metil-litio en el paso 1 del proceso a) o el paso 2 del proceso b).
3. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, CARACTERIZADO PORQUE se usa tetrametiletilendiamina como la tetraalquiletilendiamina en el paso 1 del proceso a) o el paso 2 del proceso b).
4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, CARACTERIZADO PORQUE la relación de tetraalquiletilendiamina/metil-litio es 0,5:1 – 5:1 en el paso 1 del proceso a) o el paso 2 del proceso b).

5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, CARACTERIZADO PORQUE se usa éter dietílico, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, éter metílico tert-butílico, éter diisopropílico, dietoximetano, dimetoximetano, preferentemente tetrahidrofurano, dimetoxi- y dietoximetano como solvente en el paso 1 del proceso a) o el paso 2 del proceso b).
6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, CARACTERIZADO PORQUE se mantiene la temperatura de la reacción en el paso 1 del proceso a) o el paso 2 del proceso b) entre $-50 - (-30)^{\circ}\text{C}$.
7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, CARACTERIZADO PORQUE se hace reaccionar el intermediario imina protegido obtenido en el paso 1 del proceso a) o el paso 2 del proceso b) con un ácido mineral u orgánico fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, sulfato ácido de potasio, sulfato ácido de sodio, ácido p-toluensulfónico, ácido perclórico, preferentemente ácido sulfúrico.
8. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, CARACTERIZADO PORQUE se lleva a cabo la transformación del intermediario imina protegido obtenido en el paso 1 del proceso a) o el paso 2 del proceso b) en un solvente miscible con agua, por ejemplo alcohol o éter miscible con agua, preferentemente metanol, etanol o tetrahidrofurano.

9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, CARACTERIZADO PORQUE se lleva a cabo la transformación del intermediario imina protegido obtenido en el paso 1 del proceso a) o el paso 2 del proceso b) a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del solvente orgánico usado, preferentemente entre 20-50°C.

10. El compuesto de fórmula (III), CARACTERIZADO PORQUE el significado de R es grupo 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo.



(III)



(51) International Patent Classification:

C07J 7/00 (2006.01)

C07J 51/00 (2006.01)

C07J 41/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2014/064979

(22) International Filing Date:

1 October 2014 (01.10.2014)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

P1300566

1 October 2013 (01.10.2013)

HU

(71) Applicant: RICHTER GEDEON NYRT. [HU/HU]; Gyömrői út 19-21., H-1103 Budapest (HU).

(72) Inventors: MAHÓ, Sándor; Rím u. 20., H-1183 Budapest (HU). SÁNTA, Csaba; Szentmihályi út 25-27., H-1144 Budapest (HU). CSÖRGEI, János; Párnás u. 5/A, H-1213 Budapest (HU). HORVÁTH, János; Ecséri út 6., H-1098 Budapest (HU). ARANYI, Antal; Törökbálinti u. 13/A, H-2030 Érd (HU). BÉNI, Zoltán; Bercsényi utca 20., H-2234 Maglód (HU).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,

BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

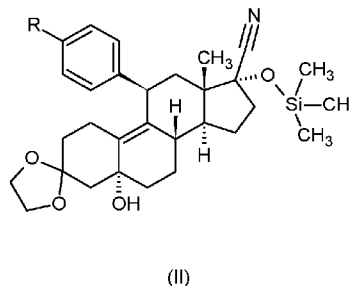
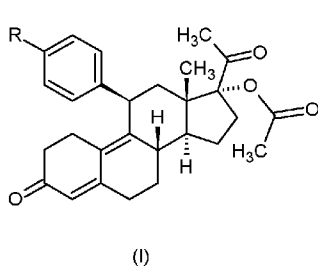
Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: INDUSTRIAL PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF ULIPRISTAL ACETATE AND ITS 4'-ACETYL ANALOGUE



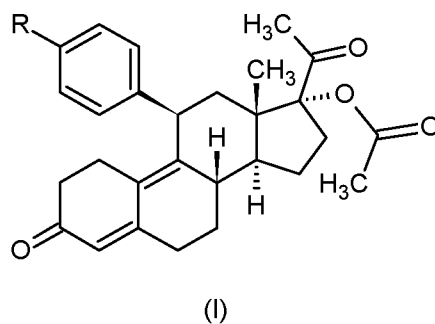
(57) Abstract: The present invention relates to a new process for the synthesis of compounds of formula (I) (wherein the meaning of R is dimethylamino or acetyl group) using the compound of formula (II) (wherein the meaning of R is dimethylamino or 2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl group) as starting material, as well as to the intermediate of the process.

INDUSTRIAL PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF ULIPRISTAL ACETATE
AND ITS 4'-ACETYL ANALOGUE

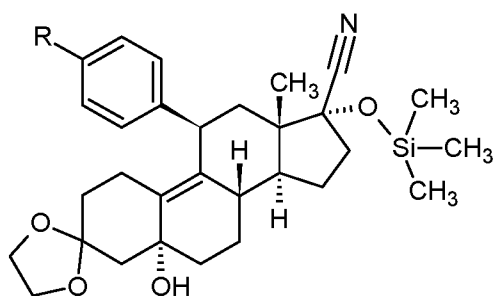
The steroid compounds obtained according to the process of the present invention are progesterone derivatives.

Progesterone plays an important role in preparing the body for conception and maintaining pregnancy, besides it has effects on a number of tissues of the reproductive system. Selective progesterone receptor modulators can have both agonistic and antagonistic action via binding to progesterone receptor. They have different use within gynaecology. Antiprogestins, i.e. any substance that blocks the action of progesterone, can play a role in the pharmacological regulation of fertility and treatment of different diseases or pathological conditions, such as breast cancer and endometriosis. Antiprogestins were first used for contraception and emergency contraception, and besides of these for the treatment of other gynaecological diseases (for example uterine myoma).

The present invention relates to a new process for the synthesis of progesterone derivatives of formula (I) (wherein the meaning of R is dimethylamino or acetyl group)



starting from the compound of formula (II) (wherein the meaning of R is dimethylamino or 2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl group).



(II)

The compound of formula (I) (wherein the meaning of R is dimetilamino group) is a drug substance having sterane skeleton known as CDB-2914 ulipristal acetate. Ulipristal acetate is a selective progesterone receptor modulator (SPRM), it plays a role in governing those biological processes which are involved in the change of the progesterone level of the body.

Different processes have been elaborated for the synthesis of the compound of formula (I) (wherein the meaning of R is dimetilamino group), CDB-2914 (ulipristal acetate). The first synthesis was described in the US patent No 4,954,490, in which the starting material was 3-methoxy-19-norpregna-1,3,5(10),17(20)-tetraene. The 17(20) double bond was oxidized with osmium tetroxide to yield 17 α ,20 α -diol, then the latter was transformed into 3-methoxy-19-norpregna-2,5(10)-dien-17 α ,20 α -diol by Birch reduction. Thereafter the 4,9-diene structure was formed with pyridinium tribromide to furnish 17 α ,20 α -dihydroxy-19-norpregna-4,9-dien-3-one, which was oxidized with dimethyl sulfoxide in the presence of oxalyl chloride to yield 17 α -hydroxy-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dione. Then 3,3,20,20-bis(ethylenedioxy)-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-17 α -ol was formed with ketalization, which was epoxidated with m-chloroperbenzoic acid to furnish 5 α ,10 α -epoxy-3,3,20,20-bis(ethylenedioxy)-19-norpregn-9(11)-en-17 α -ol. Thereafter 3,3,20,20-bis(ethylenedioxy)-5 α ,17 α -dihydroxy-11 β -[4-(N,N-dimethylamino)-phenyl]-19-norpregn-9-en was obtained in a Grignard reaction with 4-(N,N-dimethylaminophenyl)magnesium bromide using CuCl as catalyst, which was acylated with a mixture of acetic anhydride and phosphoric acid to yield the compound of formula (I). The overall yield of this 10-step synthesis is 0.62%, therefore it is not suitable for an industrial scale synthesis of the drug substance.

The first industrial scale synthesis was described in the patent application No WO96/30390. The starting material of the synthesis is 17 α -hydroxy-17 β -cyanohydrine prepared from 3,3-ethylenedioxy-norandrosta-5(10),9(11)-dien-17-one, which was converted into 17 β -cyano-3,3-ethylenedioxy-17 α -(chloromethyl-dimethylsilyl)-estra-5(10),9(11)-diene with dimethyl (chloromethyl) chlorosilane in the presence of 4-(N,N-dimethylamino)pyridine. The obtained compound was transformed into a mixture of 17-hydroxy-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dione and 5(10),9(11)-diene by intramolecular addition in the presence of lithium di-tert-butylbiphenyl followed by treatment with hydrochloric acid. This crude mixture was reacted with ethylene glycol and trimethyl orthoformate using p-toluenesulfonic acid as catalyst to yield 3,3,20,20-bis(ethylenedioxy)-17-hydroxy-19-norpregna-5(10),9(11)-diene. Then the 5(10) double bond was epoxidated with 30% hydrogen peroxide in the presence of hexafluoroacetone and disodium-phosphate. Thereafter 3,3,20,20-bis(ethylenedioxy)-5 α ,17-dihydroxy-11 β -[4-(N,N-dimethylamino)-phenyl]-19-norpregn-9-en was obtained in a Grignard reaction with 4-(N,N-dimethylaminophenyl)magnesium bromide using CuCl as catalyst. The latter intermediate was hydrolyzed with acid and dehydrated to furnish 11 β -[4-(N,N-dimethylamino)-phenyl]-17-hydroxy-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dione, which was transformed into ulipristal acetate of formula (I) with trifluoroacetic anhydride in acetic acid in the presence of p-toluenesulfonic acid. The final product of formula (I) was obtained in eight steps starting from 3,3-ethylenedioxy-norandrosta-5(10),9(11)-dien-17-one.

The process published in Steroids 65 (2000), 395-400 is practically identical with the one described above.

The patent application No WO2009/001148 describes a modified process for the synthesis of the intermediates of ulipristal as compared to the previous ones. The starting material of the process was 3,3-[1,2-ethanediyl-bis-(oxy)]-estr-5(10),9(11)-dien-17-one, the 5(10) double bond of which was first epoxidated with hydrogen peroxide, then hydrogen cyanide, obtained from potassium cyanide and glacial acetic acid *in situ*, was added to the oxo group in position 17. The hydroxyl group in position 17 of the obtained cyanohydrine was silylated with trimethyl chlorosilane and the so formed product was reacted with 4-(N,N-dimethylaminophenyl)magnesium bromide in

the presence of CuCl (Teutsch reaction). The hydroxyl group in position 5 of the so formed 11β -[4-(N,N-dimethylamino)-phenyl]-3,3-[1,2-ethanediyl-bis-(oxy)]-5-hydroxy-17 α -[trimethyl-silyl-(oxy)]-5 α -estr-9-en-17 β -carbonitrile was silylated with trimethyl chlorosilane to yield 11β -[4-(N,N-dimethylamino)-phenyl]-3,3-[1,2-ethanediyl-bis-(oxy)]-5,17 α -bis[trimethyl-silyl-(oxy)]-5 α -estr-9-en-17 β -carbonitrile.

In the further part of the patent application No WO2009/001148 the intermediate obtained according to the method described above was used for the synthesis of telapriston (11β -[4-(N,N-dimethylamino)-phenyl]-17-hydroxy-21-methoxy-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dione), which is an analogue of ulipristal.

The starting material of the process described in the patent application No CN102516345 was also 3,3-[1,2-ethanediyl-bis-(oxy)]-estr-5(10),9(11)-dien-17-one. This keton was reacted with sodium cyanide in methanol in the presence of glacial acetic acid, then the hydroxyl group of the obtained cyanohydrine was protected in the presence of p-toluenesulfonic acid. In the next step the cyanide group was methylated with methyllithium or methyl Grignard reagent in an ether-type solvent, then the 3-oxo-17 β -acetyl derivative was obtained on treatment with strong acid. After protection of the oxo groups as ketals the double bond in position 5,10 was oxidized to epoxide, then the aromatic side-chain was introduced into position 11 with 4-(N,N-dimethylaminophenyl)magnesium bromide reagent. Both removal of the ketal-type protective groups and elimination of the hydroxyl group in position 5 were carried out in one step upon acidic treatment.

The key step of the synthesis route, the epoxidation reaction was carried out in relatively late phase of the process, in the fifth step. During the addition both 5 α ,10 α - and 5 β ,10 β derivatives were formed, which were used in the next Grignard reaction without separation. As the formation of the side-chain in position 17 was carried out in the third step the keto group of the side-chain had to be protected in order to avoid potential side-reactions, therefor the process had two more steps, the ketal formation and the deprotection, this way it was a seven-step reaction sequence. The reaction of the cyanohydrine steroid compound, protected as silyl ether, with methyllithium was an example in the patent application, this reaction was carried out at 0-10°C. According to our experiments several by-products were formed in the reaction at this relatively high

temperature, therefor this method is not suitable for the alkylation of the cyanohydrine protected as silyl ether.

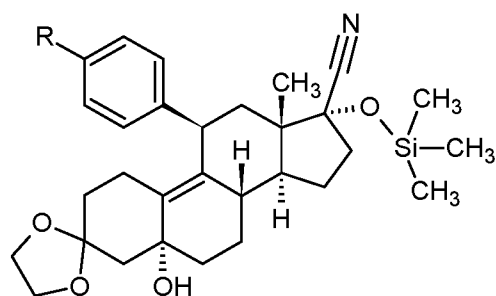
A further process for the synthesis of CDB-2914 was described in the patent application No WO2007/144674. The final product was obtained in eight steps starting from 3,3-ethylenedioxy-norandrosta-5(10),9(11)-dien-17-one. A further modification of the process is described in the Chinese patent application No CN102477060, wherein the order of the formation of side-chains in positions 11 and 17 was changed.

The acetyl derivative of formula (I) (wherein the meaning of R is acetyl) is a potential drug substance called REP-4510, the synthesis of which was first described in the patent application No WO01/74840. Similarly to the synthesis of the patent application No WO96/30390 the starting material was 3,3,20,20-bis(ethylenedioxy)-17-hydroxy-19-norpregna-5(10),9(11)-diene, which was epoxidated, then reacted with the Grignard reagent formed from the ketal of 4-bromo-acetophenon (Teutsch reaction) to furnish 3,20-bis-ethylenedioxy-5,17-dihydroxy-11 β -[4-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]-19-nor-5 α -pregn-9-ene, from which after removal of the protective groups in a sulfuric acid containing medium, and reaction with the mixed anhydride formed from acetic anhydride and trifluoroacetic anhydride the final product, the 17 acetoxy derivative was obtained.

Taking into consideration the above facts, there continues to be a need for elaboration of an industrial process for the synthesis of the final product of formula (I), which is more economical and more environment friendly than the known ones.

Surprisingly it was found that the following process fulfils the above requirements:

- a) – the compound of formula (II) (wherein the meaning of R is dimethylamino or 2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl group)



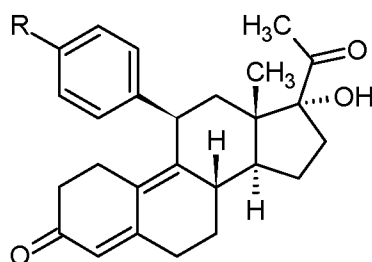
(II)

is reacted with 2-15 mol equivalent methyllithium in the presence of tetraalkyl ethylenediamine in ether or formaldehyde acetal type solvent or in the mixture thereof at a temperature between $-78 - (-20)^{\circ}\text{C}$, then the protected imine obtained as intermediate is reacted with a mineral or strong organic acid at a temperature between 0°C and the boiling point of the used organic solvent.

The excess of methyllithium is preferably 5-15 mol equivalent, the used tetraalkyl ethylenediamine is preferably tetramethyl ethylenediamine. The ratio of tetraalkyl ethylenediamine/methyllithium is preferably 0.5:1 – 5:1. The solvents preferably used are diethyl ether, tetrahydrofuran, methyltetrahydrofuran, methyl tert-butyl ether, diisopropyl ether, diethoxymethane, dimethoxymethane, more preferably tetrahydrofuran, dimethoxy- and diethoxymethane. The temperature of the reaction is preferably between $-50 - (-30)^{\circ}\text{C}$. In the reaction of the imine obtained as intermediate the applied mineral or strong organic acid can preferably be hydrochloric acid, sulfuric acid, potassium hydrogensulfate, sodium hydrogensulfate, p-toluenesulfonic acid or perchloric acid, more preferably sulfuric acid. The transformation of the imine is carried out in a solvent miscible with water, for example alcohol or ether miscible with water, preferably methanol, ethanol or tetrahydrofuran. The temperature of the reaction is preferably between $20 - 50^{\circ}\text{C}$, then

– the hydroxyl group in position 17 of the obtained compound of formula (IV) (wherein the meaning of R is as described for formula (I))

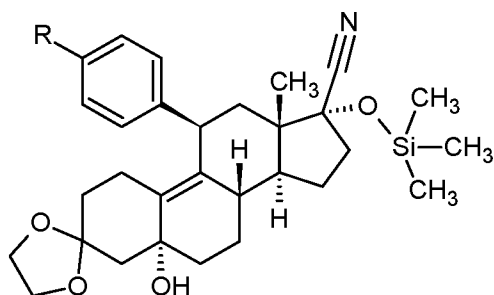
7



(IV)

is acetylated with acetic anhydride in a halogenated solvent, preferably dichloromethane, in the presence of 70% perchloric acid at a temperature between $-78 - 0^{\circ}\text{C}$, then the obtained compound of formula (I) (wherein the meaning of R is dimethylamino or acetyl group) in given case is recrystallized from methanol or ethanol; or

b) – the hydroxyl group in position 5 of the compound of formula (II) (wherein the meaning of R is dimethylamino or 2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl group)

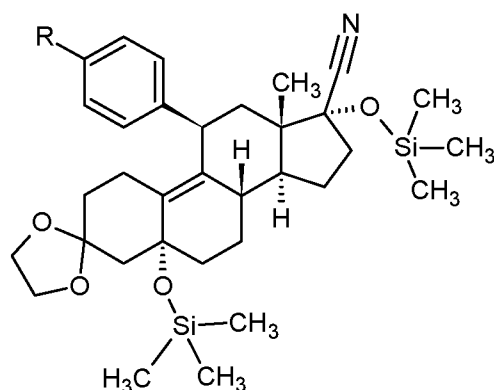


(II)

is silylated with chlorotrimethyl silane in the presence of imidazole in a halogenated solvent, tetrahydrofuran or toluene, preferably in dichloromethane at room temperature; then

– the obtained compound of formula (III) (wherein the meaning of R is as described for formula (II))

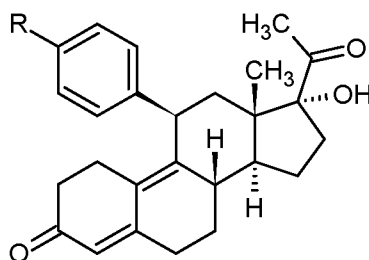
8



(III)

is reacted with 2-15 mol equivalent of methyllithium in the presence of tetraalkyl ethylenediamine in an ether or formaldehyde acetal type solvent or in the mixture thereof at a temperature between $-78 - (-20)^{\circ}\text{C}$, then the protected imine obtained as intermediate is reacted with a mineral or strong organic acid at a temperature between 0°C and the boiling point of the used organic solvent. The excess of methyllithium is preferably 5-15 mol equivalent, the used tetraalkyl ethylenediamine is preferably tetramethyl ethylenediamine. The ratio of tetraalkyl ethylenediamine/methyllithium is preferably 0.5:1 – 5:1. The solvents preferably used are diethyl ether, tetrahydrofuran, methyltetrahydrofuran, methyl tert-butyl ether, diisopropyl ether, diethoxymethane, dimethoxymethane, more preferably tetrahydrofuran, dimethoxy- and diethoxymethane. The temperature of the reaction is preferably between $-50 - (-30)^{\circ}\text{C}$. In the reaction of the imine obtained as intermediate the applied mineral or strong organic acid can preferably be hydrochloric acid, sulfuric acid, potassium hydrogensulfate, sodium hydrogensulfate, p-toluenesulfonic acid or perchloric acid, more preferably sulfuric acid. The transformation of the imine is carried out in a solvent miscible with water, for example alcohol or ether miscible with water, preferably methanol, ethanol or tetrahydrofuran. The temperature of the reaction is preferably between $20 - 50^{\circ}\text{C}$, then

– the hydroxyl group in position 17 of the obtained compound of formula (IV) (wherein the meaning of R is as described for formula (I))



(IV)

is acetylated with acetic anhydride in a halogenated solvent, preferably dichloromethane, in the presence of 70% perchloric acid at a temperature between $-78 - 0^{\circ}\text{C}$, then the obtained compound of formula (I) (wherein the meaning of R is dimethylamino or acetyl group) in given case is recrystallized from methanol or ethanol.

The starting material of formula (II) is obtained according to the process described in the patent application No WO2009/001148 starting from 3,3-[1,2-ethanediyl-bis-(oxy)]-estr-5(10),9(11)-dien-17-one.

Preferably first the diethoxymethane solution of methyllithium is added to the solution of the carbonitrile of formula (II) below -45°C , then the tetramethyl ethylenediamine is added. Then the reaction mixture is stirred at a temperature between $-45 - (-40)^{\circ}\text{C}$ for 3 hours. The reaction is quenched with the addition of water, while the temperature of the reaction mixture is allowed to rise to $+20^{\circ}\text{C}$. After stirring the phases were separated, the organic phase is concentrated at reduced pressure, and the residue is stirred with methanol and 1N sulfuric acid at 40°C . After basification the precipitated material is filtered off and recrystallized from a mixture of ethanol and water.

The hydroxyl group in position 17 of the obtained diketone of formula (IV) is acetylated with acetic anhydride in dichloromethane in the presence of 70% perchloric acid at a temperature between $-78 - 0^{\circ}\text{C}$, then the obtained final product of formula (I) is recrystallized from methanol.

In a further embodiment of the present invention the hydroxyl group in position 5 of the carbonitrile of formula (II) is preferably silylated with chloromethyl silane in the presence of imidazole in dichloromethane at room temperature, then the diethoxymethane solution of methyllithium is added to the solution of the obtained

carbonitrile of formula (III) below -40°C , then the tetramethyl ethylenediamine is added. Then the reaction mixture is stirred at a temperature between $-40 - (-35)^{\circ}\text{C}$ for 3 hours. The reaction is quenched with the addition of water, while the temperature of the reaction mixture is allowed to rise to $+20^{\circ}\text{C}$. After stirring the phases were separated, the organic phase is concentrated at reduced pressure, and the residue is stirred with methanol and 1N sulfuric acid at 40°C . After basification the precipitated material is filtered off and recrystallized from a mixture of ethanol and water.

The hydroxyl group in position 17 of the obtained diketone of formula (IV) is acetylated with acetic anhydride in dichloromethane in the presence of 70% perchloric acid at a temperature between $-78 - 0^{\circ}\text{C}$, then the obtained final product of formula (I) is recrystallized from methanol.

Advantages of the process of the invention:

- a) the use of tetraalkyl ethylenediamine is beneficial as the reaction can be carried out at lower temperature and side reactions can be eliminated;
- b) the formation of the keto group of the side-chain in position 17 is carried out in the last step of the reaction sequence, therefore the protection and deprotection steps are unnecessary;
- c) according to the process of this invention the final product of formula (I) is obtained in less steps, four or five steps, as compared to the previous processes starting from 3,3-[1,2-ethanediyl-bis-(oxy)]-estr-5(10),9(11)-dien-17-one.

EXAMPLES

Example 1

Synthesis of 11 β -[4-(N,N-dimethylamino)-phenyl]-17-hydroxy-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dione

8.0 g (14.5 mM) of 11 β -[4-(N,N-dimethylamino)-phenyl]-3,3-ethylenedioxy-5 α -hydroxy-17 α -[(trimethylsilyl)oxy]-5 α -estr-9-en-17 β -carbonitrile was dissolved in 130 ml of tetrahydrofuran and the solution was cooled to -50°C . First 60 ml (180 mM) of methyllithium 3.0 M solution in diethoxymethane, then 27 ml (180 mM) of tetramethyl

ethylenediamine were added dropwise at such a rate to keep the reaction temperature below -45°C . The reaction mixture was stirred at a temperature between $-45 - (-40)^{\circ}\text{C}$ for 3 hours, then 70 ml of water was added dropwise very carefully to the reaction mixture while the temperature was allowed to rise to $+20^{\circ}\text{C}$. After stirring for 5 min the phases were separated, the organic phase was washed with 20 ml of water, then it was concentrated at reduced pressure. 80 ml of methanol and 110 ml of 1N sulfuric acid solution were added to the residue and the homogeneous solution was stirred at 40°C for 3 hours. This acidic solution was poured into a solution of 5.8 g of sodium carbonate in 720 ml of water, then the precipitated material was filtered off and washed with water until neutral pH. The obtained 5.2 g of crude product was recrystallized from a mixture of ethanol and water to yield 4.4 g (70%) of the title compound.

Melting point: $188-190^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 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

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 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

Example 2

Synthesis of 11 β -[4-(N,N-dimethylamino)-phenyl]-17-hydroxy-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dione

25.0 g (40.1 mM) of 11 β -[4-(N,N-dimethylamino)-phenyl]-3,3-ethylenedioxy-5,17 α -bis[(trimethylsilyl)oxy]-5 α -estr-9-en-17 β -carbonitrile was dissolved in 500 ml of dimethoxymethane and the solution was cooled to -50°C . First 66.7 ml (200 mM) of methyl lithium 3.0 M solution in diethoxymethane, then 30 ml (200 mM) of tetramethyl ethylenediamine were added dropwise at such a rate to keep the reaction temperature below -40°C . The reaction mixture was stirred at a temperature between $-45 - (-35)^{\circ}\text{C}$ for 3 hours, then 210 ml of water was added dropwise very carefully to the reaction

mixture while the temperature was allowed to rise to +20°C. After stirring for 5 min the phases were separated, the organic phase was washed with 50 ml of water, then it was concentrated at reduced pressure. 220 ml of methanol and 300 ml of 1N sulfuric acid solution were added to the residue and the homogeneous solution was stirred at 40°C for 3 hours. This acidic solution was poured into a solution of 16 g of sodium carbonate in 2 l of water, then the precipitated material was filtered off and washed with water until neutral pH. The obtained 14.7 g of crude product was recrystallized from a mixture of ethanol and water to yield 12.3 g (70.7%) of the title compound.

Melting point: 188-190°C

¹H NMR (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 NMR (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

Example 3

Synthesis of 3,3-ethylenedioxy-11β-[4-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-phenyl]-5,17α-bis[(trimethylsilyl)oxy]-5α-estr-9-en-17β-carbonitrile

25.0 g (41.68 mM) of 3,3-ethylenedioxy-11β-[4-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-phenyl]-5-hydroxy-17α-[(trimethylsilyl)oxy]-5α-estr-9-en-17β-carbonitrile (Example 25 of WO2001/74840) was dissolved in 125 ml of dichloromethane, 5 g of imidazole and then 8.4 ml of chlorotrimethylsilane were added dropwise to the solution at 20°C. The reaction mixture was stirred at 20–25°C for 1 hour, then it was diluted with 70 ml of dichloromethane and 70 ml of water. After vigorous stirring for 10 min the phases were separated, the organic phase was washed with 2x50 ml of water, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was recrystallized from methanol to yield 22.2 g (80.0%) of the title compound.

Melting point: 134-135°C

¹H NMR (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) ppm

¹³C NMR (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

Example 4

Synthesis of 11β-(4-acetylphenyl)-17-hydroxy-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dione

10.0 g (15.0 mM) of 3,3-ethylenedioxy-11β-[4-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-phenyl]-5,17α-bis[(trimethylsilyl)oxy]-5α-estr-9-en-17β-carbonitrile was dissolved in 150 ml of dimethoxymethane and the solution was cooled to -50°C. First 50 ml (150 mM) of methyllithium 3.0 M solution in diethoxymethane, then 22.5 ml (150 mM) of tetramethyl ethylenediamine were added dropwise at such a rate to keep the reaction temperature below -45°C. The reaction mixture was stirred at a temperature between -45 – (-40)°C for 5 hours, then 70 ml of water was added dropwise very carefully to the reaction mixture while the temperature was allowed to rise to +20°C. After stirring for 5 min the phases were separated, the organic phase was washed with 20 ml of water, then it was concentrated at reduced pressure. 150 ml of tetrahydrofuran and 50 ml of 10% hydrochloric acid solution were added to the residue and the mixture was stirred for 1 hour, then 100 ml of dichloromethane was added and the mixture was cooled to 10°C. It was neutralized with 14 ml of 25% ammonia solution and after 5 min stirring the phases were separated. The organic phase was washed with water until neutral pH, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was recrystallized from a acetone to yield 5.13 g (79.0%) of the title compound.

¹H NMR (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 NMR (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

Example 5

Synthesis of 17-acetoxy-11β-[(4-(N,N-dimethylamino)-phenyl]-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dione

12.0 g (27.7 mM) of 11β-[4-(N,N-dimethylamino)-phenyl]-17-hydroxy-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dione was dissolved in 72 ml of dichloromethane and 38 ml (402 mM) of acetic anhydride was added. The reaction mixture was cooled to -25 – (-20)°C and 5.2 ml (60.6 mM) of 70% perchloric acid was added dropwise over a period of 15-20 min. The reaction mixture was stirred at a temperature between -25 – (-20)°C for 30 min, then it was poured into a cooled (0 – (-5)°C) mixture of 64 ml of 25% aqueous ammonia and 100 ml of water. The obtained mixture was diluted with 70 ml of dichloromethane and stirred at 20-25°C for 30 min. The phases were separated, the organic phase was washed with 2x50 ml of water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuum. The residue was recrystallized from methanol to yield 11.2 g (85%) of title compound.

Melting point: 184-186°C

¹H NMR (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 NMR (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

Example 6**Synthesis of 17-acetoxy-11 β -(4-acetyl-phenyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dione**

5.0 g (11.6 mM) of 11 β -(4-acetylphenyl)-17-hydroxy-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dione was dissolved in 50 ml of dichloromethane and 17 ml (180 mM) of acetic anhydride was added. The reaction mixture was cooled to -25 – (-20)°C and 2.3 ml (38.2 mM) of 70% perchloric acid was added dropwise over a period of 15-20 min. The reaction mixture was stirred at a temperature between -25 – (-20)°C for 30 min, then it was poured into a cooled (0 – (-5)°C) mixture of 30 ml of 25% aqueous ammonia and 50 ml of water. The obtained mixture was diluted with 50 ml of dichloromethane and stirred at 20-25°C for 30 min. The phases were separated, the organic phase was washed with 2x50 ml of water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuum. The residue was recrystallized from methanol to yield 4.56 g (83%) of title compound.

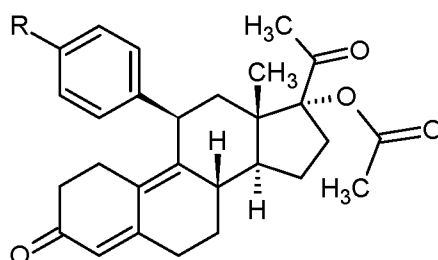
Melting point: 249-252°C

¹H NMR (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 NMR (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

CLAIMS

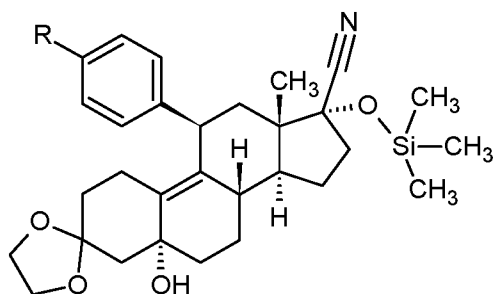
1. Process for the synthesis of compound of formula (I)



(I)

(wherein the meaning of R is dimetilamino or acetyl group) **characterized by**

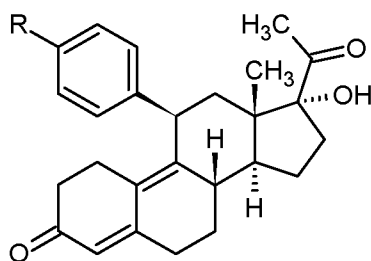
- a) – the compound of formula (II) (wherein the meaning of R is dimethylamino or 2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl group)



(II)

is reacted with 2-15 mol equivalent methylolithium in the presence of tetraalkyl ethylenediamine in ether or formaldehyde acetal type solvent or in the mixture thereof at a temperature between $-78 - (-20)^{\circ}\text{C}$, then the protected imine obtained as intermediate is reacted with a mineral or strong organic acid at a temperature between 0°C and the boiling point of the used organic solvent, then

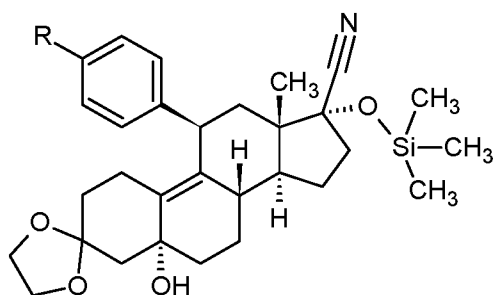
– the hydroxyl group in position 17 of the obtained compound of formula (IV) (wherein the meaning of R is as described for formula (I))



(IV)

is acetylated with acetic anhydride in a halogenated solvent, preferably dichloromethane, in the presence of 70% perchloric acid at a temperature between $-78 - 0^{\circ}\text{C}$, then the obtained compound of formula (I) (wherein the meaning of R is dimethylamino or acetyl group) in given case is recrystallized from methanol or ethanol; or

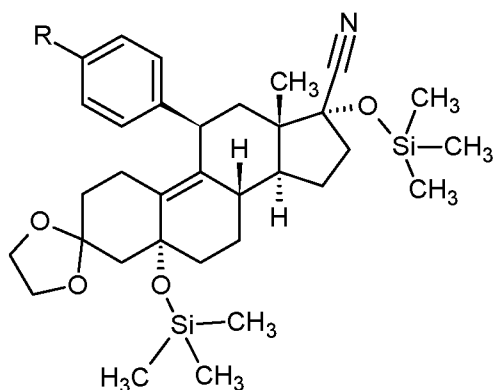
b) – the hydroxyl group in position 5 of the compound of formula (II) (wherein the meaning of R is dimethylamino or 2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl group)



(II)

is silylated with chloromethyl silane in the presence of imidazole in a halogenated solvent, tetrahydrofuran or toluene, preferably in dichloromethane at room temperature; then

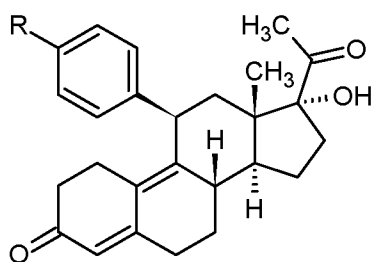
– the obtained compound of formula (III) (wherein the meaning of R is as described for formula (II))



(III)

is reacted with 2-15 mol equivalent of methyllithium in the presence of tetraalkyl ethylenediamine in an ether or formaldehyde acetal type solvent or in the mixture thereof at a temperature between $-78 - (-20)^{\circ}\text{C}$, then the protected imine obtained as intermediate is reacted with a mineral or strong organic acid at a temperature between 0°C and the boiling point of the used organic solvent, then

– the hydroxyl group in position 17 of the obtained compound of formula (IV) (wherein the meaning of R is as described for formula (I))



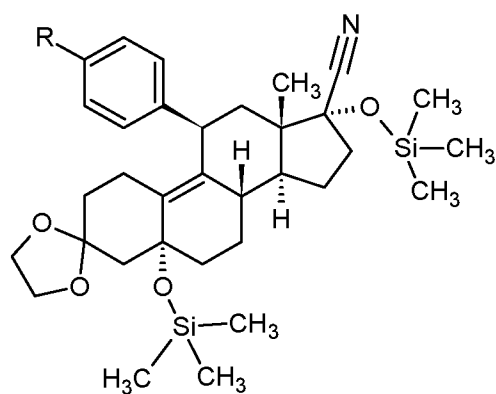
(IV)

is acetylated with acetic anhydride in a halogenated solvent, preferably dichloromethane, in the presence of 70% perchloric acid at a temperature between $-78 - 0^{\circ}\text{C}$, then the obtained compound of formula (I) (wherein the

meaning of R is dimethylamino or acetyl group) in given case is recrystallized from methanol or ethanol.

2. The process a) or b) according to claim 1, **characterized by** using an excess of 5-15 mol equivalent of methyllithium in step 1 of process a) or step 2 of process b).
3. The process according to any one of claims 1-2, **characterized by** using tetramethyl ethylenediamine as tetraalkyl ethylenediamine in step 1 of process a) or step 2 of process b).
4. The process according to any one of claims 1-3, **characterized by** that the ratio of tetraalkyl ethylenediamine/methyllithium is 0.5:1 – 5:1 in step 1 of process a) or step 2 of process b).
5. The process according to any one of claims 1-4, **characterized by** using diethyl ether, tetrahydrofuran, methyltetrahydrofuran, methyl tert-butyl ether, diisopropyl ether, diethoxymethane, dimethoxymethane, preferably tetrahydrofuran, dimethoxy- and diethoxymethane as solvent in step 1 of process a) or step 2 of process b).
6. The process according to any one of claims 1-5, **characterized by** keeping the temperature of the reaction in step 1 of process a) or step 2 of process b) between –50 – (–30)°C.
7. The process according to any one of claims 1-6, **characterized by** reacting the protected imine intermediate obtained in step 1 of process a) or step 2 of process b) with mineral or strong organic acid, for example hydrochloric acid, sulfuric acid, potassium hydrogensulfate, sodium hydrogensulfate, p-toluenesulfonic acid, perchloric acid, preferably sulfuric acid.
8. The process according to any one of claims 1-7, **characterized by** carrying out the transformation of the protected imine intermediate obtained in step 1 of process a) or step 2 of process b) in a solvent miscible with water, for example alcohol or ether miscible with water, preferably methanol, ethanol or tetrahydrofuran.

9. The process according to any one of claims 1-8, **characterized by** carrying out the transformation of the protected imine intermediate obtained in step 1 of process a) or step 2 of process b) at a temperature between 0°C and the boiling point of the used organic solvent, preferably between 20-50°C.
10. The compound of formula (III), wherein the meaning of R is 2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl group.



(III)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2014/064979

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07J7/00 C07J41/00 C07J51/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/063859 A1 (CHANGZHOU SIYAO PHARM CO LTD [CN]; UTOPHARM SHANGHAI CO LTD [CN]; LUO) 10 May 2013 (2013-05-10) examples 3, 8, 16-21	1-10
A,P	-& EP 2 774 933 A1 (UTOPHARM SHANGHAI CO LTD [CN]; CHANGZHOU NO 4 PHARMACEUTICAL FACTORY C) 10 September 2014 (2014-09-10) examples 3, 8, 16-21	1-10
A	----- WO 99/45022 A1 (RES TRIANGLE INST [US]) 10 September 1999 (1999-09-10) figures 2,4	1-10
A	----- WO 01/74840 A2 (US GOV HEALTH & HUMAN SERV [US]; KIM HYUN K [US]; BLYE RICHARD P [US];) 11 October 2001 (2001-10-11) figure 7	1-10
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 December 2014

Date of mailing of the international search report

13/01/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, Peter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2014/064979

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SCHWEDE W ET AL: "Synthesis and Biological Activity of 11,19-Bridged Progestins", STEROIDS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 63, no. 3, 1 March 1998 (1998-03-01), pages 166-177, XP004117479, ISSN: 0039-128X, DOI: 10.1016/S0039-128X(97)00161-X page 170	1-10
X,P	----- CHENG XU ET AL: "A new and efficient method for the synthesis of Ulipristal acetate", STEROIDS, vol. 84, 29 March 2014 (2014-03-29), pages 78-83, XP028652756, ISSN: 0039-128X, DOI: 10.1016/J.STEROIDS.2014.03.009 page 79; compounds 5,10	1-10
X,P	----- DATABASE WPI Week 201430 Thomson Scientific, London, GB; AN 2014-H26786 XP002733733, -& CN 103 601 785 A (UNIV SICHUAN) 26 February 2014 (2014-02-26) abstract; examples 5,6 -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2014/064979

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013063859	A1	10-05-2013	
		AU 2012331996 A1	15-05-2014
		CA 2851399 A1	10-05-2013
		CN 102516345 A	27-06-2012
		EP 2774933 A1	10-09-2014
		US 2014296510 A1	02-10-2014
		WO 2013063859 A1	10-05-2013

EP 2774933	A1	10-09-2014	
		AU 2012331996 A1	15-05-2014
		CA 2851399 A1	10-05-2013
		CN 102516345 A	27-06-2012
		EP 2774933 A1	10-09-2014
		US 2014296510 A1	02-10-2014
		WO 2013063859 A1	10-05-2013

WO 9945022	A1	10-09-1999	
		AU 767660 B2	20-11-2003
		AU 2871599 A	20-09-1999
		BR 9908598 A	02-10-2001
		CA 2322862 A1	10-09-1999
		CN 1298409 A	06-06-2001
		EP 1060186 A1	20-12-2000
		EP 2039701 A2	25-03-2009
		ES 2488095 T3	26-08-2014
		JP 4563578 B2	13-10-2010
		JP 5394950 B2	22-01-2014
		JP 5419750 B2	19-02-2014
		JP 2002505334 A	19-02-2002
		JP 2010120972 A	03-06-2010
		JP 2010120973 A	03-06-2010
		JP 2013253106 A	19-12-2013
		MX PA00008738 A	21-05-2004
		US 6020328 A	01-02-2000
		WO 9945022 A1	10-09-1999

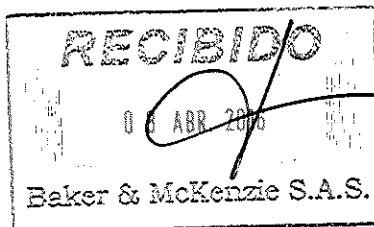
WO 0174840	A2	11-10-2001	
		AT 396197 T	15-06-2008
		AU 4584901 A	15-10-2001
		CA 2403756 A1	11-10-2001
		CY 1108281 T1	12-02-2014
		DK 1265911 T3	29-09-2008
		EP 1265911 A2	18-12-2002
		EP 2033965 A2	11-03-2009
		EP 2348030 A2	27-07-2011
		EP 2348031 A2	27-07-2011
		ES 2307604 T3	01-12-2008
		JP 5417562 B2	19-02-2014
		JP 2003529604 A	07-10-2003
		JP 2012051935 A	15-03-2012
		PT 1265911 E	09-10-2008
		WO 0174840 A2	11-10-2001

CN 103601785	A	26-02-2014	NONE

.. 1974

ASSIGNMENT

MAHÓ, Sándor;
SÁNTA, Csaba;
CSÖRGEI, János;
HORVÁTH, János;
ARANYI, Antal;
BÉNI, Zoltán

CESION

MAHÓ, Sándor;
SÁNTA, Csaba;
CSÖRGEI, János;
HORVÁTH, János;
ARANYI, Antal;
BÉNI, Zoltán

by means of this document assign(s) to

por medio de la presente cedo (cedemos) a

RICHTER GEDEON NYRT**RICHTER GEDEON NYRT**

A company organized under the laws of
Hungary

Una compañía organizada bajo las leyes de
Hungría

Domiciled in

domiciliada en

Gyömrői út 19-21. H-1103 Budapest, Hungary.**Gyömrői út 19-21. H-1103 Budapest, Hungría.**

all my (our) rights, title and interest in and to my (our)
invention entitled and as fully set forth and described in:

todos mis (nuestros) derechos, título e interés sobre mi
(nuestra) invención titulada y tal como describe en:

**INDUSTRIAL PROCESS FOR THE SYNTHESIS
OF ULIPRISTAL ACETATE AND ITS 4'-ACETYL
ANALOGUE**

**PROCESO INDUSTRIAL PARA LA SÍNTESIS DE
INGREDIENTES ACTIVOS ESTEROIDES**

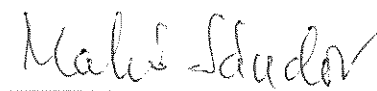
So far as the Republic of Colombia is concerned and any
other country in which the application is filed.

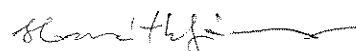
en lo que concierne a la República de Colombia y cualquier
otro país del mundo en donde se presente la solicitud.

Done and subscribed in **Budapest**Dado y firmado en **Budapest**

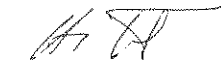
On the 17 day of March of 2016

A los 17 días del mes de marzo de 2016


Signature of the inventors


Signature of the inventors


Signature of the inventors


Signature of the inventors


Signature of the inventors


Signature of the inventors

Traducción Oficial

Richter Gedeon Nyrt.

PODER

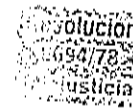
Traducción original en español e Inglés

Dado y firmado en Budapest
El 9 de Septiembre de 2009

Sello de Richter Gedeon Nyrt.

Firmado por Dr. CSUTORÁS László
Gerente Departamento de Propiedad
Intelectual

Firmado por TÓTHNÉ HAZLINSZKY Ágnes
Gerente de Área



Clemencia Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL
CAP
ENGLISH - FRENCH - SPANISH
FRANCAIS - ESPAGNOL

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

A los nueve días del mes de Septiembre de 2009, el suscrito Notario

DA FE

- 1.-
 - 1.) Dr. CSUTORÁS Lázlóné
 - 2.) TÓTHNÉ HANSLINSZKY Agnèsmayores de edad y domiciliadas en
 - 1) 2093 Budajeno, Szolo u. 25.
 - 2) 1196 Budapes, Jókai u. 76suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
 - 1) Gerente, Departamento de propiedad Intelectual
 - 2) Gerente de Áreade la persona jurídica Richter Gedeon Nyrt., con sede en H-1103 Budapest, Gyomroi út 19-21

está legalmente constituida, que tiene representación legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

4. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
5. que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Extracto de Registro Comercial emitido por el Ministerio de Justicia y Cumplimiento de la Ley el 25 de Agosto de 2009

Notario Público
Certificación Notarial Adjunta

Dr. Bókai Judit Közjegyző
Budapest; II ker. Kapás u. 31., V.em.43
Postacím: 1277 Budapest, Pf. 86
Tel. 201-5083, 212-4265, Fax 212-4275

MCZ EN ISO 9001:2001

EUROCERT

Licencia Inglesa No: 35.167/1991.IM.III
Archivo No. 111015/6440 – 6439/2009

Por la presente certifico que el documento adjunto aquí fue firmado por la Dra. Csutorás Lászlóné (nacida en Szigetvár el 24 de Enero de 1953; nombre de la madre: Gaál Erzsébet) identificada por su Pasaporte Húngaro No. BB1741234, residente en Hungría, H-2093 Budajenő, Szolo u. 25., y por

Ms. Tóthné Haszlinszky Agnes Katalin (nacida en Budapest el 18 de Septiembre de 1955; nombre de la madre: Dr. Tamásy Lente Vilma) identificada por su Tarjeta de Identidad No. 956848BA, residente en Hungría, 1196 Budapest, Jókai u. 76. _____

Además certifico que la Dra. Csutorás Lászlóné y Ms. Tóthné Haszlinszky Agnes Katalin tienen derecho a actuar como Gerente del Departamento de Propiedad Intelectual y Gerente de Área de Richter Gedeon Nyrt. de H-1103 Budapest, Gyömrői u. 19-21., Hungría, identificada por el Extracto de Registro Comercial del Tribunal Metropolitano como Tribunal de Registro, bajo el registro No. 01-10-040944. _____

Budapest, Septiembre 9 de 2009 (dos mil nueve)

Firmado Ilegible
Dr. Bókai Judit
Notario

Sello del Notario Dr. Bókai Judit Al frente (1), al dorso (2)

APOSTILLA
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: República de Hungría
2. Este documento público ha sido firmado por: dr.Bókai Judit
3. actuando en capacidad de Notario
4. tiene el sello de dr.Bókai Judit , Notario

CERTIFICADO

5. en Budapest
6. el 10 de Septiembre de 2009
7. por Cámara de Notarías de Ley Civil de Hungría
8. bajo el No. A01/2009/4506
9. Sello/Estampilla: Magyar Országos Közjegyzői Kamara
10. Firmado Ilegible

Dr. Gyimóthy Eszter

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

Richter Gedeon Nyrt.

located at

**Gyömrői út 19-21. H-1103 Budapest,
HUNGARY**

declares that it hereby grants to

**ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ and/or
RICARDO METKE MENDEZ and/or
JUAN PABLO CONCHA-DELGADO and/or
OLGA GEORGETTE OTERO**

of the firm Baker & McKenzie Colombia S.A. members of Baker & McKenzie, domiciled at Av. 82 No. 10-62, 6th floor, of Bogotá D.C., Colombia, full and sufficient power of attorney to pursue before the competent authorities the following matters:

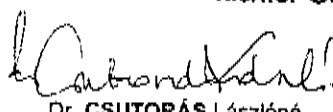
Trademark registrations and renewals; deposit and registration of commercial names and commercial ensigns; registration and renewal of domain names; obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits layout-designs and vegetal varieties; recordals of mergers, changes of name, assignments, changes of domicile and address; security interests; recordal of license of use agreements, liens and other acts that affect or limit the mentioned industrial property rights; filing and prosecution of all matters relating to domain names; filing and prosecution of oppositions, cancellation actions, annulment actions, annulment and reinstatement of right action, precautionary injunctions, infringement actions, and all administrative and judicial actions available for the prosecution of proceedings related to industrial property matters, unfair competition and protection of consumers,

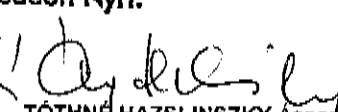
to which end it empowers them to file requests, petitions and lawsuits, appeals and objections, pay taxes, receive, including faculties to enter into settlement agreements, conciliations and transactions, abandon applications and renounce to intellectual property rights and, in general, to take all the actions before the competent authorities in order to duly protect our intellectual property. To the said mandatorics sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the Company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the intellectual property rights, and to do everything that may be required before administrative or judicial officers of any class to comply this power, giving them likewise faculty to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in Budapest

On the 9th day of September of 2009

Richter Gedeon Nyrt.


Dr. CSUTORÁS Lászlóné
Manager, Intellectual
Property Department


TÓTHNÉ HAZSLINSZKY Agnes
Area Manager

Signature of the person Issuing the Power

PODER

La abajo firmada,

Richter Gedeon Nyrt.

domiciliada en

**Gyömrői út 19-21. H-1103 Budapest,
HUNGARY**

declara por el presente que otorga a

**ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ y/o
RICARDO METKE MENDEZ y/o
JUAN PABLO CONCHA-DELGADO y/o
OLGA GEORGETTE OTERO**

de la firma Baker & McKenzie Colombia S.A. miembros de Baker & McKenzie, domiciliada en la Av. 82 No. 10-62 Piso 6 en Bogotá D.C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para adelantar ante las autoridades competentes los siguientes asuntos:

Registro y renovación de marcas; depósito y registro de nombres comerciales y enseñanzas comerciales; registro y renovación de nombres de dominio; obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; inscripción de fusiones, cambios de nombre, traspasos, cambios de domicilio y de dirección; inscripción de contratos de prenda, inscripción de licencias de uso, embargos y otros actos que afecten o limiten los mencionados derechos de propiedad industrial; presentación y tramitación de todos los asuntos relacionados con nombres de dominio; presentación y tramitación de oposiciones, acciones de cancelación, acciones de nulidad, acciones de nulidad y restablecimiento del derecho, medidas cautelares, acciones por infracción de derechos, y demás acciones judiciales, relacionadas con procesos de propiedad industrial, competencia desleal y protección del consumidor,

a cuyo efecto los faculta para presentar solicitudes, peticiones y demandas, interponer recursos, reclamos, pagar impuestos y tasas, recibir, transigir y desistir, incluyendo facultades para entrar en acuerdos amigables, conciliaciones y transacciones, abandonar solicitudes y renunciar a derechos de propiedad industrial, y en general, a dar ante las autoridades competentes todos los pasos necesarios para la debida protección de nuestra propiedad industrial. Asimismo se concede a los expresados mandatarios poder suficiente para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de los derechos de propiedad industrial se presenten y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden para el cumplimiento de este mandato, dándoles igualmente facultad para sustituir el presente poder y en caso necesario, revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en

A los días del mes de de 2009

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

On 9th day of September
this

2009, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That 1.) Dr. CSUTORÁS Lászlóné
2.) TÓTHNÉ HAZSLINSZKY Ágnes

of legal age and 1.) 2093 Budajenő, Szőlő u. 25.
domiciled in 2.) 1196 Budapest, Jókai u. 76.

set his hand on the foregoing
document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has
legal capacity to execute the instrument.
3. That the grantor has executed the foregoing document
as
1.) Manager, Intellectual Property Department
2.) Area Manager
of the corporate person
4. That the corporate person

Richter Gedeon Nyrt.

having its home office in H-1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.
is duly organized, has present legal existence and that the
purposes for which the power of attorney is granted are within the scope
of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that
his/her representation is legal.
6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following
authentic documents for such purpose exhibited to me and which I
mention specifically, giving their dates and their origin or source:

(Please indicate here the documents such as the articles of
incorporation, by laws or resolution from the Board of Directors
and their dates, on which the notary relied to grant the
certification)

Trade register Extract issued by the Ministry of Justice and Law
Enforcement on 25 August 2009

Notary Public

Notarial certification enclosed

CERTIFICACION NOTARIAL

A los días del mes de

de 20 ,el suscrito Notario

DA FE

1. Que

mayor y domiciliado
en

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el
otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter
de

de la persona jurídica
4. Que la persona
jurídica

con sede en
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que
el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los
que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta
y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes
documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que
menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su
origen o procedencia:

El Notario Público



Dr. Bókai Judit közjegyző

Budapest, II. ker. Kapás u. 31., V. em. 43.

Postacím: 1277 Budapest, Pf. 86.

Tel: 201-5083, 212-4265, Fax: 212-4275



English Licence No: 35.167/1991.IM.III.

File No.: 111015/ 6440 - 6439 /2009.

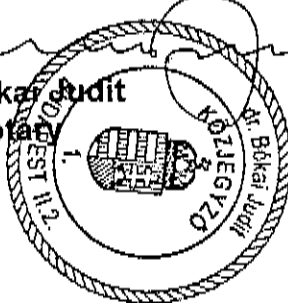
--- I hereby certify that the document attached hereto was signed by **Dr. Csutorás Lászlóné** (born Szigetvár, on 24th of January 1953., mother's name: Gaál Erzsébet), identified by her Hungarian Passport No. BB1741234, residing in Hungary, H-2093 Budajenő, Szőlő u. 25., and by

Ms. Tóthné Hazslinszky Ágnes Katalin (born: Budapest, on 18th of September 1955., mother's name: dr. Tamásy Lenke Vilma), identified by her Hungarian Identity Card No. 956848BA, residing in Hungary, 1196 Budapest, Jókai u. 76.

--- I further certify that **Dr. Csutorás Lászlóné and Ms. Tóthné Hazslinszky Ágnes Katalin** are entitled to act as Manager, Intellectual Property Department, and Area Manager of Richter Gedeon Nyrt. of H-1103 Budapest, Gyömrői u.19-21., Hungary, identified by the Trade Register Extract of the Metropolitan Court as Court of Registration under the registration No.01-10-040944.

--- Budapest, this 09th (ninth) day of September in the year of 2009 (two thousand and nine).

Dr. Bókai Judit
Notary



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Ország: **MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**
Country: **REPUBLIC OF HUNGARY**

Ezt a közokiratot
This public document

2. Írta alá: **dr. Bókai Judit**
Has been signed by:

3. Minőségében eljárva: **közjegyző / Notary**
Acting in the capacity of:

4. Az okirat pecsétjével
(bélyegzőlenyomatával) van ellátva: **dr. Bókai Judit közjegyző / Notary**
Bears the seal/ Stamp of:

Tanúsítja
Certified

5. Helység: **Budapest**
At:

6. Időpont: **2009. szeptember 10.**
(év) (hónap) (nap)
Date: (year) (month) (day)

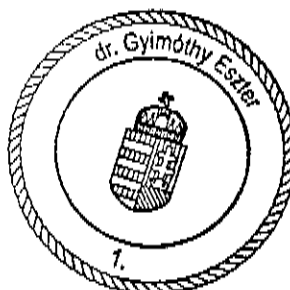
7. Kiállító: **Magyar Országos Közjegyzői Kamara**
By: **Hungarian Chamber of Civil Law Notaries**

8. Ügyszám: **A01/2009/4506**
No.:

9. Pecsét (bélyegzőlenyomat):
Seal/tamp:

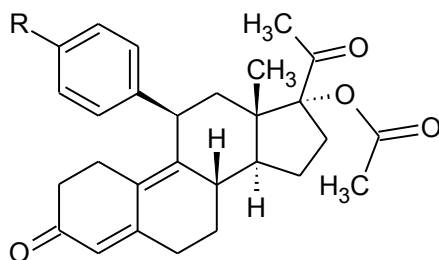
10. Aláírás:
Signature:

[Handwritten signature]



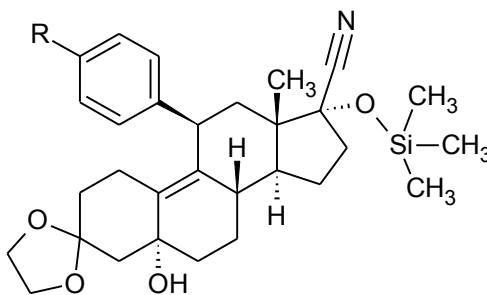
RESUMEN

Un nuevo proceso para la síntesis de compuestos de fórmula (I) (donde el significado de R es grupo dimetilamino o acetilo)



(I)

usando el compuesto de fórmula (II) (donde el significado de R es grupo dimetilamino o 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo) como material de partida, así como también con el intermediario del proceso.



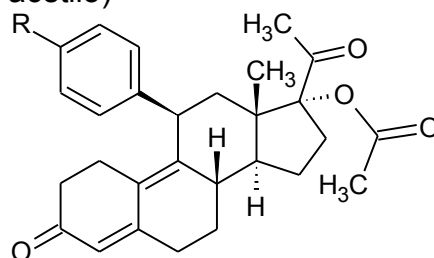
(II)

PROCESO INDUSTRIAL PARA LA SÍNTESIS DE ACETATO DE ULIPRISTAL Y SU ANÁLOGO 4'-ACETILO

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

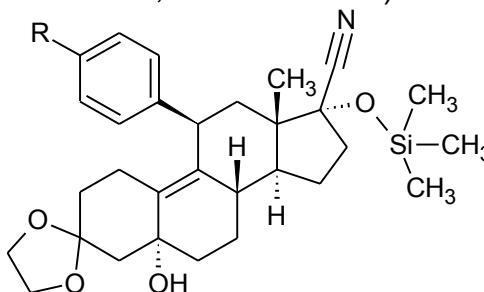
La progesterona cumple una importante función en la preparación del cuerpo para la concepción y el desarrollo del embarazo, además de tener efectos en diversos tejidos del sistema reproductivo. Los moduladores selectivos del receptor de progesterona pueden tener acción tanto agonista como antagonista al unirse al receptor de progesterona. Tienen diferentes usos en ginecología. Las antiprogestinas, por ejemplo cualquier sustancia que bloquee la acción de la progesterona, pueden cumplir una importante función en la regulación farmacológica de la fertilidad y el tratamiento de diferentes enfermedades o estados clínicos patológicos, como por ejemplo cáncer de mama y endometriosis. Las antiprogestinas se utilizaban en un principio para anticoncepción y anticoncepción de emergencia, y además para el tratamiento de otras enfermedades ginecológicas (por ejemplo mioma uterino).

La presente invención se relaciona con un nuevo proceso para la síntesis de derivados de progesterona de fórmula (I) (donde el significado de R es grupo dimetilamino o acetilo)



(I)

comenzando a partir del compuesto de fórmula (II) (donde el significado de R es grupo dimetilamino o 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo).



(II)

El compuesto de fórmula (I) (donde el significado de R es grupo dimetilamino) es un fármaco con esqueleto esterano conocido como CDB-2914 acetato de ulipristal. El acetato de ulipristal es un modulador selectivo del receptor de progesterona (SPRM), cumple una función en el control de aquellos procesos biológicos que están involucrados en el cambio del nivel de progesterona del cuerpo.

Se han elaborado diferentes procesos para la síntesis del compuesto de fórmula (I) (donde el significado de R es grupo dimetilamino), CDB-2914 (acetato de ulipristal). La primera síntesis se describió en la patente de los Estados Unidos Nro. 4.954.490, en donde el material de partida fue 3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10),17(20)-tetraeno. El doble enlace 17(20) se oxidó con tetróxido de osmio para dar 17 α ,20 α -diol, luego éste se transformó en 3-metoxi-19-norpregna-2,5(10)-dien-17 α ,20 α -diol por reducción de Birch. Luego se formó la estructura 4,9-dieno con tribromuro de piridinio para obtener 17 α ,20 α -dihidroxi-19-norpregna-4,9-dien-3-ona, que se oxidó con dimetilsulfóxido en presencia de cloruro de oxalilo para dar 17 α -hidroxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona. Luego se formó 3,3,20,20-bis(etilendioxi)-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-17 α -ol con cetalización, que se epoxidó con ácido

m-cloroperbenzoico para obtener $5\alpha,10\alpha$ -epoxi-3,3,20,20-bis(etilendioxi)-19-norpregn-9(11)-en- 17α -ol. Luego se obtuvo 3,3,20,20-bis(etilendioxi)- $5\alpha,17\alpha$ -dihidroxi- 11β -[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, que se acetiló con una mezcla de anhídrido acético y ácido fosfórico para dar el compuesto de fórmula (I). El rendimiento total de esta síntesis en 10 pasos es 0,62%, por lo tanto no es adecuada para una síntesis a escala industrial del fármaco.

La primera síntesis a escala industrial se describió en la solicitud de patente Nro. WO96/30390. El material de partida de la síntesis es 17α -hidroxi- 17β -cianohidrina preparada a partir de 3,3-etilendioxi-norandrost-5(10),9(11)-dien-17-ona, que se convirtió a 17β -ciano-3,3-etilendioxi- 17α -(clorometil-dimetilsilil)-estra-5(10),9(11)-dieno con dimetil(clorometil)clorosilano en 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 por adición intramolecular en presencia de di-tert-butilbifenil-litio seguido por tratamiento con ácido clorhídrico. Esta mezcla cruda se hizo reaccionar con etilenglicol y ortoformato de trimetilo usando ácido p-toluensulfónico como catalizador para dar 3,3,20,20-bis(etilendioxi)-17-hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno. Luego el enlace doble 5(10) se epoxidó con peróxido de hidrógeno 30% en presencia de hexafluoroacetona y fosfato de disodio. Luego se obtuvo 3,3,20,20-bis(etilendioxi)- $5\alpha,17$ -dihidroxi- 11β -[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. Este último intermediario se hidrolizó con ácido y se deshidrató para obtener

11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-17-hidroxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona, que se transformó en acetato de ulipristal de fórmula (I) con anhídrido trifluoroacético en ácido acético en presencia de ácido p-toluensulfónico. El producto final de fórmula (I) se obtuvo en ocho pasos comenzando a partir de 3,3-etilendioxi-norandrost-5(10),9(11)-dien-17-ona.

El proceso publicado en Steroids 65 (2000), 395-400 es prácticamente idéntico al descrito precedentemente.

La solicitud de patente Nro. WO2009/001148 describe un proceso modificado para la síntesis de los intermediarios de ulipristal en comparación con los previos. El material de partida del proceso fue 3,3-[1,2-etandiil-bis-(oxi)]-estr-5(10),9(11)-dien-17-ona, cuyo enlace doble 5(10) primero se epoxidó con peróxido de hidrógeno, luego cianuro de hidrógeno, obtenido a partir de cianuro de potasio y ácido acético glacial *in situ*, se agregó al grupo oxo en la posición 17. El grupo hidroxilo en la posición 17 de la cianohidrina obtenida se silió con trimetilclorosilano y el producto así formado se hizo reaccionar con bromuro de 4-(N,N-dimetilaminofenil)magnesio en presencia de CuCl (reacción de Teutsch). El grupo hidroxilo en la posición 5 del 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-3,3-[1,2-etandiil-bis-(oxi)]-5-hidroxi-17 α -[trimetil-silil-(oxi)]-5 α -estr-9-en-17 β -carbonitrilo así formado se silió con trimetilclorosilano para dar 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-3,3-[1,2-etandiil-bis-(oxi)]-5,17 α -bis[trimetil-silil-(oxi)]-5 α -estr-9-en-17 β -carbonitrilo.

En otra parte de la solicitud de patente Nro. WO2009/001148 el intermediario obtenido de acuerdo con el método descrito precedentemente se usó para la síntesis de telapristona (11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-17-hidroxi-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona), que es un análogo de ulipristal.

El material de partida del proceso descrito en la solicitud de patente Nro. CN102516345 también fue 3,3-[1,2-etandiil-bis-(oxi)]-estr-5(10),9(11)-dien-17-ona. Esta cetona se hizo reaccionar con cianuro de sodio en metanol en presencia de ácido acético glacial, luego el grupo hidroxilo de la cianohidrina obtenida se protegió en presencia de ácido p-toluensulfónico. En el siguiente paso el grupo cianuro se metiló con metil-litio o reactivo de Grignard de metilo en un solvente etéreo, luego el derivado de 3-oxo-17 β -acetilo se obtuvo por tratamiento con un ácido fuerte. Después de la protección de los grupos oxo como acetales el enlace doble en la posición 5.10 se oxidó a epóxido, luego la cadena lateral aromática se introdujo en la posición 11 con reactivo bromuro de 4-(N,N-dimetilaminofenil)magnesio. La separación de los grupos protectores de tipo acetal y la eliminación del grupo hidroxilo en la posición 5 se llevaron a cabo en un paso por tratamiento ácido.

El paso clave de la ruta de síntesis, la reacción de epoxidación se llevó a cabo en una instancia relativamente tardía del proceso, en el quinto paso. Durante la adición se formaron ambos derivados 5 α ,10 α y 5 β ,10 β , que se usaron en la siguiente reacción de Grignard sin separación. Como la formación de la cadena lateral en la posición 17 se llevó a cabo en el tercer paso, el grupo ceto de la cadena lateral tuvo que protegerse con el fin de evitar potenciales reacciones secundarias, por lo cual el proceso contó con dos pasos adicionales, la formación de acetal y la desprotección; de esta manera resultó en una secuencia de reacción en siete pasos. La reacción del compuesto esteroide cianohidrina, protegido como sililéter, con metil-litio, fue un ejemplo en la solicitud de patente; esta reacción se llevó a cabo a 0-10°C. De acuerdo con nuestros experimentos se formaron diversos subproductos en la reacción a

esta temperatura relativamente alta, por lo tanto este método no es adecuado para la alquilación de la cianohidrina protegida como sililéter.

Un proceso adicional para la síntesis de CDB-2914 se describió en la solicitud de patente Nro. WO2007/144674. El producto final se obtuvo en ocho pasos comenzando a partir de 3,3-etilendioxi-norandrosta-5(10),9(11)-dien-17-ona. Se describe una modificación adicional del proceso en la solicitud de patente china Nro. CN102477060, donde se cambió el orden de la formación de las cadenas laterales en las posiciones 11 y 17.

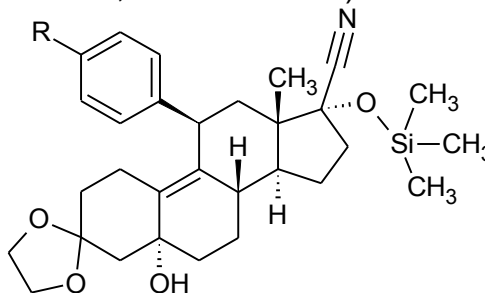
El derivado acetilo de fórmula (I) (donde el significado de R es acetilo) es un potencial fármaco llamado REP-4510, cuya síntesis se describió primero en la solicitud de patente Nro. WO01/74840. De manera similar a la síntesis de la solicitud de patente Nro. WO96/30390, el material de partida fue 3,3,20,20-bis(etilendioxi)-17-hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno, que se epoxidó, luego se hizo reaccionar con el reactivo de Grignard formado a partir del acetal de 4-bromo-acetofenona (reacción de Teutsch) para obtener 3,20-bis-etilendioxi-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, luego de la eliminación de los grupos protectores en un medio que contenía ácido sulfúrico, y la reacción con el anhídrido mixto formado a partir de anhídrido acético y anhídrido trifluoroacético, se obtuvo el producto final, el derivado 17 acetoxi.

Considerando los hechos presentados precedentemente, continúa existiendo la necesidad de una elaboración de un proceso industrial para la síntesis del producto final de fórmula (I) que sea más económica y más respetuoso del medio ambiente que los procesos conocidos.

De manera sorprendente se encontró que el siguiente proceso satisface

los requisitos precedentes:

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



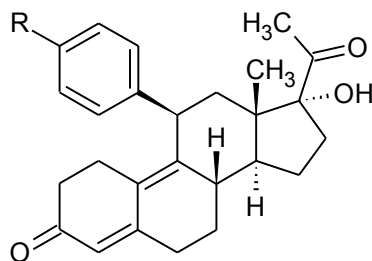
(II)

se hace reaccionar con 2-15 equivalentes molares de metil-litio en presencia de tetraalquiletilendiamina en solvente de tipo acetal éter o formaldehído o en una mezcla de los mismos a una temperatura entre $-78 - (-20)^{\circ}\text{C}$, luego la imina protegida obtenida como intermediario se hace reaccionar con un ácido mineral u orgánico fuerte a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del solvente orgánico usado.

El exceso de metil-litio es preferentemente 5-15 equivalentes molares, la tetraalquiletilendiamina usada es preferentemente tetrametiletilendiamina. La relación de tetraalquiletilendiamina/metil-litio es preferentemente 0,5:1 – 5:1. Los solventes usados preferentemente son éter dietílico, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, éter metílico tert-butílico, éter diisopropílico, dietoximetano, dimetoximetano, más preferentemente tetrahidrofurano, dimetoxi- y dietoximetano. La temperatura de la reacción es preferentemente entre $-50 - (-30)^{\circ}\text{C}$. En la reacción de la imina obtenida como intermediario el ácido mineral u orgánico fuerte usado puede ser preferentemente ácido clorhídrico,

ácido sulfúrico, sulfato ácido de potasio, sulfato ácido de sodio, ácido p-toluensulfónico o ácido perclórico, más preferentemente ácido sulfúrico. La transformación de la imina se lleva a cabo en un solvente miscible con agua, por ejemplo alcohol o éter miscible con agua, preferentemente metanol, etanol o tetrahidrofurano. La temperatura de la reacción es preferentemente entre 20 – 50°C, luego

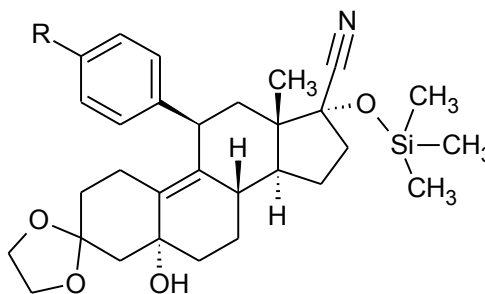
– el grupo hidroxilo en la posición 17 del compuesto de fórmula (IV) obtenido (donde el significado de R es como se describe para la fórmula (I))



(IV)

se acetila con anhídrido acético en un solvente halogenado, preferentemente diclorometano, en presencia de ácido perclórico 70% a una temperatura entre –78 – 0°C, luego el compuesto de fórmula (I) obtenido (donde el significado de R es grupo dimetilamino o acetilo) en este caso se recristaliza desde metanol o etanol; o

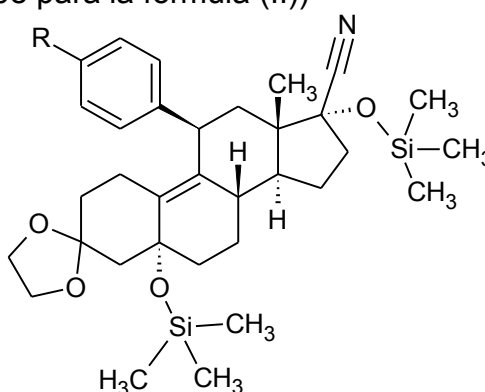
b) – el grupo hidroxilo en la posición 5 del compuesto de fórmula (II) (donde el significado de R es grupo dimetilamino o 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo)



(II)

se silila con clorotrimetilsilano en presencia de imidazol en un solvente halogenado, tetrahidrofurano o tolueno, preferentemente en diclorometano a temperatura ambiente; luego

– el compuesto obtenido de fórmula (III) (donde el significado de R es como se describe para la fórmula (II))

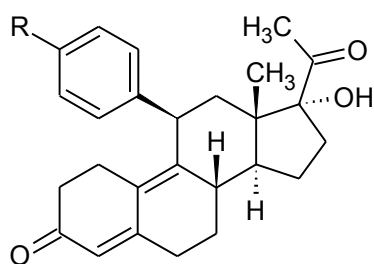


(III)

se hace reaccionar con 2-15 equivalentes molares de metil-litio en presencia de tetraalquiletilendiamina en un solvente de tipo acetal éter o formaldehído o en una mezcla de los mismos a una temperatura entre $-78 - (-20)^{\circ}\text{C}$, luego la imina protegida obtenida como intermediario se hace reaccionar con un ácido mineral u orgánico fuerte a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del solvente orgánico usado. El exceso de metil-litio es preferentemente 5-15 equivalentes molares, la tetraalquiletilendiamina usada es preferentemente

tetrametiletilendiamina. La relación de tetraalquiletilendiamina/metil-litio es preferentemente 0,5:1 – 5:1. Los solventes usados preferentemente son éter dietílico, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, éter metílico tert-butílico, éter diisopropílico, dietoximetano, dimetoximetano, más preferentemente tetrahidrofurano, dimetoxi- y dietoximetano. La temperatura de la reacción es preferentemente entre -50 – $(-30)^{\circ}\text{C}$. En la reacción de la imina obtenida como intermediario el ácido mineral u orgánico fuerte usado puede ser preferentemente ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, sulfato ácido de potasio, sulfato ácido de sodio, ácido p-toluensulfónico o ácido perclórico, más preferentemente ácido sulfúrico. La transformación de la imina se lleva a cabo en un solvente miscible con agua, por ejemplo alcohol o éter miscible con agua, preferentemente metanol, etanol o tetrahidrofurano. La temperatura de la reacción es preferentemente entre 20 – 50°C , luego

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



(IV)

se acetila con anhídrido acético en un solvente halogenado, preferentemente diclorometano, en presencia de ácido perclórico 70% a una temperatura entre -78 – 0°C , luego el compuesto de fórmula (I)

obtenido (donde el significado de R es grupo dimetilamino o acetilo) en este caso se recrystaliza desde metanol o etanol.

El material de partida de fórmula (II) se obtiene de acuerdo con el proceso descrito en la solicitud de patente Nro. WO2009/001148 comenzando a partir de 3,3-[1,2-etandiil-bis-(oxi)]-estr-5(10),9(11)-dien-17-ona.

Preferentemente primero se agrega la solución en dietoximetano de metil-litio a la solución del carbonitrilo de fórmula (II) por debajo de -45°C , luego se agrega la tetrametiletilendiamina. Luego la mezcla de reacción se agita a una temperatura entre $-45 - (-40)^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas. La reacción se detiene con la adición de agua, mientras se deja subir la temperatura de la mezcla de reacción a $+20^{\circ}\text{C}$. Luego de agitar las fases se separan, la fase orgánica se concentra a presión reducida, y el residuo se agita con metanol y ácido sulfúrico 1N a 40°C . Después de la basificación el material precipitado se retira por filtración y se recrystaliza desde una mezcla de etanol y agua.

El grupo hidroxilo en la posición 17 de la dicetona de fórmula (IV) obtenida se acetila con anhídrido acético en diclorometano en presencia de ácido perclórico 70% a una temperatura entre $-78 - 0^{\circ}\text{C}$, luego el producto final de fórmula (I) obtenido se recrystaliza desde metanol.

En una forma de realización adicional de la presente invención el grupo hidroxilo en la posición 5 del carbonitrilo de fórmula (II) preferentemente se silila con clorometilsilano en presencia de imidazol en diclorometano a temperatura ambiente, luego la solución en dietoximetano de metil-litio se agrega a la solución del carbonitrilo de fórmula (III) obtenido por debajo de -40°C , luego se agrega la tetrametiletilendiamina. Luego la mezcla de reacción se agita a una temperatura entre $-40 - (-35)^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas. La reacción se detiene con la

adición de agua, mientras se deja subir la temperatura de la mezcla de reacción a +20°C. Luego de agitar las fases se separan, la fase orgánica se concentra a presión reducida, y el residuo se agita con metanol y ácido sulfúrico 1N a 40°C. Después de la basificación el material precipitado se retira por filtración y se recrystaliza desde una mezcla de etanol y agua.

El grupo hidroxilo en la posición 17 de la dicetona de fórmula (IV) obtenida se acetila con anhídrido acético en diclorometano en presencia de ácido perclórico 70% a una temperatura entre -78 – 0°C, luego el producto final de fórmula (I) obtenido se recrystaliza desde metanol.

Ventajas del proceso de la invención:

- a) el uso de tetraalquiletilendiamina es beneficioso porque la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura inferior y pueden evitarse las reacciones secundarias;
- b) la formación del grupo ceto de la cadena lateral en la posición 17 se lleva a cabo en el último paso de la secuencia de reacción, por lo tanto los pasos de protección y desprotección son innecesarios;
- c) de acuerdo con el proceso de esta invención el producto final de fórmula (I) se obtiene en menos pasos, cuatro o cinco pasos, en comparación con los procesos previos comenzando a partir de 3,3-[1,2-etandiil-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

Se disolvieron 8,0 g (14,5 mM) de 11β-[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-3,3-

etilendioxi-5 α -hidroxi-17 α -[(trimetilsilil)oxi]-5 α -estr-9-en-17 β -carbonitrilo en 130 ml de tetrahidrofurano y la solución se enfrió a -50°C. Primero 60 ml (180 mM) de solución de metil-litio en dietoximetano 3,0 M, luego se agregaron 27 ml (180 mM) de tetrametiletilendiamina por goteo a una velocidad tal de mantener la temperatura de reacción por debajo de -45°C. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura entre -45 – (-40)°C durante 3 horas, luego se agregaron 70 ml de agua por goteo muy cuidadosamente a la mezcla de reacción mientras de dejaba que la temperatura se elevara a +20°C. Luego de agitar durante 5 min las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con 20 ml de agua, luego se concentró a presión reducida. Se agregaron 80 ml de metanol y 110 ml de solución de ácido sulfúrico 1N al residuo y la solución homogénea se agitó a 40°C durante 3 horas. Esta solución ácida se volcó sobre una solución de 5,8 g de carbonato de sodio en 720 ml de agua, luego el material precipitado se retiró por filtración y se lavó con agua hasta pH neutro. Los 5,2 g de producto crudo obtenidos se recrystalizaron a partir de una mezcla de etanol y agua para dar 4,4 g (70%) del compuesto del título.

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 2

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

Se disolvieron 25,0 g (40,1 mM) de 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-3,3-etilendioxi-5,17 α -bis[(trimetilsilil)oxi]-5 α -estr-9-en-17 β -carbonitrilo en 500 ml de dimetoximetano y la solución se enfrió a -50°C. Primero se agregaron 66,7 ml (200 mM) de solución de metil-litio en dietoximetano 3,0 M, luego 30 ml (200 mM) de tetrametiletildiamina por goteo a una velocidad tal de mantener la temperatura de reacción por debajo de -40°C. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura entre -45 – (-35)°C durante 3 horas, luego se agregaron 210 ml de agua por goteo muy cuidadosamente a la mezcla de reacción mientras de dejaba que la temperatura se elevara a +20°C. Luego de agitar durante 5 min las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con 50 ml de agua, luego se concentró a presión reducida. Se agregaron 220 ml de metanol y 300 ml de solución de ácido sulfúrico 1N al residuo y la solución homogénea se agitó a 40°C durante 3 horas. Esta solución ácida se volcó sobre una solución de 16 g de carbonato de sodio en 2 l de agua, luego el material precipitado se retiró por filtración y se lavó con agua hasta pH neutro. Los 14,7 g de producto crudo obtenidos se recrystalizaron a partir de una mezcla de etanol y agua para dar 12,3 g (70,7%) del compuesto del título.

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-etilendioxi-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-etilendioxi-11β-[4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-fenil]-5-hidroxi-17α-[(trimetilsilil)oxi]-5α-estr-9-en-17β-carbonitrilo (Ejemplo 25 de WO2001/74840) en 125 ml de diclorometano, se agregaron 5 g de imidazol y luego 8,4 ml de clorotrimetilsilano por goteo a la solución 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 70 ml de agua. Luego de agitar enérgicamente durante 10 min 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 recristalizó a partir de metanol para dar 22,2 g (80,0%) del compuesto del título. 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), 1,65-1,73 (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) 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

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

Se disolvieron 10,0 g (15,0 mM) de 3,3-etilendioxi-11 β -[4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-fenil]-5,17 α -bis[(trimetilsilil)oxi]-5 α -estr-9-en-17 β -carbonitrilo en 150 ml de dimetoximetano y la solución se enfrió a -50°C. Primero se agregaron 50 ml (150 mM) de solución de metil-litio en dietoximetano 3,0 M, luego 22,5 ml (150 mM) de tetrametiletilendiamina por goteo a una velocidad tal de mantener la temperatura de reacción por debajo de -45°C. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura entre -45 – (-40)°C durante 5 horas, luego se agregaron 70 ml de agua por goteo muy cuidadosamente a la mezcla de reacción mientras se dejaba que la temperatura se elevara a +20°C. Luego de agitar durante 5 min las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con 20 ml de agua, luego se concentró a presión reducida. Se agregaron 150 ml de tetrahidrofurano y 50 ml de solución de ácido clorhídrico 10% al residuo y la mezcla se agitó durante 1 hora, luego se agregaron 100 ml de diclorometano y la mezcla se enfrió a 10°C. Se neutralizó con 14 ml de solución de amoníaco 25% y luego de 5 min de agitación las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua hasta pH neutro, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se recristalizó a partir de acetona para dar 5,13 g (79,0%) del compuesto del título.

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

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) 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-11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona

Se disolvieron 12,0 g (27,7 mM) de 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-17-hidroxi-19-norpregna-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 a -25 –(-20)°C y se agregaron 5,2 ml (60,6 mM) de ácido perclórico 70% por goteo durante un periodo de 15-20 min. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura entre -25 –(-20)°C durante 30 min, luego se volcó sobre una mezcla enfriada (0 – (-5)°C) de 64 ml de amoníaco acuoso 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 min. Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con 2x50 ml de agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se recrystalizó desde metanol para dar 11,2 g (85%) del compuesto del título.

Punto de fusión: 184-186°C

^1H RMN (CDCl_3 , 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

^{13}C RMN (CDCl_3 , 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-11 β -(4-acetil-fenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona

Se disolvieron 5,0 g (11,6 mM) de 11 β -(4-acetilfenil)-17-hidroxi-19-norpregna-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 a $-25 - (-20)^\circ\text{C}$ y se agregaron 2,3 ml (38,2 mM) de ácido perclórico 70% por goteo durante un periodo de 15-20 min. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura entre $-25 - (-20)^\circ\text{C}$ durante 30 min, luego se volcó sobre una mezcla enfriada ($0 - (-5)^\circ\text{C}$) de 30 ml de amoníaco acuoso 25% y 50 ml de agua. La mezcla obtenida se diluyó con 50 ml de diclorometano y se agitó a $20-25^\circ\text{C}$ durante 30 min. Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con 2x50 ml de agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se recristalizó desde metanol para dar 4,56 g (83%) del compuesto del título.

Punto de fusión: $249-252^\circ\text{C}$

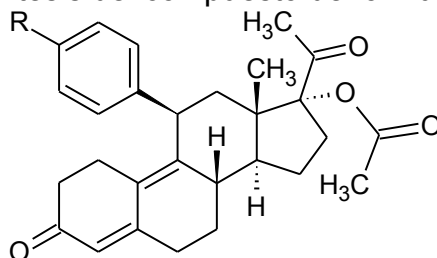
^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7,84-7,90 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 4,50 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 2,81-2,93 (m, 1H), 2,67-2,79 (m, 2H), 2,63 (dd, $J=8,1, 3,4$ Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,41-2,55 (m, 2H), 2,32-2,41 (m, 1H), 2,20-2,32 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,08-2,12 (m, 1H), 2,05-2,09 (m, 1H), 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

^{13}C RMN (CDCl_3 , 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

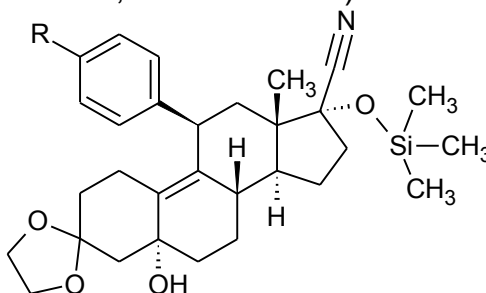
1. Un proceso para la síntesis del compuesto de fórmula (I)



(I)

(donde el significado de R es grupo dimetilamino o acetilo) CARACTERIZADO PORQUE

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

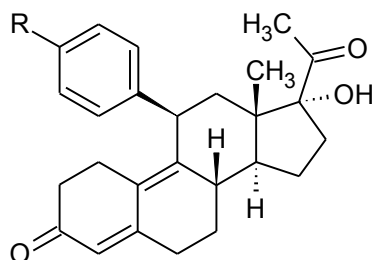


(II)

se hace reaccionar con 2-15 equivalentes molares de metil-litio en presencia de tetraalquiletilendiamina en solvente de tipo acetal éter o formaldehído o en una mezcla de los mismos a una temperatura entre $-78 - (-20)^{\circ}\text{C}$, luego la imina protegida obtenida como intermediario se hace reaccionar con un ácido mineral u orgánico fuerte a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del solvente orgánico usado, luego

– el grupo hidroxilo en la posición 17 del compuesto de fórmula (IV)

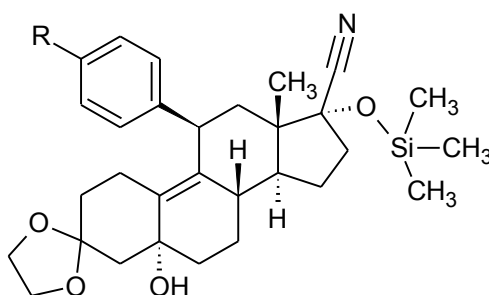
obtenido (donde el significado de R es como se describe para la fórmula (I))



(IV)

se acetila con anhídrido acético en un solvente halogenado, preferentemente diclorometano, en presencia de ácido perclórico 70% a una temperatura entre $-78 - 0^{\circ}\text{C}$, luego el compuesto de fórmula (I) obtenido (donde el significado de R es grupo dimetilamino o acetilo) en este caso se recrystaliza desde metanol o etanol; o

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

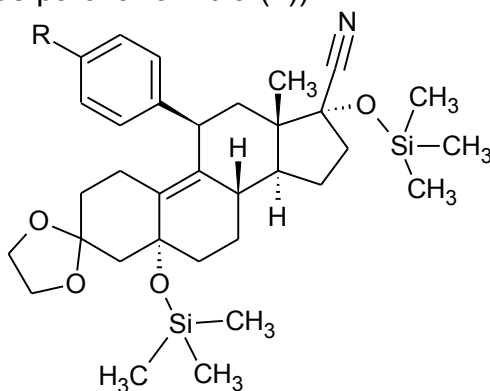


(II)

se silila con clorometilsilano en presencia de imidazol en un solvente halogenado, tetrahidrofurano o tolueno, preferentemente en diclorometano a temperatura ambiente; luego

– el compuesto obtenido de fórmula (III) (donde el significado de R es

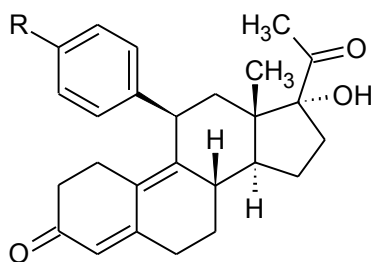
como se describe para la fórmula (II))



(III)

se hace reaccionar con 2-15 equivalentes molares de metil-litio en presencia de tetraalquiletilendiamina en un solvente de tipo acetal éter o formaldehído o en una mezcla de los mismos a una temperatura entre $-78 - (-20)^{\circ}\text{C}$, luego la imina protegida obtenida como intermediario se hace reaccionar con un ácido mineral u orgánico fuerte a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del solvente orgánico usado, luego

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



(IV)

se acetila con anhídrido acético en un solvente halogenado, preferentemente diclorometano, en presencia de ácido perclórico 70% a

una temperatura entre $-78 - 0^{\circ}\text{C}$, luego el compuesto de fórmula (I) obtenido (donde el significado de R es grupo dimetilamino o acetilo) en este caso se recrystaliza desde metanol o etanol.

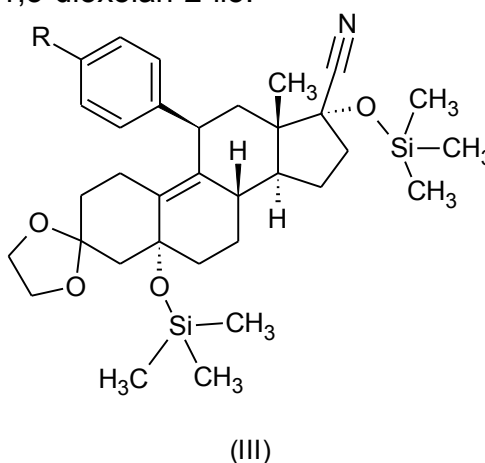
2. El proceso a) o b) de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE se usa un exceso de 5-15 equivalentes molares de metil-litio en el paso 1 del proceso a) o el paso 2 del proceso b).
3. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, CARACTERIZADO PORQUE se usa tetrametiletilendiamina como la tetraalquiletilendiamina en el paso 1 del proceso a) o el paso 2 del proceso b).
4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, CARACTERIZADO PORQUE la relación de tetraalquiletilendiamina/metil-litio es 0,5:1 – 5:1 en el paso 1 del proceso a) o el paso 2 del proceso b).
5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, CARACTERIZADO PORQUE se usa éter dietílico, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, éter metílico tert-butilico, éter diisopropílico, dietoximetano, dimetoximetano, preferentemente tetrahidrofurano, dimetoxi- y dietoximetano como solvente en el paso 1 del proceso a) o el paso 2 del proceso b).
6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, CARACTERIZADO PORQUE se mantiene la temperatura de la reacción en el paso 1 del proceso a) o el paso 2 del proceso b) entre $-50 - (-30)^{\circ}\text{C}$.
7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, CARACTERIZADO PORQUE se hace reaccionar el intermediario imina protegido obtenido en el paso 1 del proceso a) o el paso 2 del proceso b) con un ácido mineral u orgánico fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido

sulfúrico, sulfato ácido de potasio, sulfato ácido de sodio, ácido p-toluensulfónico, ácido perclórico, preferentemente ácido sulfúrico.

8. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, CARACTERIZADO PORQUE se lleva a cabo la transformación del intermediario imina protegido obtenido en el paso 1 del proceso a) o el paso 2 del proceso b) en un solvente miscible con agua, por ejemplo alcohol o éter miscible con agua, preferentemente metanol, etanol o tetrahidrofurano.

9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, CARACTERIZADO PORQUE se lleva a cabo la transformación del intermediario imina protegido obtenido en el paso 1 del proceso a) o el paso 2 del proceso b) a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del solvente orgánico usado, preferentemente entre 20-50°C.

10. El compuesto de fórmula (III), CARACTERIZADO PORQUE el significado de R es grupo 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo.



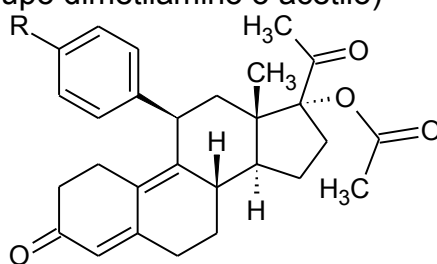
P/P de Richter Gedeon Nyrt.

PROCESO INDUSTRIAL PARA LA SÍNTESIS DE INGREDIENTES ACTIVOS

ESTEROIDES

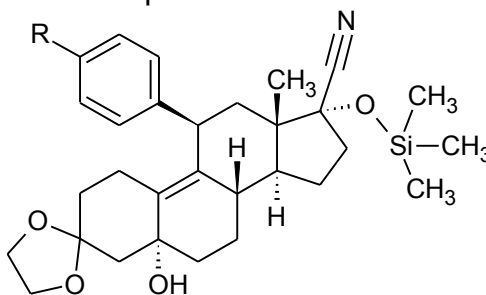
RESUMEN

Un nuevo proceso para la síntesis de compuestos de fórmula (I) (donde el significado de R es grupo dimetilamino o acetilo)



(I)

usando el compuesto de fórmula (II) (donde el significado de R es grupo dimetilamino o 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo) como material de partida, así como también con el intermediario del proceso.



(II)