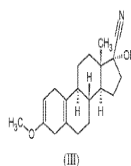
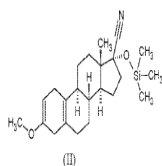
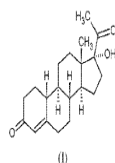


DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

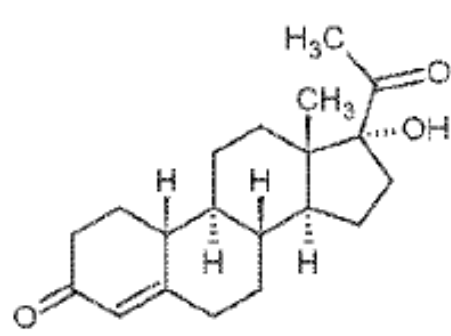


1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE 19-NORPREGN-4-EN-3,20-DION- 17. ALFA.-OL (GESTONORONA) Y PRODUCTOS INTERMEDIOS DE LA MISMA			
2	Datos del Solicitante		
Nombre:	RICHTER GEDEON NYRT.	Dirección Electrónica:	Patentes.Bogota@bakermckenzie.com
Dirección:	Gyömrői út 19- 21. H-1103 Budapest	Domicilio/País de constitución:	HUNGRIA - BUDAPEST - BUDAPEST
Identificación:			
☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT	

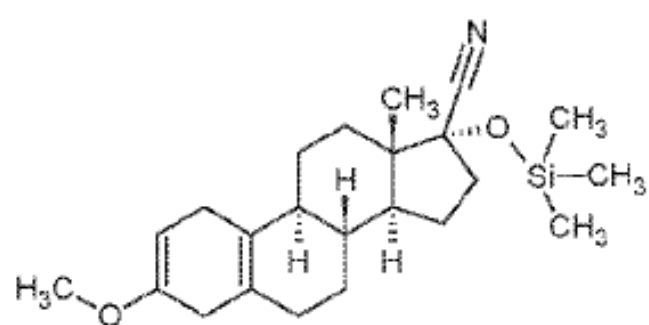
Número: 843162-																	
3	Solicitantes																
<table><tr><td>Apellidos - Nombres o Razón Social</td><td>Tipo</td><td colspan="2">Identificación</td></tr><tr><td>1. RICHTER GEDEON NYRT.</td><td>EE</td><td colspan="2">843162</td></tr></table>				Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación		1. RICHTER GEDEON NYRT.	EE	843162							
Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación															
1. RICHTER GEDEON NYRT.	EE	843162															
4	Datos del Inventor																
Nombre:		János CSÖRGEI,	Dirección Electrónica:														
			Patentes.Bogota@bakermckenzie.com														
Dirección:		Párnás u. 5/A H-1213 Budapest	Domicilio/País de constitución:														
			HUNGRIA - ZALA - NAGYKANIZSA														
Identificación:																	
☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT ☒ No Aplica																	
Número:		-															
5	Inventor(es)																
<table><tr><td>Apellidos - Nombres</td><td>Domicilio</td></tr><tr><td>1. CSÖRGEI, János</td><td>HUNGRIA</td></tr><tr><td>2. HORVÁTH, Anita</td><td>HUNGRIA</td></tr><tr><td>3. SÁNTA, Csaba</td><td>HUNGRIA</td></tr><tr><td>4. MAHÓ, Sándor</td><td>HUNGRIA</td></tr><tr><td>5. BÉNI, Zoltán</td><td>HUNGRIA</td></tr><tr><td>6. HORVÁTH, János</td><td>HUNGRIA</td></tr></table>				Apellidos - Nombres	Domicilio	1. CSÖRGEI, János	HUNGRIA	2. HORVÁTH, Anita	HUNGRIA	3. SÁNTA, Csaba	HUNGRIA	4. MAHÓ, Sándor	HUNGRIA	5. BÉNI, Zoltán	HUNGRIA	6. HORVÁTH, János	HUNGRIA
Apellidos - Nombres	Domicilio																
1. CSÖRGEI, János	HUNGRIA																
2. HORVÁTH, Anita	HUNGRIA																
3. SÁNTA, Csaba	HUNGRIA																
4. MAHÓ, Sándor	HUNGRIA																
5. BÉNI, Zoltán	HUNGRIA																
6. HORVÁTH, János	HUNGRIA																
6	Datos Inventor(es)																

	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	HUNGRIA	ZALA	NAGYKANIZSA	Párnás u. 5/A H-1213 Budapest
2.	HUNGRIA	PEST	NAGYTARCSA	Törökvári út 120. H-8800 Nagykanizsa
3.	HUNGRIA	BUDAPEST	BUDAPEST	Szentmihályi út 25-27. H-1144 Budapest
4.	HUNGRIA	BUDAPEST	BUDAPEST	Rím u. 20. H-1183 Budapest
5.	HUNGRIA	PEST	MAGLOD	Bercsényi utca 20. H-2234 Maglód
6.	HUNGRIA	BUDAPEST	BUDAPEST	Ecseri út 6. H-1098 Budapest
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		ALVARO CORREA ORDOÑEZ	Dirección Electrónica:	Patentes.Bogota@bakermckenzie.com
Dirección:		Av. 82 # 10-62, P. 5	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - CUNDINAMARCA - 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				

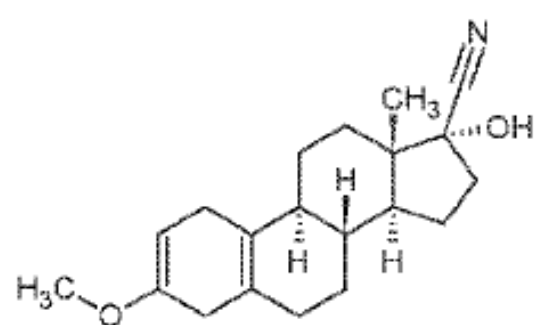
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/IB2014/066907	Fecha Solicitud:	15/12/2014
Número Publicacion:		WO2015/092647	Fecha Publicacion:	25/06/2015
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen HUNGRIA	Codigo del país HU	(31) No. Solicitud P1300722	(32) Fecha 16/12/2013
10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		20	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)



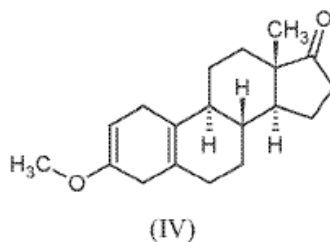
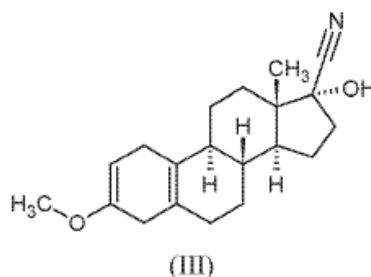
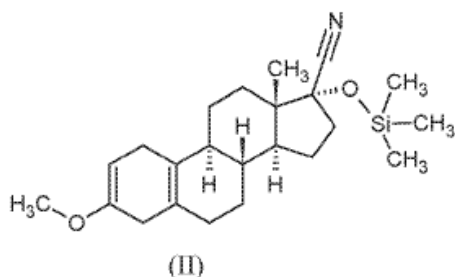
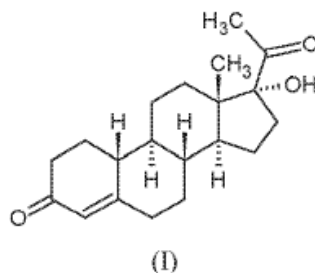
(II)



(III)

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE 19-NORPREGN-4-EN-3,20-DION-17. ALFA.-OL (GESTONORONA) Y PRODUCTOS INTERMEDIOS DE LA MISMA

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento estereoselectivo para la síntesis de 17(α)-17-acetil-17-hidroxi-estr-4-en-3-ona de fórmula (I) usando el compuesto de fórmula (IV) como material de partida, así como a los nuevos productos intermedios del procedimiento.



La 17(α)-17-acetil-17-hidroxi-estr-4-en-3-ona (a continuación en el presente documento: gestonorona) es un producto intermedio importante en la síntesis de los principios activos que tienen actividad progestogénica, tales como capronato de gestonorona y acetato de norgestrol. Existen diversos procedimientos conocidos en la bibliografía para su síntesis. El primero se describió en 1953 (documentos MX76208, US 2.781.365; GB 762.308). En este procedimiento la gestonorona se sintetizó comenzando a partir de 17-acetil-3-hidroxi-estra-1,3,5(10),16-tetraeno a

través de un derivado de 17 β -acetil-17 α -hidroxi-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trieno protegido en la posición 20 con etilenocetal.

En la patente estadounidense nº. 3.381.003 la gestonorona se sintetiza comenzando a partir de estron-3-alquil éter (figura 1). La cadena lateral de pregnano
5 en la posición 17 se sintetiza en un procedimiento de 7 etapas complicado y que requiere mucho tiempo. El grupo oxo en la posición 20 se protege como etilenocetal, después se llevan a cabo las transformaciones necesarias en el anillo A.

El estron-3-alquil éter se etinila en la posición 17, el grupo 17-hidroxilo del compuesto obtenido se acila y el grupo etinilo se broma con N-bromo-acetamida en un
10 disolvente orgánico en presencia de terc-butanol y agua. En la siguiente reacción de desbromación el acetato de 17 α -acetil-3-alcoxi-17 β -hidroxi-gona-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo se forma en presencia de zinc y ácido acético, que después se reduce con metal de calcio en amoniaco líquido. La cadena lateral de isopregnano del compuesto obtenido se isomeriza en ácido acético en presencia de zinc a temperatura de reflujo durante
15 24 h. El grupo hidroxilo en la posición 17 se introduce de la siguiente manera: el grupo oxo en la posición 20 se transforma en acetato de enol con anhídrido acético en presencia de una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico y el doble enlace $\Delta^{17(20)}$ formado se oxida con ácido perbenzoico. Finalmente el grupo oxo en la posición 20 se transforma en etilenocetal con etilenglicol en presencia de una cantidad
20 catalítica de ácido p-toluenosulfónico. Las dos siguientes etapas de reacción se llevan a cabo tal como se describe en el punto 1, el derivado de 17 β -acetil-17 α -hidroxi-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trieno protegido en la posición 20 con etilenocetal se reduce con metal de litio en amoniaco líquido y el compuesto obtenido se transforma en gestonorona con hidrólisis ácida.

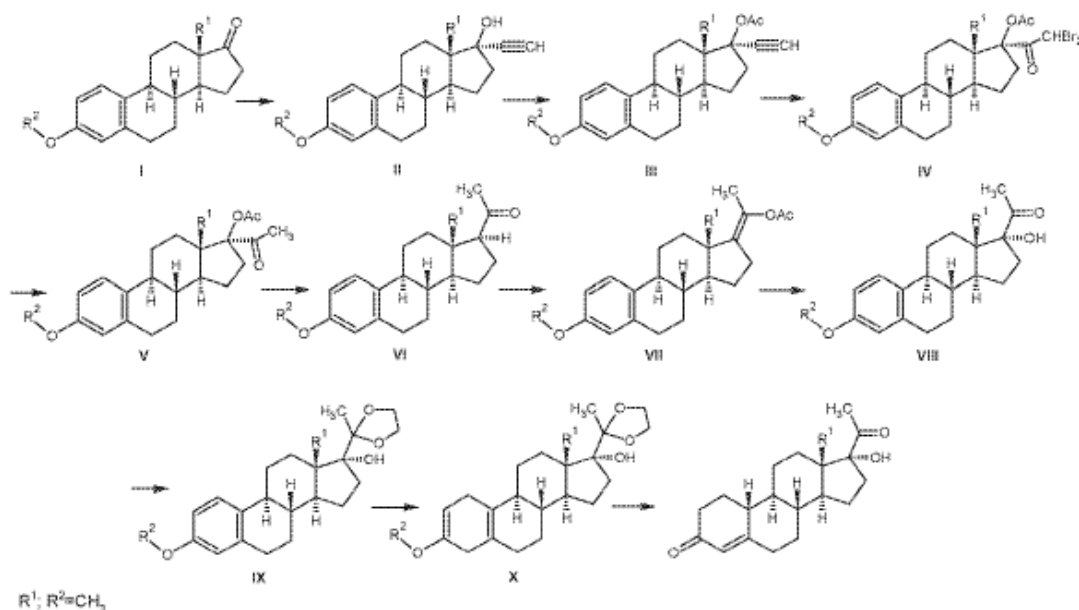


Figura 1.

Según la patente estadounidense n.º 3.423.435, se sintetiza 17-ciano-17-hidroxi-3-metoxi-estra-2,5(10)-dieno (una mezcla de isómeros/diastereómeros) comenzando a partir 3-metoxi-estra-2,5(10)-dien-17-ona con cianohidrina de acetona, que se acila con anhídrido acético en piridina (figura 2). La síntesis de cianohidrina también se describe comenzando a partir de 19-nor-androsteno-diona.

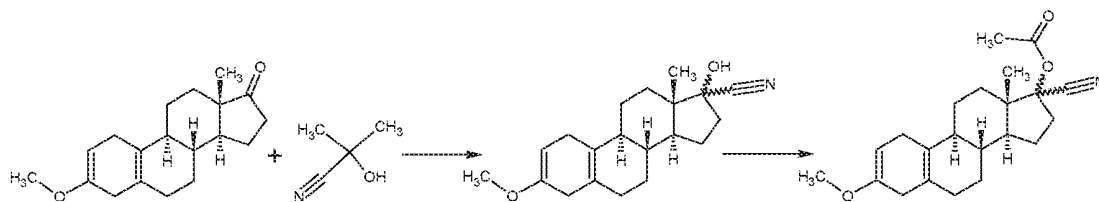


Figura 2.

Durante los siguientes dos procedimientos, la cadena lateral de 17 α -hidroxi-pregnano se sintetiza comenzando a partir de estr-4-en-3-ona o derivados de estr-4-en-3-ona.

En la patente estadounidense n.º. 3.764.615 se describe la síntesis de los derivados de 17 α -hidroxi-pregnano (figura 3). La cadena lateral de pregnano se sintetiza por medio de los derivados de éster de sulfito de 17 α -etnil-17 β -hidroxi-esteroides de la siguiente manera: el grupo etnilo se transforma en cadena lateral de pregnano por medio de hidratación en presencia de sal de mercurio. La desventaja del procedimiento es el uso del contaminante medioambiental sal de mercurio.

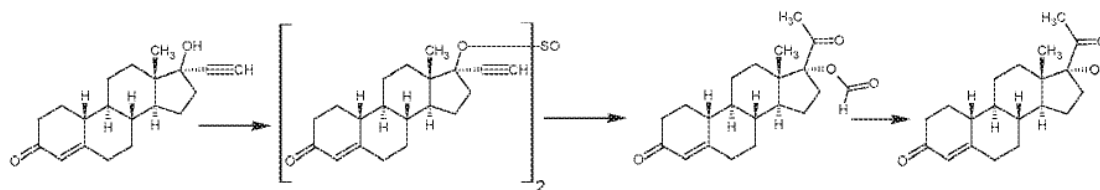


Figura 3.

En el artículo chino publicado en el Journal of Central South University of Technology (edición inglesa) (2004), 11(3), 300-303, se sintetiza estr-4-en-3-on-17-cianohidrina a partir de estr-4-en-3,17-diona con cianuro de potasio en metanol acuoso, después el grupo oxo del producto obtenido se protege como cetal usando etilenglicol y trifluoruro de boro como catalizador. El grupo hidroxilo terciario se protege con butil vinil éter y la cadena lateral de pregnano se forma con metil-litio en dietil éter como disolvente. Los grupos protectores se eliminan con hidrólisis en ácido clorhídrico. El rendimiento global del procedimiento de seis etapas es del 63% (figura 4).

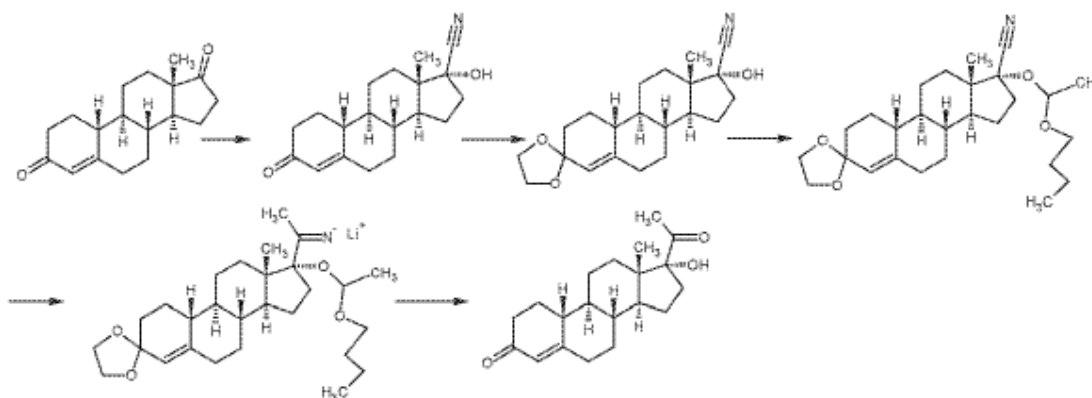


Figura 4.

Durante los experimentos se ha encontrado de manera sorprendente que la cadena lateral de pregnano puede sintetizarse en muchas menos etapas y en condiciones de reacción más suaves en comparación con los procedimientos descritos anteriormente. Se requiere un compuesto precursor de cianohidrina con la disposición estérica apropiada para la formación de la cadena lateral de pregnano. Se obtiene la β -cianohidrina de fórmula (III) a partir del material de partida en alta pureza epimérica, después se protege el grupo hidroxilo en la posición 17 como silil éter. Aunque el material de partida contiene un resto de enol-éter lábil en medio ácido, pero el grupo protector de tipo silil éter en la posición 17 puede sintetizarse en condiciones de reacción neutras usadas en este procedimiento.

El procedimiento también puede aplicarse en aquellos casos en los que los compuestos contienen restos lábiles en medio ácido (por ejemplo enol-éter), mientras que los grupos protectores de tipo éter de alcoxilo no son adecuados para este fin.

La base de la invención es el descubrimiento de que pueden hacerse reaccionar las cianohidrinas protegidas con silil éter con metil-litio en condiciones de reacción apropiadas y la cadena lateral de pregnano puede sintetizarse de manera sencilla.

El material de partida, la 3-metoxi-estra-2,5(10)-dien-17-ona de fórmula (IV), que puede sintetizarse por ejemplo según el procedimiento descrito en la patente estadounidense nº. 3.423.435 (a partir de estron-3-metil éter con reducción de Birch) o a partir de otro producto intermedio aromático con reducción de Birch y oxidación, puede transformarse fácilmente en derivado de 3-oxo-4-eno, por otro lado, tiene un grupo protector apropiado, por tanto, puede sintetizarse (17 α)-17-acetil-17-hidroxi-estr-4-en-3-ona de fórmula (I) en pocas etapas de reacción. Debido a las condiciones de reacción suaves no se necesita usar grupos protectores selectivos tales como grupos protectores de tipo cetel o enol-éter a diferencia de la síntesis comenzando a partir del producto intermedio 3-oxo-4-eno.

También resulta ventajoso que en condiciones de reacción seleccionadas apropiadamente, el 17 α -hidroxi-17 β -nitrilo (β -cianohidrina) de fórmula (III) se obtiene a partir del compuesto (IV) con un rendimiento excelente y en alta pureza epimérica. La explicación de esto es que en la primera fase de la reacción la cantidad del material de partida se reduce hasta menos del 1% eligiendo las condiciones de reacción especiales correctas, después, en la segunda fase de la reacción, se induce la cristalización de la β -cianohidrina a partir de la mezcla isomérica formada de cianohidrina mediante selección apropiada de las condiciones de reacción, de esta manera de equilibrio de la reacción de isomerización se desplaza hacia la β -cianohidrina.

La metilación de cianohidrina de fórmula (II) preferiblemente protegida en la posición 17 con silil éter no puede llevarse a cabo con metil-litio, de hecho sólo se forman subproductos también en condiciones de reacción duras. Si se usa un agente de formación de complejos adecuado, por ejemplo tetraalquiletilendiamina, preferiblemente N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina, para transformar el reactivo que contiene oligómeros de metil-litio en monómeros, la reacción de metilación de cianohidrina protegida en la posición 17 con silil éter puede llevarse a cabo con buen rendimiento y con buena calidad.

La invención también se refiere a los productos intermedios de fórmula (II) y (III) del procedimiento.

Según los hechos mencionados anteriormente, la estrategia de la síntesis se elaboró de modo que se tuvieron en cuenta los requisitos de las directrices para planificar una síntesis industrial moderna de esteroides y se cumplieron de la mejor manera.

El procedimiento de la invención es más sencillo y corto y el producto final obtenido cumple con los requisitos de alta calidad debido al material de partida elegido apropiadamente.

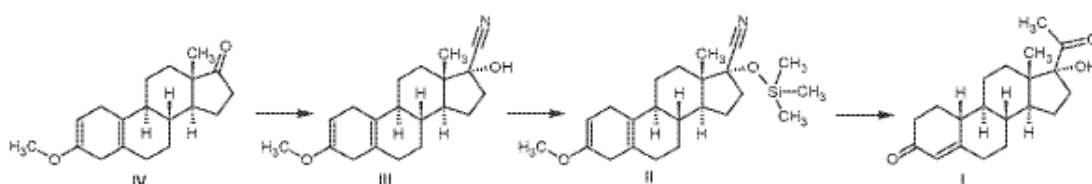


Figura 5.

El procedimiento de la invención (figura 5) se describe en detalle a continuación.

La síntesis de compuesto (III) a partir del compuesto (IV) se lleva a cabo de la siguiente manera:

Se usan alcoholes alifáticos de cadena corta, preferiblemente metanol o etanol, como disolvente.

Se usan cianuros de álcali, preferiblemente cianuros de potasio o sodio, como reactivos, la razón molar se selecciona entre 1,5-10, preferiblemente entre 2-4 mol, y se usa un ácido orgánico débil, preferiblemente ácido acético, como reactivo adicional para liberar cianuro de hidrógeno, la razón molar se selecciona entre 1,3-8, preferiblemente entre 1,5-3 mol.

Se mantiene la temperatura de la reacción entre +20-+63°C, preferiblemente se mantiene el programa de temperatura descrito en el ejemplo 1.

La síntesis de compuesto (II) a partir del compuesto (III) se lleva a cabo de la siguiente manera;

Se usan éteres, por ejemplo dietil éter, tetrahydrofurano, metil terc-butil éter, diisopropil éter, preferiblemente metil terc-butil éter o tetrahydrofurano, como disolvente.

Se usa trimetil-clorosilano como reactivo en presencia de imidazol, el exceso molar del reactivo es de entre 2-10 mol, preferiblemente 2,5-4 mol.

Se mantiene la temperatura de la reacción entre 0-+40°C, preferiblemente entre 0-+10°C.

La síntesis de compuesto (I) a partir del compuesto (II) se lleva a cabo de la siguiente manera:

5 Se usan dialquilacetales de formaldehído o éteres, por ejemplo dietil éter, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, diisopropil éter, dietoximetano, dimetoximetano, preferiblemente metil terc-butil éter, tetrahidrofurano o dietoximetano, como disolvente.

10 El exceso de reactivo metil-litio puede ser de 1,5-10 equivalentes mol, preferiblemente 2,5-5 equivalentes mol.

La estabilidad de oligómeros de metil-litio puede reducirse con 1,2-diamino-etanos sustituidos, preferiblemente con N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina.

Se mantiene la temperatura de la reacción entre -78 y -10°C, preferiblemente entre -40 y -20°C.

15 La imina protegida obtenida como producto intermedio se transforma en el producto final de fórmula (I) con ácidos minerales o ácidos orgánicos fuertes, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, hidrogenosulfato de potasio, hidrogenosulfato de sodio, ácido p-toluenosulfónico, ácido perclórico, preferiblemente con ácido clorhídrico.

20 Durante la hidrólisis se usan alcoholes o éteres, preferiblemente metanol, etanol o metil terc-butil éter, dietoximetano, tetrahidrofurano, como disolvente.

La hidrólisis se lleva a cabo a una temperatura de entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente aplicado, preferiblemente entre +5 y +40°C.

25 El procedimiento de la invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1

Síntesis de (17 α)-17-hidroxi-3-metoxiestra-2,5(10)-dien-17-carbonitrilo

30 Bajo atmósfera inerte, se suspendieron 50,0 g de 3-metoxiestra-2,5(10)-dien-17-ona en 500 ml de etanol y se añadieron 34,25 g de cianuro de potasio y 0,15 g de 2,6-diterc-butil-4-metil-fenol mientras se agitaba. Tras 10 minutos de agitación, se añadieron gota a gota 20,0 ml de ácido acético a lo largo de un periodo de 10 minutos. Se calentó la mezcla de reacción desde 30-35°C hasta 58-63°C, se agitó a esta temperatura durante 1 h, después se enfrió hasta 20-25°C y se agitó durante 16 h. Se
35 añadieron 50 ml de agua a la mezcla de reacción y se agitó la suspensión durante 1 h.

Se separaron mediante filtración los cristales precipitados, se suspendieron con 5x150 ml de agua, y se lavaron con 2x100 ml de agua. Se agitaron los cristales húmedos bajo atmósfera inerte con 300 ml de agua sometida a intercambio iónico durante 15 minutos, se separaron mediante filtración y se lavaron con 2x100 ml de agua. Se lavaron los cristales húmedos con 75 ml de etanol frío y 3x50 ml de metil terc-butil éter.

Rendimiento: 53,0 g (96,9%)

Pureza (HPLC): 97,49%

¹H-RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 6,26 (s, 1H), 4,64 (t, J=3,3 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,70-2,87 (m, 1H), 2,49-2,63 (m, 2H), 2,37-2,49 (m, 1H), 2,22-2,34 (m, 1H), 1,97-2,08 (m, 1H), 1,76-1,96 (m, 3H), 1,61-1,75 (m, 4H), 1,51 -1,60 (m, 1H), 1,37-1,47 (m, 1H), 1,24-1,36 (m, 2H), 1,1 1-1,25 (m, 2H), 0,83 (s, 3H).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 125 MHz) δ: 151,8, 127,3, 124,3, 121,8, 90,4, 76,5, 53,4, 48,9, 46,6, 44,3, 38,7, 37,4, 33,6, 29,8, 27,8, 26,9, 24,6, 22,9, 16,2.

Ejemplo 2

Síntesis de (17α)-3-metoxi-17-[(trimetilsilil)-oxi]-estr-2,5(10)-dien-17-carbonitrilo

Bajo atmósfera inerte, a una mezcla con agitación de 53,0 g de (17α)-17-hidroxi-3- metoxiestra-2,5(10)-dien-17-carbonitrilo, 0,15 g de 2,6-diterc-butil-4-metil- fenol y 900 ml de metil terc-butil éter se le añadió una disolución de 36,0 g de imidazol en 100 ml de tetrahidrofurano. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0-5°C y se añadieron gota a gota 60,0 ml de trimetilclorosilano a una velocidad tal como para mantener la temperatura por debajo de 5°C. Tras agitarse durante 2 h, se añadieron 50 ml de agua a la mezcla de reacción y, tras 10 minutos de agitación, se separó la fase orgánica y se lavó con 3x50 ml de agua. Se secó la fase orgánica sobre 7,5 g de MgSO₄, se filtró y se lavó el agente de secado filtrado con 2x25 ml de metil terc-butil éter. Se concentró el filtrado hasta la mitad de volumen, y se eliminaron mediante destilación 3x300 ml de metil terc-butil éter a 30-35°C. Se diluyó la disolución hasta 600 ml y se usó en la siguiente etapa.

Contenido en sustancia seca: 58,9 g (90,4%)

Contenido en agua: 0,09 g/100 ml

Pureza (HPLC): 96,53%

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 500 MHz) δ: 4,65 (t, J= 3,3 Hz, 1H), 3,50-3,57 (m, 3H), 2,80-2,95 (m, 1H), 2,56-2,69 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,33-2,41 (m, 1H), 2,09 (s. a., 1H), 2,01 (ddd, J=14,8, 9,2, 5,6 Hz, 1H), 1,95 (dd, J=13,3, 2,8 Hz, 1H), 1,90 (dd, J=6,4, 0,7

Hz, 1H), 1,76-1,84 (m, 1H), 1,60-1,76 (m, 4H), 1,49-1,55 (m, 1H), 1,33-1,44 (m, 2H), 1,20-1,32 (m, 2H), 0,92 (s, 3H), 0,25 (s, 9H).

^{13}C -RMN (CD_2Cl_2 , 125 MHz) δ : 153,1, 128,1, 125,4, 121,6, 91,0, 79,4, 54,2, 51,0, 47,6, 45,3, 40,0, 39,5, 34,6, 31,0, 30,8, 28,8, 27,9, 25,8, 24,0, 16,7, 1,3

5

Ejemplo 3

Síntesis de (17 α)-17-acetil-17-hidroxi-estr-4-en-3ona

Se enfrió la disolución con agitación de (17 α)-3-metoxi-1,7-[(trimetilsilil)-oxi]-estr-2,5(10)-dien-17-carbonitrilo en 600 ml de metil terc-butil éter hasta -40°C, después se añadieron 80 ml de N,N,N',N'-tetrametiletildiamina y 180 ml de disolución de metil-litio (3 M en dietoximetano) a una velocidad tal como para mantener la temperatura por debajo de -30°C. Se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 1 h, después se vertió en 1000 ml de disolución de ácido clorhídrico 4 N enfriada hasta -15-(-10)°C con enfriamiento intensivo. Se agitó la mezcla de reacción a 20-25°C durante 16 h, después se ajustó el pH de la disolución hasta 4-5 mediante la adición de aproximadamente 800 ml de acetato de sodio 3 M. Se eliminaron mediante destilación los componentes orgánicos volátiles y se agitó el residuo a 20-25°C durante 1 h. Se separó mediante filtración el producto en bruto precipitado, se suspendió con 5x500 ml de agua, se lavó con 100 ml de metanol frío y secó en un horno a vacío.

Rendimiento: 32,42 g (67,1%)

Pureza (HPLC): 89,66%

Bajo atmósfera inerte, se añadieron 32,42 g de producto en bruto a 97 ml de metanol a 60°C, tras obtenerse una disolución transparente se enfrió la mezcla hasta 20-25°C. Se añadieron 16,2 ml de agua a la suspensión con agitación a lo largo de un periodo de 2-3 minutos, después se enfrió hasta 0-5°C. Tras agitar durante 1 h, se separaron mediante filtración los cristales, se suspendieron con una mezcla de 11,2 ml de agua y 67,1 ml de metanol, después se secaron en un horno a vacío.

Rendimiento: 25,67 g (79,2%)

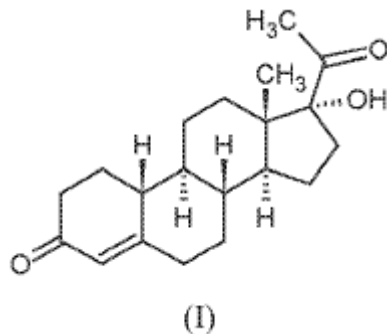
Pureza (HPLC): 98,47%

^1H -RMN (CDCl_3 , 800 MHz) δ : 5,82-5,85 (m, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,69 (ddd, J=14,9, 1 1,5, 3,1 Hz, 1H), 2,47-2,51 (m, 1H), 2,39-2,43 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,23-2,31 (m, 3H), 2,06-2,11 (m, 1H), 1,89-1,93 (m, 1H), 1,81-1,88 (m, 2H), 1,72-1,80 (m, 2H), 1,61 (ddd, J=15,2, 9,2, 6,3 Hz, 1H), 1,52-1,58 (m, 1H), 1,35-1,44 (m, 3H), 1,22-1,29 (m, 1H), 1,12-1,18 (m, 1H), 0,90 (dtd, J = 12 0, 10,6, 4,2 Hz, 1H), 0,78 (s, 3H).

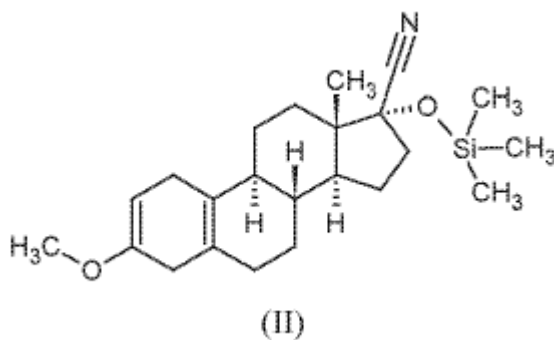
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 201 MHz) δ : 211,6, 199,9, 166,4, 124,6, 89,8, 49,2, 49,0, 48,4, 42,4, 40,2, 36,5, 35,5, 33,5, 31,1, 30,0, 27,9, 26,6, 25,9, 23,8, 15,5.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la síntesis de (17 α)-17-acetil-17-hidroxi-estr-4-en-3-ona de fórmula (I)



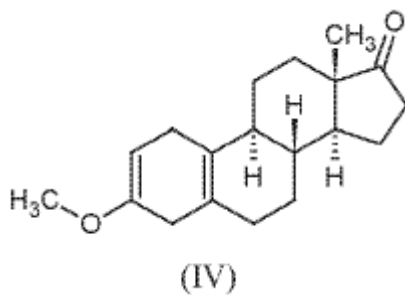
- 5 caracterizado por hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II)



- 10 con 1,5-10 equivalentes mol de metil-litio en presencia de 1,2-diamino-etano sustituido en un disolvente de tipo diacetal de formaldehído o éter o una mezcla de los mismos a una temperatura de entre -78°C y -10°C, después hacer reaccionar el derivado de imina protegido obtenido como producto intermedio con ácidos minerales o ácidos orgánicos fuertes a una temperatura de entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente orgánico aplicado.

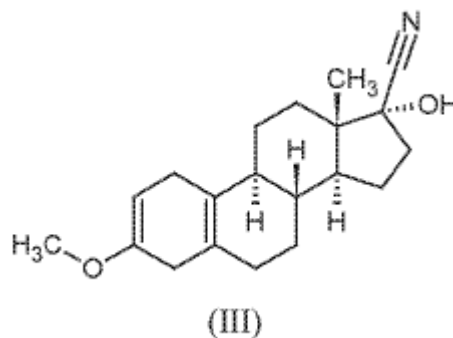
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por sintetizar el compuesto de fórmula (II) de la siguiente manera:

- 15 i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV)



con 1,5-10 equivalentes mol de cianuro de álcali en un disolvente de tipo alcohol alifático de cadena corta en presencia de un ácido orgánico débil, después

ii) hacer reaccionar el compuesto obtenido de fórmula (III)

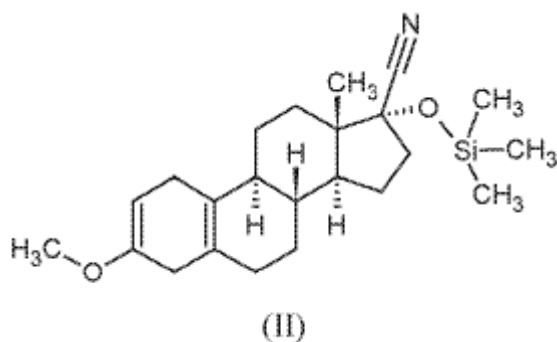


5

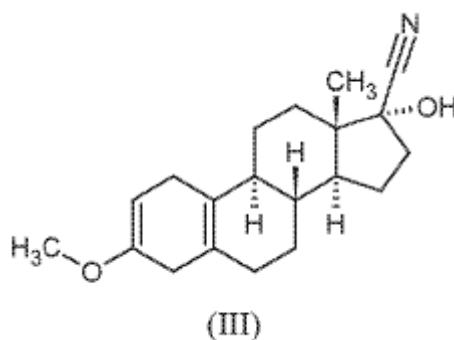
con 2-10 equivalentes mol de trimetilclorosilano en presencia de imidazol en un disolvente de tipo éter a una temperatura de entre 0 y +40°C.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por llevar a cabo la reacción en la etapa i) en etanol.
- 10 4. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por usar cianuro de potasio o cianuro de sodio como reactivo en la etapa i).
5. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por usar preferiblemente un exceso de 2-4 mol de reactivo de cianuro en la etapa i).
6. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por usar preferiblemente
- 15 ácido acético como ácido orgánico débil en la etapa i).
7. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por usar preferiblemente un exceso de 1,5-3 mol de ácido acético en la etapa i).
8. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por llevar a cabo la reacción en la etapa ii) preferiblemente a una temperatura de entre 0 y +10°C.
- 20 9. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por llevar a cabo la reacción en la etapa ii) en metil terc-butil éter o tetrahidrofurano.
10. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por usar preferiblemente un exceso de 2,5-4 mol de reactivo en la etapa ii).
11. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por usar un exceso de
- 25 2,5-5 mol de metil-litio.
12. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por usar N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina como 1,2-diamino-etano sustituido.
13. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por llevar a cabo la reacción a una temperatura de entre -40 y -20°C.

14. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por usar ácido clorhídrico en la transformación de la imina protegida obtenida como producto intermedio en el compuesto de fórmula (I).
- 5 15. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por llevar a cabo la transformación de la imina protegida obtenida como producto intermedio en el compuesto de fórmula (I) en una mezcla de agua y terc-butil metil éter, o dietoximetano como disolvente.
16. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por llevar a cabo la hidrólisis y transposición ácida a una temperatura de entre +5 y +40°C.
- 10 17. (17 α)-3-metoxi-17-[(trimetilsilil)-oxi]-estr-2,5(10)-dien-1,7-carbonitrilo de fórmula (II)

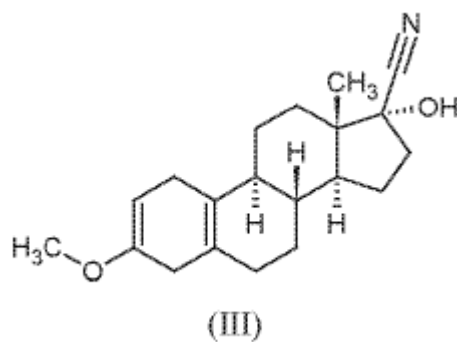


18. Procedimiento para la síntesis de (17 α)-3-metoxi-17-[(trimetilsilil)-oxi]-estr-2,5(10)-dien-1,7-carbonitrilo de fórmula (II) caracterizado por hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III)
- 15

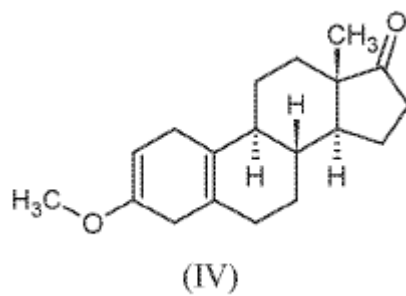


con 2-10 equivalentes mol de trimetilclorosilano en presencia de imidazol en un disolvente de tipo éter a una temperatura de entre 0 y +40°C.

19. (17 α)-17-hidroxi-3-metoxiestra-2,5(10)-dien-17-carbonitrilo de fórmula (III)



20. Procedimiento para la síntesis de (17 α)-17-hidroxi-3-metoxiestra-2,5(10)-dien-17-carbonitrilo de fórmula (III) caracterizado por hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV)



5

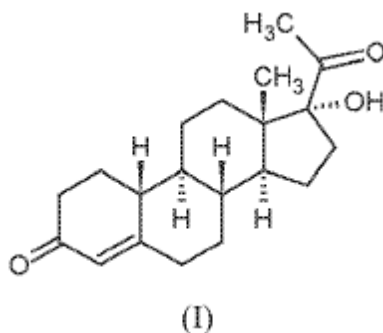
con 1,5-10 equivalentes mol de cianuro de álcali en un disolvente de tipo alcohol alifático de cadena corta en presencia de un ácido orgánico débil.

RESUMEN

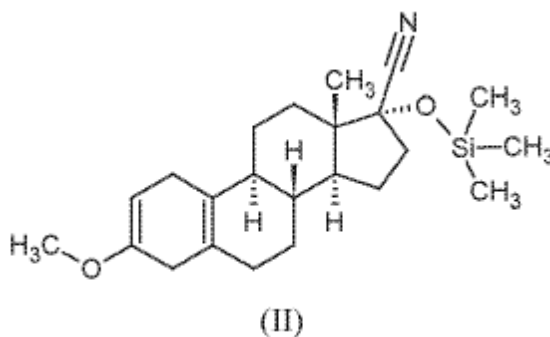
La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento estereoselectivo para la síntesis de 17(α)-17 -acetil-17-hidroxi-estr-4-en-3-ona de fórmula (I), así como a los nuevos productos intermedios del procedimiento. La 17(α)-17-acetil-17-hidroxi-estr-4-en-3-ona (gestonorona) es un producto intermedio importante en la síntesis de los principios activos que tienen actividad progestogénica, tales como capronato de gestonorona y acetato de nomegestrol. Fórmulas (I), (II) y (III).

REIVINDICACIONES

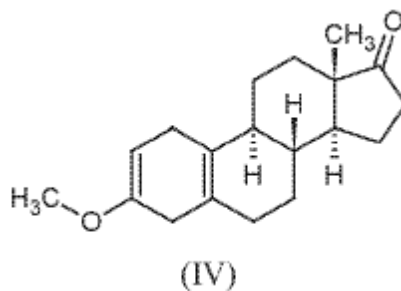
1. Procedimiento para la síntesis de (17 α)-17-acetil-17-hidroxi-estr-4-en-3-ona de fórmula (I)



caracterizado por hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II)

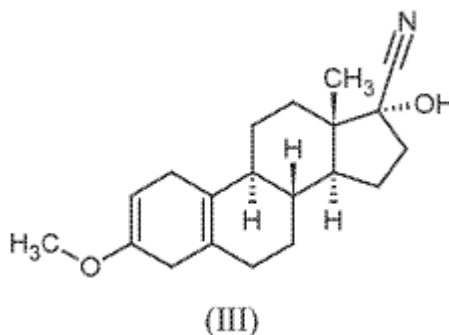


- con 1,5-10 equivalentes mol de metil-litio en presencia de 1,2-diamino-etano sustituido en un disolvente de tipo diacetal de formaldehído o éter o una mezcla de los mismos a una temperatura de entre -78°C y -10°C, después hacer reaccionar el derivado de imina protegido obtenido como producto intermedio con ácidos minerales o ácidos orgánicos fuertes a una temperatura de entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente orgánico aplicado.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por sintetizar el compuesto de fórmula (II) de la siguiente manera:
 - i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV)



con 1,5-10 equivalentes mol de cianuro de álcali en un disolvente de tipo alcohol alifático de cadena corta en presencia de un ácido orgánico débil, después

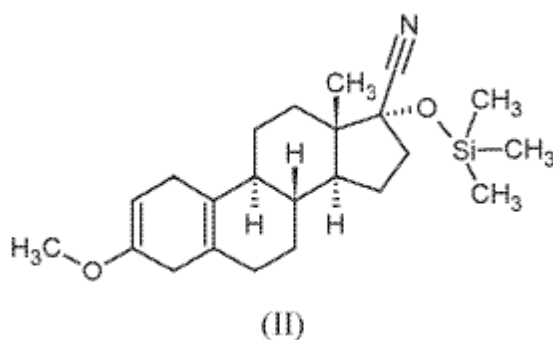
ii) hacer reaccionar el compuesto obtenido de fórmula (III)



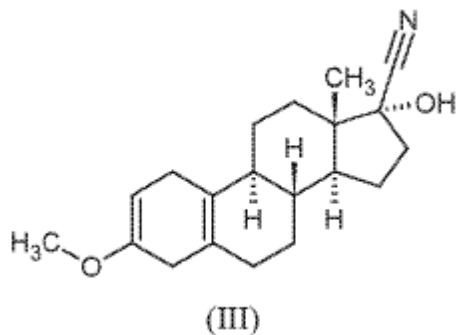
con 2-10 equivalentes mol de trimetilclorosilano en presencia de imidazol en un disolvente de tipo éter a una temperatura de entre 0 y +40°C.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por llevar a cabo la reacción en la etapa i) en etanol.
4. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por usar cianuro de potasio o cianuro de sodio como reactivo en la etapa i).
5. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por usar preferiblemente un exceso de 2-4 mol de reactivo de cianuro en la etapa i).
6. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por usar preferiblemente ácido acético como ácido orgánico débil en la etapa i).
7. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por usar preferiblemente un exceso de 1,5-3 mol de ácido acético en la etapa i).

8. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por llevar a cabo la reacción en la etapa ii) preferiblemente a una temperatura de entre 0 y +10°C.
9. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por llevar a cabo la reacción en la etapa ii) en metil terc-butil éter o tetrahidrofurano.
10. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por usar preferiblemente un exceso de 2,5-4 mol de reactivo en la etapa ii).
11. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por usar un exceso de 2,5-5 mol de metil-litio.
12. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por usar N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina como 1,2-diamino-etano sustituido.
13. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por llevar a cabo la reacción a una temperatura de entre -40 y -20°C.
14. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por usar ácido clorhídrico en la transformación de la imina protegida obtenida como producto intermedio en el compuesto de fórmula (I).
15. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por llevar a cabo la transformación de la imina protegida obtenida como producto intermedio en el compuesto de fórmula (I) en una mezcla de agua y terc-butil metil éter, o dietoximetano como disolvente.
16. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por llevar a cabo la hidrólisis y transposición ácida a una temperatura de entre +5 y +40°C.
17. (17 α)-3-metoxi-17-[(trimetilsilil)-oxi]-estr-2,5(10)-dien-1,7-carbonitrilo de fórmula (II)

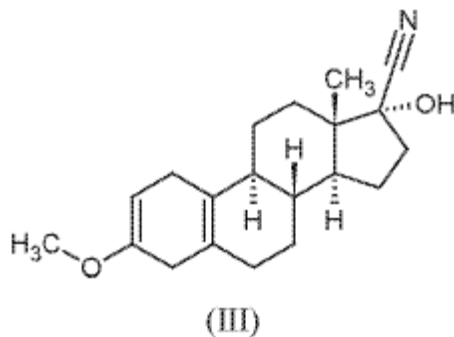


18. Procedimiento para la síntesis de (17 α)-3-metoxi-17-[(trimetilsilil)-oxi]-estr-2,5(10)-dien-1,7-carbonitrilo de fórmula (II) caracterizado por hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III)

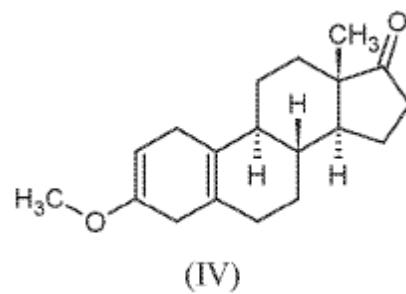


con 2-10 equivalentes mol de trimetilclorosilano en presencia de imidazol en un disolvente de tipo éter a una temperatura de entre 0 y +40°C.

19. (17 α)-17-hidroxi-3-metoxiestra-2,5(10)-dien-17-carbonitrilo de fórmula (III)



20. Procedimiento para la síntesis de (17 α)-17-hidroxi-3-metoxiestra-2,5(10)-dien-17-carbonitrilo de fórmula (III) caracterizado por hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV)



con 1,5-10 equivalentes mol de cianuro de álcali en un disolvente de tipo alcohol alifático de cadena corta en presencia de un ácido orgánico débil.

ASSIGNMENT

**CSÖRGEI, János;
HORVÁTH, Anita;
SÁNTA, Csaba;
MAHÓ, Sándor;
BÉNI, Zoltán;
HORVÁTH, János**

by means of this document assign(s) to

RICHTER GEDEON NYRT

A company organized under the laws of
Hungary

Domiciled in

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

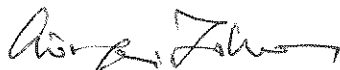
all my (our) rights, title and interest in and to my (our)
invention entitled and as fully set forth and described in:

**A PROCESS FOR THE PRODUCTION OF 19-
NORPREGN-4-EN-3,20-DIONE-17.ALPHA.-OL
(GESTONORONE) AND INTERMEDIATES
THEREFOR**

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

Done and subscribed in **Budapest**

On the 23 day of May of 2016



Signature of the inventors



Signature of the inventors



CESION

**CSÖRGEI, János;
HORVÁTH, Anita;
SÁNTA, Csaba;
MAHÓ, Sándor;
BÉNI, Zoltán;
HORVÁTH, János**

por medio de la presente cedo (cedemos) a

RICHTER GEDEON NYRT

Una compañía organizada bajo las leyes de
Hungría

domiciliada en

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

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

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

Dado y firmado en **Budapest**

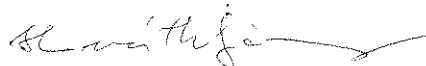
A los 23 días del mes de mayo de 2016



Signature of the inventors



Signature of the inventors





(51) International Patent Classification:

C07J 1/00 (2006.01) C07J 41/00 (2006.01)

C07J 7/00 (2006.01) C07J 51/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2014/066907

(22) International Filing Date:

15 December 2014 (15.12.2014)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

P1300722 16 December 2013 (16.12.2013) HU

(71) Applicant: RICHTER GEDEON NYRT. [HU/HU];
Gyömrői út 19-21., H-1103 Budapest (HU).(72) Inventors: CSÖRGEI, János; Párnás u. 5/A, H-1213
Budapest (HU). HORVÁTH, Anita; Törökvari út 120., H-
8800 Nagykanizsa (HU). SÁNTA, Csaba; Szentmihályi út
25-27., H-1144 Budapest (HU). MAHÓ, Sándor; Rím u.
20., H-1183 Budapest (HU). BÉNI, Zoltán; Bercsényi utca
20., H-2234 Maglód (HU). HORVÁTH, János; Ecseri út
6., H-1098 Budapest (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).

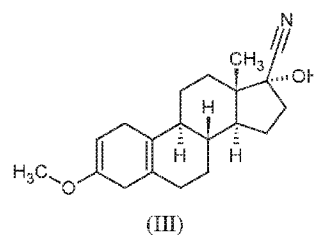
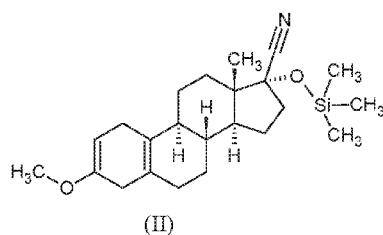
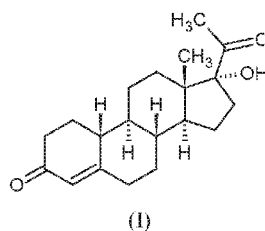
Declarations under Rule 4.17:

- 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))

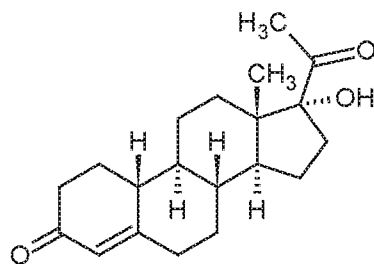
(54) Title: A PROCESS FOR THE PRODUCTION OF OF 19-NORPREGN-4-EN-3,20-DIONE-17.ALPHA.-OL (GESTONOR-ONE) AND INTERMEDIATES THEREFOR



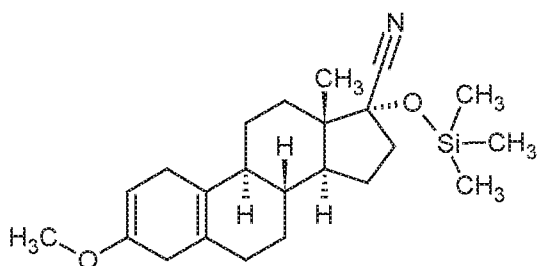
(57) Abstract: The present invention relates to a new stereoselective process for the synthesis of 17(α)-17-acetyl-17-hydroxy-estr-4-en-3-one of formula (I), as well as to the new intermediates of the process. The 17(α)-17-acetyl-17-hydroxy-estr-4-en-3-one (gestonorone) is an important intermediate in the synthesis of the active ingredients having progestogen activity - such as gestonorone capronate and norgestrel acetate. Formulas (I), (II) and (III).

A PROCESS FOR THE PRODUCTION OF OF 19-NORPREGN-4-EN-3,20-DIONE-17.ALPHA.-OL (GESTONORONE) AND INTERMEDIATES THEREFOR.

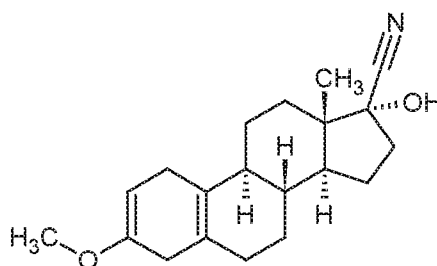
The present invention relates to a new stereoselective process for the synthesis of 17(α)-17-acetyl-17-hydroxy-estr-4-en-3-one of formula (I) using the compound of formula (IV) as starting material, as well as to the new intermediates of the process.



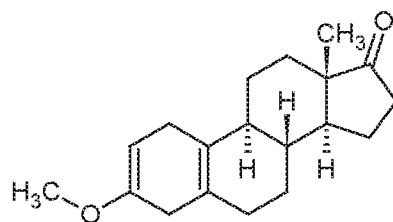
(I)



(II)



(III)



(IV)

The 17(α)-17-acetyl-17-hydroxy-estr-4-en-3-one (hereafter: gestonorone) is an important intermediate in the synthesis of the active ingredients having progestogen activity – such as gestonorone capronate and nomegestrol acetate. There are various

known processes in the literature for its synthesis. The first was described in 1953 (MXX762308, **US 2,781,365**; **GB 762,308**). In this process the gestonorone was synthesized starting from 17-acetyl-3-hydroxy-estra-1,3,5(10),16-tetraene via a derivative of 17 β -acetyl-17 α -hydroxy-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-triene protected in position 20 with ethylene ketal.

In the **US patent No. 3,381,003** the gestonorone is synthesized starting from estron-3-alkyl ether (Figure 1.). The pregnane side-chain in position 17 is synthesized in a complicated and time-consuming 7-step process. The oxo group in position 20 is protected as ethylene ketal, then the necessary transformations are carried out on the A-ring.

The estron-3-alkyl ether is ethynylated in position 17, the 17 hydroxyl group of the obtained compound is acylated and the ethynyl group is brominated with N-bromoacetamide in an organic solvent in the presence of *tert*-butanol and water. In the next debromination reaction the 17 α -acetyl-3-alkoxy-17 β -hydroxy-gona-1,3,5(10)-trien-17 β -yl-acetate is formed in the presence of zinc and acetic acid, which is then reduced with calcium metal in liquid ammonia. The isopregnane side-chain of the obtained compound is isomerized in acetic acid in the presence of zinc at reflux temperature for 24 h. The hydroxyl group in position 17 is introduced the following way: the oxo group in position 20 is transformed into enol acetate with acetic anhydride in the presence of catalytic amount of *p*-toluenesulfonic acid and the formed $\Delta^{17(20)}$ -double bond is oxidized with perbenzoic acid. Finally the oxo group in position 20 is transformed into ethylene ketal with ethylene glycol in the presence of catalytic amount of *p*-toluenesulfonic acid. The next two reaction steps are carried out as described in point 1, the derivative of 17 β -acetyl-17 α -hydroxy-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-triene protected in position 20 with ethylene ketal is reduced with lithium metal in liquid ammonia and the obtained compound is transformed into gestonorone with acid hydrolysis.

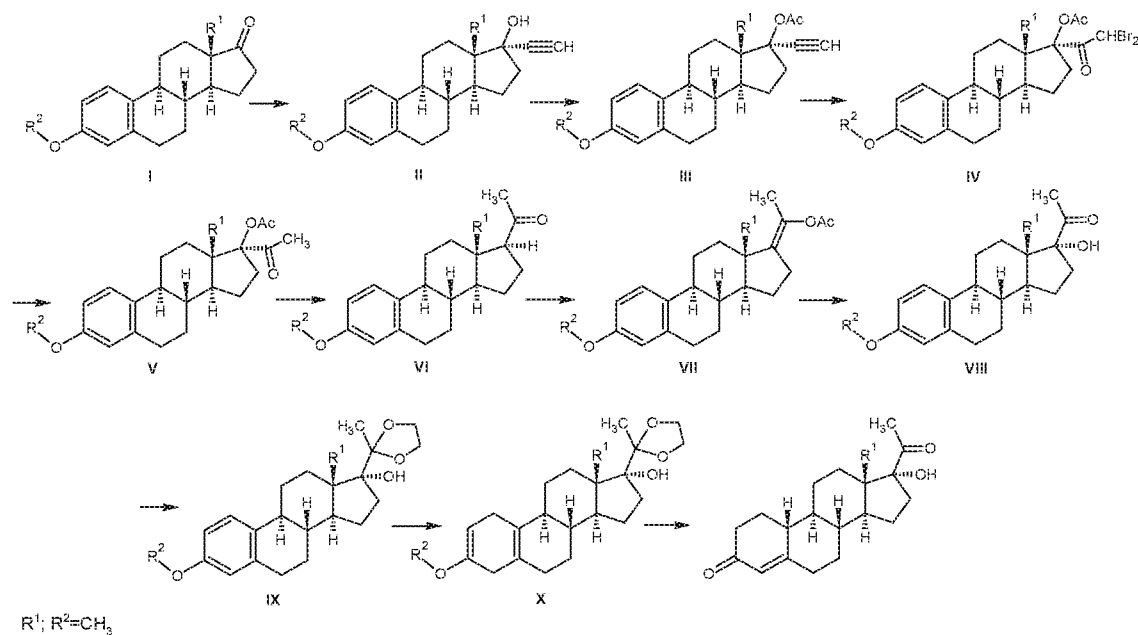


Figure 1.

According to the **US patent No. 3,423,435** 17-cyano-17-hydroxy-3-methoxy-estra-2,5(10)-diene (a mixture of isomers/diastereomers) is synthesized starting from 3-methoxy-estra-2,5(10)-dien-17-one with acetone cyanohydrin, which is acylated with acetic anhydride in pyridine (Figure 2.). The synthesis of cyanohydrin is also described starting from 19-nor-androsten-dione.

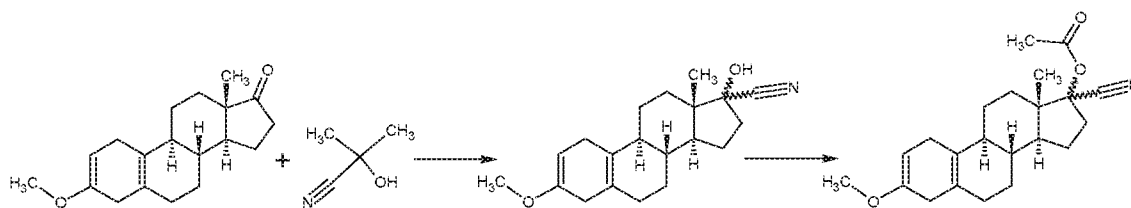


Figure 2.

During the two processes below the 17 α -hydroxy-pregnane side-chain is synthesized starting from estr-4-en-3-one or an estr-4-en-3-one derivatives.

In the **US patent No. 3,764,615** the synthesis of the 17 α -hydroxy-pregnane derivatives is described (Figure 3.). The pregnane side-chain is synthesized via the

sulfite ester derivatives of 17 α -ethynyl-17 β -hydroxy steroids the following way: the ethynyl group is transformed into pregnane side-chain via hydration in the presence of mercury salt. The disadvantage of the process is the use of environmental pollutant mercury salt.

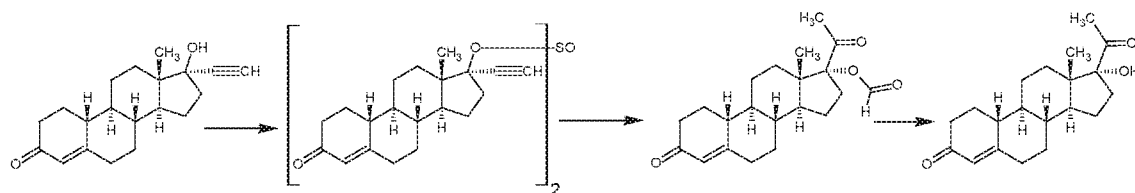


Figure 3.

In the Chinese article published in **Journal of Central South University of Technology (English Edition) (2004), 11(3), 300-303** estr-4-en-3-on-17-cyanohydrine is synthesized from estr-4-en-3,17-dione with potassium cyanide in aqueous methanol, then the oxo group of the obtained product is protected as ketal using ethylene glycol and boron trifluoride as catalyst. The tertiary hydroxyl group is protected with butyl vinyl ether and the pregnane side-chain is formed with methyl lithium in diethyl ether as solvent. The protective groups are removed with hydrochloric acid hydrolysis. The overall yield of the six-step process is 63% (Figure 4.).

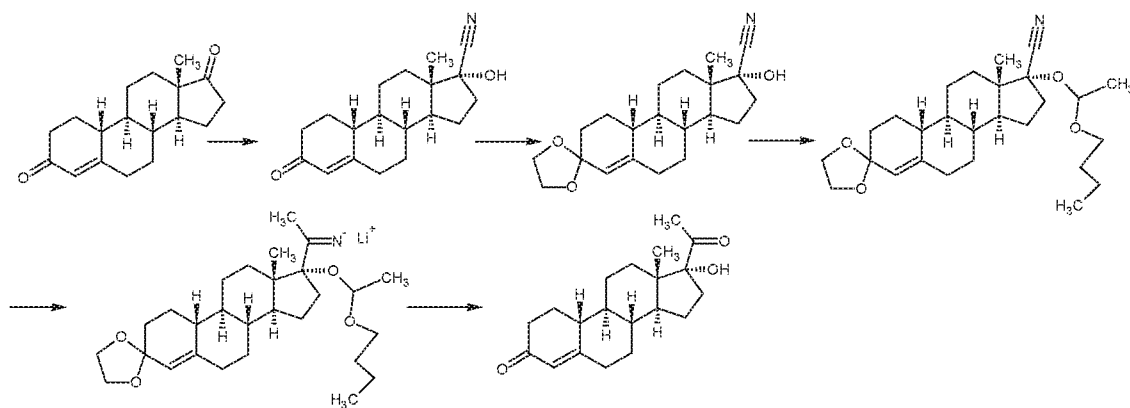


Figure 4.

During our experiments surprisingly it was found, that the pregnane side-chain can be synthesized in much fewer steps and under milder reaction conditions as compared to the above described processes. A cyanohydrine precursor compound with

the proper steric arrangement is required for the formation of the pregnane side-chain. The β -cyanohydrine of formula (III) is obtained from the starting material in high epimeric purity, then the hydroxyl group in position 17 is protected as silyl ether. Although the starting material contains an acid labile enol ether moiety, but the silyl ether type protective group in position 17 can be synthesized under neutral reaction conditions used in our process.

The process can also be applied in those cases when the compounds contain acid labile moieties (for example enol ether), while the alkoxy ether type protective groups are not suitable for this purpose.

The basis of our invention is the discovery, that the silyl ether protected cyanohydrines can be reacted with methyl lithium under proper reaction conditions and the pregnane side-chain can simply be synthesized.

The starting material, the 3-methoxy-estra-2,5(10)-dien-17-one of formula (IV), which can be synthesized for example according to the process described in the US patent No. 3,423,435 (from estron-3-methylether with Birch reduction) or from other aromatic intermediate with Birch reduction and oxidation, can easily be transformed into 3-oxo-4-ene derivative, on the other hand it has an appropriate protective group, therefor (17 α)-17-acetyl-17-hydroxy-estr-4-en-3-one of formula (I) can be synthesized in fewer reaction steps. Because of the mild reaction conditions there is no need to use selective protective groups such as ketal or enol ether type protective groups in contrast to the synthesis starting from 3-oxo-4-ene intermediate.

It is also advantageous that under appropriately selected reaction conditions the 17 α -hydroxy-17 β -nitril (β -cyanohydrine) of formula (III) is obtained from compound (IV) in excellent yield and in high epimeric purity. The explanation of this is that in the first phase of the reaction the amount of the starting material is reduced to less than 1% by choosing the right special reaction conditions, then in the second phase of the reaction the crystallization of the β -cyanohydrine is induced from the formed isomeric

mixture of cyanohydrine by proper selection of the reaction conditions, this way the equilibrium of the isomerization reaction is shifted towards the β -cyanohydrine.

The methylation of cyanohydrine of formula (II) preferably protected in position 17 with silyl ether can not be carried out with methyl lithium, in fact only by-products are formed under harsh reaction conditions too. If a suitable complex-forming agent, for example tetraalkyl ethylendiamine, preferably N,N,N',N'-tetramethylethyldiamine, is used to transform the reagent containing methyl lithium oligomers into monomers, the methylation reaction of cyanohydrine protected in position 17 with silyl ether can be carried out in good yield and in good quality.

The invention also relates to the intermediates of formula (II) and (III) of the process.

According to the above mentioned facts the strategy of our synthesis was so elaborated that the requirements of the guidelines for planning a modern industrial synthesis of steroids were taken into consideration and best fulfilled.

The process of our invention is more simple and shorter and the obtained final product fulfills the high quality requirements owing to the properly chosen starting material.

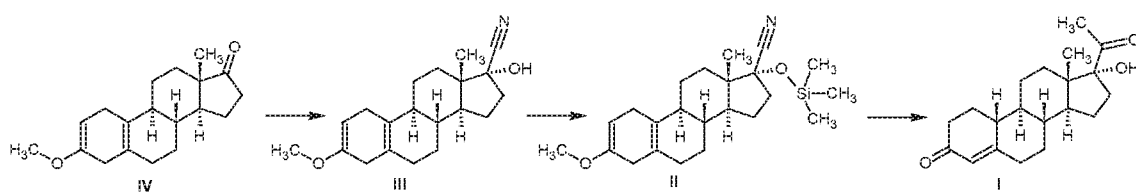


Figure 5.

The process of our invention (Figure 5.) is described in detail hereunder.

The synthesis of compound (III) from compound (IV) is carried out the following way:

Short-chain aliphatic alcohols, preferably methanol or ethanol are used as solvent.

Alkali cyanides, preferably potassium or sodium cyanides are used as reagents, the molar ratio is selected between 1.5-10, preferably between 2-4 mol, and a mild organic acid, preferably acetic acid is used as further reagent for liberating hydrogen cyanide, the molar ratio is selected between 1.3-8, preferably between 1.5-3 mol.

The temperature of the reaction is kept between +20-+63°C, preferably the temperature program described in Example 1 is kept.

The synthesis of compound (II) from compound (III) is carried out the following way:

Ethers, for example diethyl ether, tetrahydrofuran, methyl tert-butyl ether, diisopropyl ether, preferably methyl tert-butyl ether or tetrahydrofuran are used as solvent.

Trimethyl chlorosilane is used as reagent in the presence of imidazole, the molar excess of the reagent is between 2-10 mol, preferably 2.5-4 mol.

The temperature of the reaction is kept between 0-+40°C, preferably between 0-+10°C.

The synthesis of compound (I) from compound (II) is carried out the following way:

Ethers or formaldehyde dialkylacetals, for example diethyl ether, tetrahydrofuran, methyltetrahydrofuran, methyl tert-butyl ether, diisopropyl ether, diethoxymethane, dimethoxymethane, preferably methyl tert-butyl ether, tetrahydrofuran or diethoxymethane are used as solvent.

The excess of methyl lithium reagent can be 1.5-10 mol equivalent, preferably 2.5-5 mol equivalent.

The stability of methyl lithium oligomers can be reduced with substituted 1,2-diamino-ethanes, preferably with N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine.

The temperature of the reaction is kept between -78 and -10°C, preferably between -40 and -20°C.

The protected imine obtained as intermediate is transformed into the final product of formula (I) with mineral acids or strong organic acids, for example with hydrochloric acid, sulfuric acid, potassium hydrogensulfate, sodium hydrogensulfate, p-toluenesulfonic acid, perchloric acid, preferably with hydrochloric acid.

During the hydrolysis alcohols or ethers, preferably methanol, ethanol or methyl tert-butyl ether, diethoxymethane, tetrahydrofuran are used as solvent.

The hydrolysis is carried out at a temperature between 0°C and the boiling point of the applied solvent, preferably between +5 and +40°C.

The process of our invention is illustrated by the following not limiting examples.

Example 1

Synthesis of (17 α)-17-hydroxy-3-methoxyestra-2,5(10)-dien-17-carbonitrile

Under inert atmosphere 50.0 g of 3-methoxyestra-2,5(10)-dien-17-one was suspended in 500 ml of ethanol and 34.25 g of potassium cyanide and 0.15 g of 2,6-ditert-butyl-4-methyl-phenol were added while stirring. After 10 minutes stirring 20.0 ml of acetic acid was added dropwise over a period of 10 minutes. The reaction mixture was warmed from 30-35°C to 58-63°C, stirred at this temperature for 1 h, then cooled to 20-25°C and stirred for 16 h. 50 ml of water was added to the reaction mixture and the slurry was stirred for 1 h. The precipitated crystals were filtered off, suspended with 5x150 ml of water, and washed with 2x100 ml of water. The wet crystals were stirred under inert atmosphere with 300 ml of ion-exchanged water for 15 minutes, filtered off

and washed with 2x100 ml of water. The wet crystals were washed with 75 ml of cold ethanol and 3x50 ml of methyl tert-butyl ether.

Yield: 53.0 g (96.9%)

Purity (HPLC): 97.49%

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 6.26 (s, 1H), 4.64 (t, J=3.3 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.70-2.87 (m, 1H), 2.49-2.63 (m, 2H), 2.37-2.49 (m, 1H), 2.22-2.34 (m, 1H), 1.97-2.08 (m, 1H), 1.76-1.96 (m, 3H), 1.61-1.75 (m, 4H), 1.51-1.60 (m, 1H), 1.37-1.47 (m, 1H), 1.24-1.36 (m, 2H), 1.11-1.25 (m, 2H), 0.83 (s, 3H)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ : 151.8, 127.3, 124.3, 121.8, 90.4, 76.5, 53.4, 48.9, 46.6, 44.3, 38.7, 37.4, 33.6, 29.8, 27.8, 26.9, 24.6, 22.9, 16.2

Example 2

Synthesis of (17 α)-3-methoxy-17-[(trimethylsilyl)-oxy]-estr-2,5(10)-dien-17-carbonitrile

Under inert atmosphere to a stirred mixture of 53.0 g of (17 α)-17-hydroxy-3-methoxyestra-2,5(10)-dien-17-carbonitrile, 0.15 g of 2,6-ditert-butyl-4-methyl-phenol and 900 ml of methyl tert-butyl ether a solution of 36.0 g of imidazole in 100 ml of tetrahydrofuran was added. The reaction mixture was cooled to 0-5°C and 60.0 ml of trimethylchlorosilane was added dropwise at such a rate to keep the temperature below 5°C. After stirring for 2 h 50 ml of water was added to the reaction mixture and after 10 minutes stirring the organic phase was separated and washed with 3x50 ml of water. The organic phase was dried over 7.5 g of MgSO₄, filtered and the filtered drying agent was washed with 2x25 ml of methyl tert-butyl ether. The filtrate was concentrated to half volume, and 3x300 ml of methyl tert-butyl ether was distilled off at 30-35°C. The solution was diluted to 600 ml and used in the next step.

Dry substance content: 58.9 g (90.4%)

Water content: 0.09 g/100 ml

Purity (HPLC): 96.53%

^1H NMR (CD_2Cl_2 , 500 MHz) δ : 4.65 (t, $J=3.3$ Hz, 1H), 3.50-3.57 (m, 3H), 2.80-2.95 (m, 1H), 2.56-2.69 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.33-2.41 (m, 1H), 2.09 (br. s., 1H), 2.01 (ddd, $J=14.8, 9.2, 5.6$ Hz, 1H), 1.95 (dd, $J=13.3, 2.8$ Hz, 1H), 1.90 (dd, $J=6.4, 0.7$ Hz, 1H), 1.76-1.84 (m, 1H), 1.60-1.76 (m, 4H), 1.49-1.55 (m, 1H), 1.33-1.44 (m, 2H), 1.20-1.32 (m, 2H), 0.92 (s, 3H), 0.25 (s, 9H)

^{13}C NMR (CD_2Cl_2 , 125 MHz) δ : 153.1, 128.1, 125.4, 121.6, 91.0, 79.4, 54.2, 51.0, 47.6, 45.3, 40.0, 39.5, 34.6, 31.0, 30.8, 28.8, 27.9, 25.8, 24.0, 16.7, 1.3

Example 3

Synthesis of (17 α)-17-acetyl-17-hydroxy-estr-4-en-3-one

The stirred solution of (17 α)-3-methoxy-17-[(trimethylsilyl)-oxy]-estr-2,5(10)-dien-17-carbonitrile in 600 ml of methyl tert-butyl ether was cooled to -40°C , then 80 ml of N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine and 180 ml of methyl lithium solution (3M in diethoxymethane) were added at such a rate to keep the temperature below -30°C . The reaction mixture was stirred at this temperature for 1 h, then poured into 1000 ml of 4N hydrochloric acid solution cooled to -15 - $(-10)^\circ\text{C}$ with intensive cooling. The reaction mixture was stirred at 20 - 25°C for 16 h, then the pH of the solution was adjusted to 4-5 by the addition of about 800 ml of 3M sodium acetate. The volatile organic components were distilled off and the residue was stirred at 20 - 25°C for 1 h. The precipitated crude product was filtered off, suspended with 5x500 ml of water, washed with 100 ml of cold methanol, and dried in vacuum oven.

Yield: 32.42 g (67.1%)

Purity (HPLC): 89.66%

Under inert atmosphere 32.42 g of crude product was added to 97 ml of methanol at 60°C , after a clear solution was obtained the mixture was cooled to 20 - 25°C . 16.2 ml of water was added to the stirred slurry over a period of 2-3 minutes, then it was cooled to

0-5°C. After stirring for 1 h, the crystals were filtered off, suspended with a mixture of 11.2 ml of water and 67.1 ml of methanol, then dried in vacuum oven.

Yield: 25.67 g (79.2%)

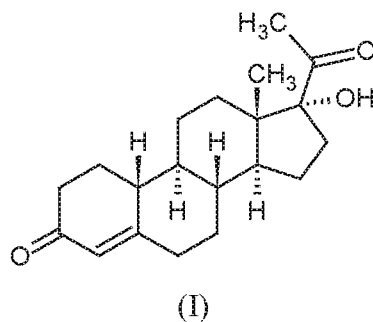
Purity (HPLC): 98.47%

¹H NMR (CDCl₃, 800 MHz) δ: 5.82-5.85 (m, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.69 (ddd, J=14.9, 11.5, 3.1 Hz, 1H), 2.47-2.51 (m, 1H), 2.39-2.43 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.23-2.31 (m, 3H), 2.06-2.11 (m, 1H), 1.89-1.93 (m, 1H), 1.81-1.88 (m, 2H), 1.72-1.80 (m, 2H), 1.61 (ddd, J=15.2, 9.2, 6.3 Hz, 1H), 1.52-1.58 (m, 1H), 1.35-1.44 (m, 3H), 1.22-1.29 (m, 1H), 1.12-1.18 (m, 1H), 0.90 (dtd, J=12.0, 10.6, 4.2 Hz, 1H), 0.78 (s, 3H)

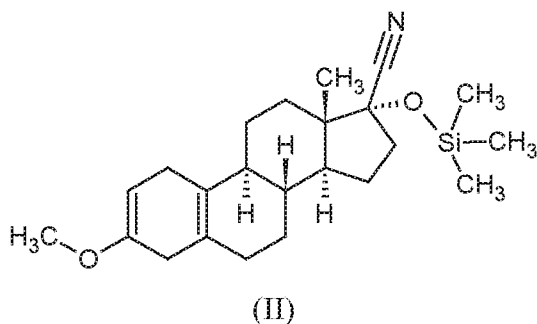
¹³C NMR (CDCl₃, 201 MHz) δ: 211.6, 199.9, 166.4, 124.6, 89.8, 49.2, 49.0, 48.4, 42.4, 40.2, 36.5, 35.5, 33.5, 31.1, 30.0, 27.9, 26.6, 25.9, 23.8, 15.5

Claims

1. Process for the synthesis of **(17 α)-17-acetyl-17-hydroxy-estr-4-en-3-one** of formula (I)



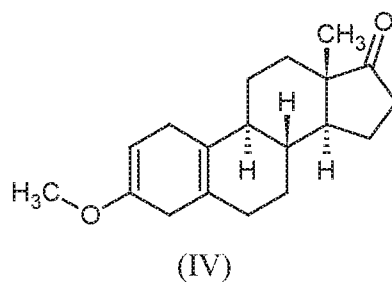
characterized by reacting the compound of formula (II)



with 1.5-10 mol equivalent of methyl lithium in the presence of substituted 1,2-diamino-ethane in an ether or formaldehyde diacetal type solvent or a mixture thereof at a temperature between -78° and -10°C , then reacting the protected imine derivative obtained as intermediate with mineral acids or strong organic acids at a temperature between 0°C and the boiling point of the applied organic solvent.

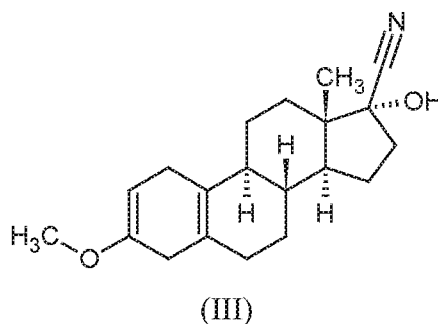
2. The process according to claim 1, **characterized by** synthesizing the compound of formula (II) the following way:

i) reacting the compound of formula (IV)



with 1.5-10 mol equivalent of alkali cyanide in a short-chain aliphatic alcohol type solvent in the presence of a mild organic acid, then

ii) reacting the obtained compound of formula (III)



with 2-10 mol equivalent of trimethylchlorosilane in the presence of imidazole in an ether type solvent at a temperature between 0 and +40°C.

3. The process according to claim 2, **characterized by** carrying out the reaction in step i) in ethanol.

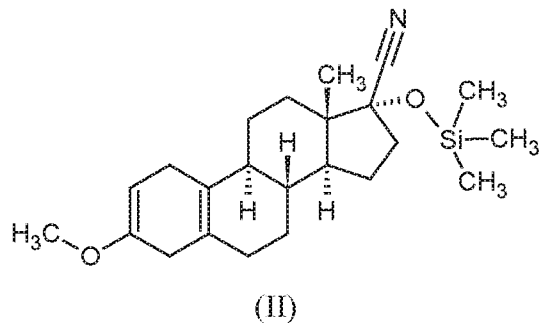
4. The process according to claim 2, **characterized by** using potassium cyanide or sodium cyanide as reagent in step i).

5. The process according to claim 2, **characterized by** preferably using 2-4 mol excess of cyanide reagent in step i).

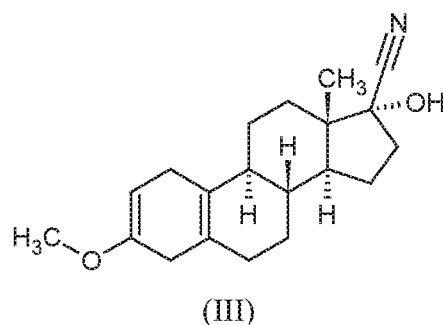
6. The process according to claim 2, **characterized by** preferably using acetic acid as mild organic acid in step i).

7. The process according to claim 2, **characterized by** preferably using 1.5-3 mol excess of acetic acid in step i).
8. The process according to claim 2, **characterized by** carrying out the reaction in step ii) preferably at a temperature between 0 and +10°C.
9. The process according to claim 2, **characterized by** carrying out the reaction in step ii) in methyl tert-butyl ether or tetrahydrofuran.
10. The process according to claim 2, **characterized by** preferably using 2.5-4 mol excess of reagent in step ii).
11. The process according to claim 1, **characterized by** using 2.5-5 mol excess of methyl lithium.
12. The process according to claim 1, **characterized by** using N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine as substituted 1,2-diamino-ethane.
13. The process according to claim 1, **characterized by** carrying out the reaction at a temperature between -40 and -20°C.
14. The process according to claim 1, **characterized by** using hydrochloric acid in the transformation of the protected imine obtained as intermediate into the compound of formula (I).
15. The process according to claim 1, **characterized by** carrying out the transformation of the protected imine obtained as intermediate into the compound of formula (I) in a mixture of water and tert-butyl methyl ether, or diethoxymethane as solvent.
16. The process according to claim 1, **characterized by** carrying out the hydrolysis and acidic rearrangement at a temperature between +5 and +40°C.

17. **(17 α)-3-methoxy-17-[(trimethylsilyl)-oxy]-estr-2,5(10)-dien-17-carbonitrile** of formula (II)

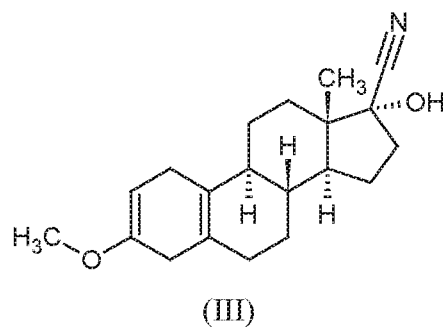


18. Process for the synthesis of **(17 α)-3-methoxy-17-[(trimethylsilyl)-oxy]-estr-2,5(10)-dien-17-carbonitrile** of formula (II) characterized by reacting the compound of formula (III)

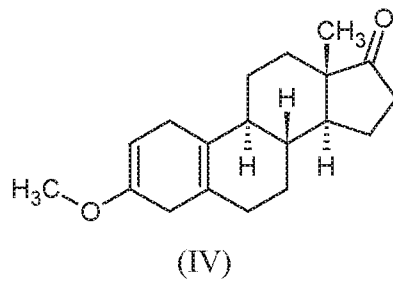


with 2-10 mol equivalent of trimethylchlorosilane in the presence of imidazole in an ether type solvent at a temperature between 0 and +40°C.

19. **(17 α)-17-hydroxy-3-methoxyestra-2,5(10)-dien-17-carbonitrile** of formula (III).



20. Process for the synthesis of **(17 α)-17-hydroxy-3-methoxyestra-2,5(10)-dien-17-carbonitrile** of formula (III) characterized by reacting the compound of formula (IV)



with 1.5-10 mol equivalent of alkali cyanide in a short-chain aliphatic alcohol type solvent in the presence of a mild organic acid.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2014/066907

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07J1/00	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		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RUI-REN TANG: "Stereoselective asymmetric synthesis and characterization of 17a-acetoxy- 19-nor-progesterone", J. CENT. SOUTH UNIV. TECHNOL. SEP, vol. 11, no. 3, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 300-303, XP55175119, cited in the application page 301, paragraph 2.3.1 - page 302, paragraph 2.3.3 -----	1-20
A	US 3 423 435 A (KLIMSTRA PAUL D) 21 January 1969 (1969-01-21) cited in the application examples 1-3 ----- -/-	1-20
☒ 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 11 March 2015		Date of mailing of the international search report 25/03/2015
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/IB2014/066907

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DD 289 540 A5 (JENAPHARM VEB [DE]) 2 May 1991 (1991-05-02) example 3 page 1, last paragraph -----	1-20
A	EMILIE CLAUDEL ET AL: "An Efficient Hemisynthesis of 20- and 21-[13C]-Labeled Cortexolone: A Model for the Study of Skin Sensitization to Corticosteroids", SYNTHESIS, no. 20, 3 September 2009 (2009-09-03), pages 3391-3398, XP055157974, ISSN: 0039-7881, DOI: 10.1055/s-0029-1216986 page 3392, scheme 2 -----	1-20
A	CÉCILE ARBEZ-GINDRE ET AL: "Methyl exchange on silicon during the addition of methylmagnesium iodide to a cyanohydrin O-silyl ether", CHEMICAL COMMUNICATIONS, no. 5, 1 January 1999 (1999-01-01), pages 431-432, XP55175439, ISSN: 1359-7345, DOI: 10.1039/a809782h page 431, column 1, scheme 2 -----	1-20
A	E. V. POPOVA ET AL: "Synthesis of pregnane derivatives", CHEMISTRY OF NATURAL COMPOUNDS, vol. 20, no. 3, 1 January 1984 (1984-01-01), pages 302-304, XP055157966, ISSN: 0009-3130, DOI: 10.1007/BF00575752 page 302 -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2014/066907

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3423435	A	21-01-1969	GB 1109626 A	10-04-1968
			US 3423435 A	21-01-1969

DD 289540	A5	02-05-1991	NONE	

Traducción Oficial

Richter Gedeon Nyrt.

PODER

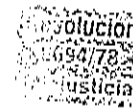
Traducción original en español e Inglés

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 Budapest, 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 Gedecion 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 MÉNDEZ 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:

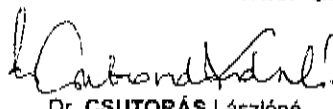
Trademark registrations and renewals; deposit and registration of commercial names and commercial ensigns; registration and renewal of domain names; obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits layout-designs and vegetal varieties; recordals of mergers, changes of name, 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,

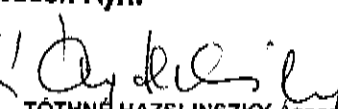
to which end it empowers them to file requests, petitions and lawsuits, appeals and objections, pay taxes, receive, including faculties to enter into settlement agreements, conciliations and transactions, abandon applications and renounce to intellectual property rights and, in general, to take all the 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 MÉNDEZ 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:



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.

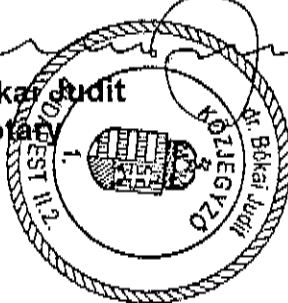
--- I hereby certify that the document attached hereto was signed by **Dr. Csutorás Lászlóné** (born Szigetvár, on 24th of January 1953., mother's name: Gaál Erzsébet), identified by her Hungarian Passport No. BB1741234, residing in Hungary, H-2093 Budajenő, Szőlő u. 25., and by

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)

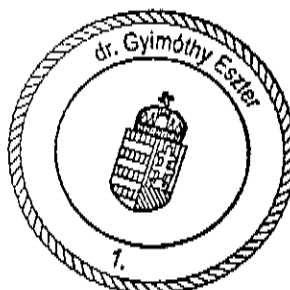
7. Kiállító: **Magyar Országos Közjegyzői Kamara**
By: **Hungarian Chamber of Civil Law Notaries**

8. Ügyszám: **A01/2009/4506**
No.:

9. Pecsét (bélyegzőlenyomat):
Seal/tamp:

10. Aláírás:
Signature:

[Handwritten signature]



RESUMEN

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento estereoselectivo para la síntesis de 17(α)-17 -acetil-17-hidroxi-estr-4-en-3-ona de fórmula (I), así como a los nuevos productos intermedios del procedimiento. La 17(α)-17-acetil-17-hidroxi-estr-4-en-3-ona (gestonorona) es un producto intermedio importante en la síntesis de los principios activos que tienen actividad progestogénica, tales como capronato de gestonorona y acetato de nomegestrol. Fórmulas (I), (II) y (III).