



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0619428-1 B1



(22) Data do Depósito: 11/10/2006

(45) Data de Concessão: 17/02/2021

(54) Título: PROCESSO PARA A SÍNTESE DE 17A-CIANOMETIL-17SS-HIDROXIESTRA-4,9-DIENO-3-ONA

(51) Int.Cl.: C07J 41/00.

(30) Prioridade Unionista: 05/12/2005 HU P05 01132.

(73) Titular(es): RICHTER GEDEON NYRT..

(72) Inventor(es): LAJOSNÉ DANCSI; SÁNDOR MAHÓ; ANTAL ARANYI; JÁNOS HORVÁTH.

(86) Pedido PCT: PCT HU2006000091 de 11/10/2006

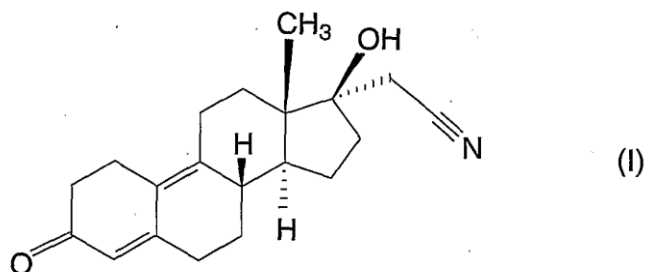
(87) Publicação PCT: WO 2007/066158 de 14/06/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 04/06/2008

(57) Resumo: 17a-CIANOMETIL-17(BETA)-HIDROXI-ESTRA-4,9-DIENO-3-ONA DE ALTA PUREZA E PROCESSO PARA A SÍNTESE DA MESMA A invenção está relacionada a um novo processo para a síntese de 17(alfa)-cianometil-17(beta)-hidroxi-estra-4, 9-dieno-3-ona (posteriormente em dienogest) da fórmula (I) a partir de 3-metoxi-17-hidroxi-estra-2,5 (10) -dieno da fórmula (V). A invenção está relacionada também à 17(alfa)-cianometil-17(beta)-hidroxi-estra-4,9-dieno-3-ona de alta pureza e composições farmacêuticas contendo a mesma como ingrediente ativo. As composições farmacêuticas de acordo com esta invenção contêm o dienogest de alta pureza da fórmula (I), no qual a quantidade total de impurezas é inferior a 0,1%, enquanto a quantidade de 4-bromo-dienogest é inferior ao limite de detecção (0,02%) como ingrediente ativo ou pelo menos um dos ingredientes ativos e materiais auxiliares, os quais são comumente utilizados na prática, como veículos, excipientes ou diluentes. De acordo com a presente invenção, o dienogest da fórmula (I) é sintetizado do seguinte modo: i) 3-metoxi-17-hidroxi-estra-2,5 (10) -dieno da fórmula (V) é reagido com isopropilato de alumínio na presença de ciclohexano em um solvente orgânico inerte sob aquecimento; ii) a 3-metoxi-estra-2,5(10)-dieno-17-ona obtida da fórmula (IV) é reagida com cianometil lítio a uma (...).

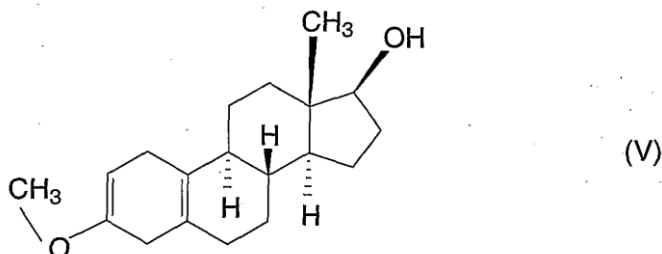
**PROCESSO PARA A SÍNTESE DE 17 α -CIANOMETIL-17 β -HIDROXI-
ESTRA-4,9-DIENO-3-ONA**

A invenção está relacionada a um processo para a síntese de 17 α -cianometil-17 β -hidroxi-estra-4,9-dieno-3-ona
5 (posteriormente em dienogest) da fórmula (I)



10

a partir de 3-metoxi-17-hidroxi-estra-2,5(10)-dieno da fórmula (V)



15

Este composto é utilizado como ingrediente ativo em composições farmacêuticas contraceptivas, como componente progestógeno, na terapia de reposição hormonal assim como
20 em composições contra endometriose.

Nesta descrição, dienogest de alta pureza significa que a quantidade total de impurezas é inferior a 0,1%, enquanto a quantidade de 4-bromo-dienogest é inferior ao limite de detecção (0,02%).

25

Procedimentos conhecidos para a síntese de dienogest da fórmula (I) iniciam com intermediários da síntese total de estrona. A diferença principal entre os procedimentos conhecidos é que as duas ligações duplas características para o composto desejado já estão incluídas no material
30 inicial ou não, e neste último caso as mesmas são formadas

na última etapa da síntese.

De acordo com o pedido de patente alemã de número DD 132.497, 3-metoxi-17 β -espiro-1',2'-oxirano-estra-2,5(10)-dieno é reagido com um cianeto de metal alcalino para
5 produzir um derivado de 17 α -cianometil-17 β -hidroxi-2-enoletér. Então o composto assim obtido é hidrolisado, brominado e desidrobrominado para proporcionar o dienogest da fórmula (I) em 32% de rendimento. A pureza do dienogest obtido é caracterizada pelo ponto de fusão (204°C a 214°C)
10 e rotação ótica $[\alpha]^{25}_D = -290^\circ$, piridina, c=0,5%). De acordo com o método descrito no pedido de patente de número DD 80.023, o 3-metoxi-17 β -espiro-1',2'-oxirano-estra-2,5(10)-dieno utilizado como material inicial pode ser sintetizado reagindo-se dimetilsulfônio metileto e o derivado de 17-oxo
15 obtido pela oxidação de Oppenauer do grupo 17-hidroxi de 3-metoxi-17-hidroxi-estra-2,5(10)-dieno da fórmula (V) - este último sintetizado por métodos conhecidos.

O processo descrito no pedido de patente alemã DD 160.418 é uma modificação do processo acima, no qual o
20 primeiro composto da fórmula (V) é transformado em 3,3-dimetoxi-17-hidroxiestr-5(10)-eno, o grupo 17-hidroxi é oxidado com clorocromato de piridínio - ao invés da oxidação de Oppenauer - então é formado 17 β -espiro-1',2'-oxirano com dimetilsulfônio metileto, e o último é reagido
25 com um cianeto de metal alcalino para obtenção de 3,3-dimetoxi-17 α -cianometil-17 β -hidroxiestr-5(10)-eno. Este composto é hidrolisado com ácido sulfúrico para fornecer 17 α -cianometil-17 β -hidroxiestr-5(10)-eno, a partir do qual, após brominação e subsequente desidrobrominação, o
30 dienogest é obtido em 48% de rendimento. O rendimento total

do processo é de 24%.

O pedido de patente alemã de número DD 296.495 descreve uma síntese em reator único, de acordo com a qual o cetoesteróide inicial - posição 3 do qual contém um grupo 5 hidroxil ou um oxo protegido com pelo menos um ou mais grupos alcoxi - é reagido com lítio cianometílico formado *in situ* na reação de alquilas de lítio ou dialquilamidas de lítio e acetonitrila em um solvente orgânico a baixa temperatura. Desta forma, um grupo 17-hidroxil e um 17- 10 cianometil são formados a partir do grupo 17-oxo, a mistura de reação obtida é tratada com água e o derivado de 17-hidroxil-17-cianometil obtido é isolado ou transformado em dienogest por hidrólise ácida direta. O rendimento do produto final é de 82% iniciando do 3,3-dimetoxi-estra- 15 5(10),9(11)-dieno-17-ona, enquanto utilizando o derivado de 3,3-(1,3-propilenodioxil)-estra-5(10),9(11)-dieno como material inicial o rendimento é de 80%. A pureza do produto é caracterizada pelo ponto de fusão: 208°C a 211,5°C. A síntese consiste de 6 etapas incluídas na preparação do 20 derivado de 17-oxo utilizado como material inicial.

De acordo com o pedido de patente de número EP 0776904, 3,3-(2,2-dimetilpropileno-1,3-dioxil)-4,5-seco- 25 estr-9-eno-5,17-diona é transformada primeiramente em estra-4,9-dieno-3,17-diona e o último em 3,3-etilenodioxil-estra-5(10),9(11)-dieno-17-diona. Após a reação com diodeto de dimetilsulfônio, um derivado de 17β-espiro-1',2'-oxirano é obtido, o qual é reagido com cianeto de potássio para fornecer 17α-cianometil-17β-hidroxil-estra-5(10),9(11)- 30 dieno-3-etilenocetal. O grupo cetal deste composto é hidrolisado com ácido clorídrico para fornecer o produto

final de dienogest em mais de 98% de pureza.

De acordo com os processos iniciando a partir do 3-metoxi-17-hidroxi-estra-2,5(10)-dieno da fórmula (V) mencionada acima, é primeiramente formado um derivado de 5 3,3-dialcoxi-cetal-5(10)-eno, então este último é oxidado a um composto ceto, que é reagido com dimetilsulfônio metileto para fornecer um derivado de 17 β -espiro-1',2'-oxirano, e este é transformado em um derivado de 17 α -cianometil-17 β -hidroxi. O composto obtido é hidrolisado com 10 ácido, então brominado e desidrobrominado para produzir o dienogest da fórmula (I) em 6 etapas.

De acordo com o outro processo iniciando também a partir do composto da fórmula (V) após a oxidação do grupo hidroxil na posição 17 pela oxidação de Oppenauer, o 15 derivado de 17 β -espiro-1',2'-oxirano é sintetizado, o qual é reagido com cianeto de metal alcalino, o 3-enoletor obtido é hidrolisado, brominado e desidrobrominado para produzir o dienogest em 5 etapas.

De acordo com o outro método mencionado acima, a 3,3- 20 etilenodioxo-estra-5(10),9(11)-dieno-17-ona é reagida diretamente com lítio cianometílico ou espito-oxirano é formada primeiro e o anel oxirano é aberto com o cianeto alcalino para fornecer o derivado de 17 α -cianometil-17 β -hidroxi, o qual é hidrolisado para produzir o produto final 25 da fórmula (I).

A síntese dos derivados de 17 β -espiro-1',2'-oxirano iniciando a partir de compostos 17-ceto e derivados de dimetilsulfônio de acordo com os métodos descritos nos pedidos de patente DD 132.497 e EP 0.776.904 são caros e 30 não são ambientalmente amigáveis. A utilização de cianeto

alcalino para a abertura do anel oxirano exige que sejam mantidas instruções de segurança restritas e após o trabalho de reação a mistura origina problemas ambientais.

Nos pedidos de patente mencionados acima, a qualidade do produto é caracterizada apenas pelo ponto de fusão ou, no máximo, pelo conteúdo de substância. As exigências da farmacopéia recente especificam diversos outros métodos para se examinar a quantidade de substância e impurezas, como cromatografia em camada fina e líquida, assim como determina e limita a quantidade e o número de impurezas.

K. Schubert et. al. descreve um processo para a preparação de dienogest, em que o 3-metoxi-17-hidroxi-estra-2,5(10)-dieno é transformado com isopropilato de alumínio em 3-metoxi-estra-2,5(10)-dieno-17-ona, que é então reagida com metileto de dimetilsulfônio, cianeto de sódio, hidrolisado com ácido sulfúrico e tratado com bromina ou hidrobromida de piridínio para fornecer dienogest (*"Synthesis, Effects and Metabolism of the Progestagen and Potential Interceptive Dienogest"*, Studies in Organic Chemistry (Amsterdam), 20 (Nat. Prod Chem.), 143-158).

Nosso objetivo era eliminar as desvantagens dos procedimentos conhecidos mencionadas acima e elaborar uma síntese mais curta, econômica e ambientalmente amigável, a qual possa ser executada em escala industrial, preferivelmente utilizando um intermediário da síntese total de estrona, o 3-metoxi-17-hidroxi-estra-2,5(10)-dieno da fórmula (V) como material inicial.

Nosso outro objetivo era sintetizar um produto de alta pureza, no qual a quantidade total de impurezas fosse

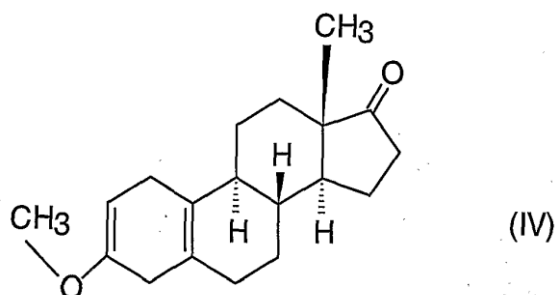
inferior a 0,1%, enquanto a quantidade de 4-bromo-dienogest estivesse abaixo do limite de detecção (0,02%), assim o mesmo seria adequado para a produção de diferentes formulações de drogas.

5 Surpreendente, descobriu-se que utilizar o composto da fórmula (V) como material inicial na síntese do composto da fórmula (III) não é necessário para formar o derivado de 17 β -oxirano, após a abertura do anel epóxido com cianeto alcalino, assim como não é exigido sintetizar o 3,3-
10 dialcoxi-cetal a partir do grupo enoleter do composto da fórmula (V) e oxidar o grupo hidroxil na posição 17 com clorocromato de piridínio. Utilizando-se as condições de reação de acordo com nossa invenção, o composto da fórmula (V) pode ser oxidado pela oxidação de Oppenauer em bom
15 rendimento (90%) sem danificar o anel A (aromatização). Desta forma foi possível elaborar uma síntese de 4 etapas, as quais são mais curtas que aquelas dos procedimentos conhecidos.

De acordo com a presente invenção, o dienogest da
20 fórmula (I) é sintetizado do seguinte modo:

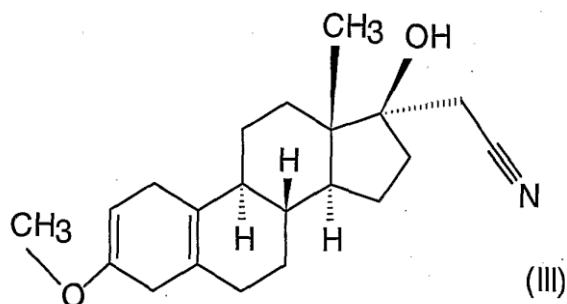
i) o 3-metoxi-17-hidroxi-estra-2,5(10)-dieno da fórmula (V) é reagido com isopropilato de alumínio na presença de ciclohexanona em um solvente orgânico inerte sob aquecimento

25 ii) O 3-metoxi-estra-2,5(10)-dieno-17-ona da fórmula (IV)



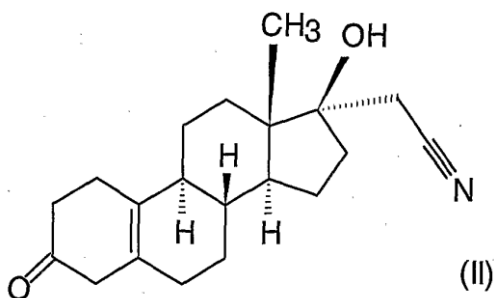
assim obtido é reagido com cianometil lítio a uma temperatura entre 0°C e -30°C,

iii) o 3-metoxi-17 α -cianometil-17 β -hidroxi-estra-2,5(10)-dieno da fórmula (III)



obtido é reagido com um ácido orgânico forte em solução de tetrahydrofurano,

iv) O 17 α -cianometil-17 β -hidroxi-estr-5(10)-eno-3-ona da fórmula (II)



20 obtido é reagido com 1 a 1,5 equivalente de tribrometo de piridínio em solução de piridina a uma temperatura entre 0°C e 60°C, então o dienogest cru obtido, da fórmula (I), é purificado por recristalização e HPLC preparativo.

A etapa ii) é preferivelmente executada a uma temperatura entre -10°C e -20°C, enquanto a etapa iv) entre 25°C e 50°C utilizando-se 1,05 equivalente de tribrometo de piridínio.

A recristalização é, preferivelmente, executada utilizando-se acetona, acetato de etila, acetonitrila, metanol, etanol ou misturas aquosas de diferentes

30

proporções destes solventes, assim como misturas de diferentes proporções de diclorometano e di-isopropil éter ou isopropanol ou terc-butil metil éter.

A fim de se obter alta pureza, o produto
5 recristalizado assim obtido é posteriormente purificado por HPLC preparativo utilizando-se sílica gel como adsorvente e sistemas de solvente diferentes como eluentes, como diclorometano/etil acetato, diclorometano/terc-butil metil éter ou diclorometano/acetona. O diclorometano é evaporado
10 a partir do eluato e o dienogest de alta pureza obtido é isolado a partir do outro componente do sistema de solvente utilizado, por exemplo, acetato de etila, terc-butil metil éter, acetona ou éter diisopropílico, metanol, etanol ou misturas aquosas de proporções diferentes destes solventes.

15 As vantagens de nosso processo são as seguintes:

- a síntese pode ser executada em escala industrial, aumentando o tamanho do lote se comparado ao tamanho descrito nos Exemplos e não provoca problemas técnicos e não influencia a pureza do produto final,

20 - o material inicial da síntese, o 3-metoxi-17-hidroxi-estra-2,5(10)-dieno da fórmula (V), é um produto industrial facilmente acessível,

- a síntese consiste de menos etapas de reação - apenas 4 - que o processo conhecido na literatura - 5, 6 e
25 8 etapas,

- utilizar as condições de reação de acordo com nossa invenção torna os rendimentos das etapas de reação da síntese muito maiores que os rendimentos proporcionados no estado da técnica. O rendimento de cada etapa é superior a
30 80%, portanto o rendimento total é superior a 50%.

- a qualidade do dienogest de alta pureza sintetizado é melhor que as exigências de qualidade da farmacopéia. A quantidade de impurezas é determinada por HPLC. De acordo com estas verificações em nosso produto, a quantidade total
5 de impurezas é inferior a 0,1% e a quantidade de 4-bromo-dienogest, que é uma impureza detectável nas composições farmacêuticas comercializadas em mais de 0,1%, está abaixo do limite de detecção (0,02%).

- na reação de cianometilação os cianetos alcalinos e os derivados de dimetilsulfônio são utilizados, de acordo
10 com as regulamentações ambientais e considerações econômicas, assim como o butil lítio, perigoso e caro, também não é utilizado - uma solução de hexano, de hexil lítio, é utilizada ao invés dos anteriores.

15 O processo de acordo com a invenção é ilustrado pelos exemplos não limitantes a seguir.

Exemplo 1

3-Metoxi-estra-2,5(10)-dieno-17-ona

A uma solução agitada de 106,3 g (0,52 mmol) de
20 isopropóxido de alumínio em 2.000 mL de tolueno seco, 720 mL de ciclohexano, 0,35 g de 2,6-diterc-butil-4-metil-fenol e 100 g (0,307 mol) de 3-metoxi-17-hidroxi-estra-2,5(10)-dieno foram adicionados, então a mistura de reação foi agitada entre 108°C e 110°C por 1 h. A reação foi seguida
25 de TLC. Após o término da reação, a mistura foi resfriada entre 20°C e 25°C, 200 mL de água foram adicionados e a mistura assim obtida foi agitada por 1h. O hidróxido de alumínio precipitado foi filtrado e o filtrado foi concentrado a um volume de 250 mL sob pressão reduzida. Uma
30 mistura de 200 mL de metanol e 100 mL de água foi

adicionada a esta solução concentrada e aquecida - cerca de 60°C - e a suspensão obtida foi resfriada entre 20°C e 25°C e agitada por 1 h. O produto cristalino precipitado foi filtrado e seco abaixo de 40°C em vácuo para produzir 76,4 g (87%) do composto título.

Pureza: min. de 98% (HPLC).

Ponto de fusão: 106°C a 110°C.

EXEMPLO 2

3-Metoxi-17 α -cianometil-17 β -hidroxi-estra-2,5(10)-

dieno

410 mL (1,012 mol) de solução de hexil lítio 2,5 M foram diluídos com 300 mL de tetrahydrofurano seco, a solução foi resfriada a -20°C e 58 mL (1,112 mol) de acetonitrila foram adicionados. À suspensão assim obtida de cianometil lítio, uma solução de 144,8 g (0,506 mol) de 3-metoxi-estra-2,5(10)-dieno-17-ona em 1.450 mL de tetrahydrofurano foi adicionada entre -20°C e -10°C e a mistura de reação foi agitada entre -20°C e -10°C até o término da reação, seguido de TLC. Após o término da reação, foram adicionados 640 mL de água, a fase orgânica foi separada, lavada duas vezes com 60 mL de água e concentrada a um volume de 720 mL sob pressão reduzida. A solução concentrada foi resfriada entre 20°C e 25°C, foram adicionados 720 mL de água, o produto cristalino precipitado foi filtrado e seco abaixo de 40°C em vácuo. O produto cru obtido foi recristalizado a partir do etanol para produzir 143,4 g (86,5%) da composição título.

Pureza: min. de 98% (HPLC).

Ponto de fusão: 145°C a 150°C.

EXEMPLO 3

17 α -cianometoxi-17 β -hidroxi-estr-5(10)-eno-3-ona

A uma solução agitada de 100,8 g (0,8 mol) de dihidrato de ácido oxálico em 560 mL de água, foi adicionada com resfriamento uma solução de 131 g (0,4 mol) de 17 α -cianometil-17 β -hidroxi-3-metoxi-estra-2,5(10)-dieno em 1.050 mL de tetrahidrofurano. Após agitação entre 20°C e 25°C por 1 h, o produto precipitado foi filtrado a seco abaixo de 50°C em vácuo. O produto cru obtido foi recristalizado a partir de acetato de etila para produzir 107 g (85,6%) da composição título.

Pureza: min. de 98% (HPLC).

Ponto de fusão: 170°C a 175°C.

EXEMPLO 4**17 α -cianometoxi-17 β -hidroxi-estra-4,9-dieno-3-ona****(dienogest cru)**

Uma solução agitada de 142 g (0,45 mol) de 17 α -cianometil-17 β -hidroxi-estr-5(10)-eno-3-ona em 850 mL de piridina foi resfriada entre 20°C e 25°C e uma solução de 150 g (0,47 mol) de tribrometo de piridínio em 640 mL de piridina foi adicionada enquanto deixou-se a temperatura da mistura de reação ser elevada a 50°C. Após agitação por 1 h a mistura de reação foi adicionada a uma mistura agitada de 320 mL de ácido sulfúrico concentrado e 5.600 mL de água. Os cristais precipitados foram filtrados e secos abaixo de 60°C em vácuo. O produto cru obtido foi recristalizado a partir de acetona para produzir 116 g (83 %) da composição título.

Quantidade de ingrediente ativo: min. 97% (HPLC).

Impureza 4-bromo-dienogest: máx. 1 % (HPLC).

Ponto de fusão: 210°C a 213°C.

$[\alpha]^{20}_D = -318^\circ$ (c = 1%, diclorometano).

EXEMPLO 5

Purificação de dienogest por HPLC preparativo

Uma coluna metálica de compressão axial dinâmica
5 (diâmetro: 5 cm; comprimento: 60 cm) foi preenchida com 510
g de sílica gel (Uetikon C-gel C-490, tamanho de partícula:
15 a 35 μm) suspensos em 1.400 mL de diclorometano e a
coluna foi condicionada com uma mistura 70:30 de eluente
diclorometano/acetato de etila (2.500 mL). Uma solução de
10 8,5 g de dienogest cru em 210 mL de diclorometano foi
injetada na coluna e o sistema solvente mencionado acima
foi utilizado como eluente com uma taxa de fluxo de 85
mL/min. Um detector UV foi utilizado para detecção. As
frações que continham o composto puro (3.600 mL) foram
15 concentradas, o acetato de etila foi destilado do resíduo e
o dienogest obtido foi recristalizado a partir do acetato
de etila para produzir, após secagem abaixo de 60°C em
vácuo, 7,53 g (90,6%) de dienogest puro.

Quantidade total de impurezas: máximo de 0,1% (HPLC).

20 Impurezas individuais: máximo de 0,02% (HPLC).

Ponto de fusão: 211°C a 214°C .

$[\alpha]^{20}_D = -322^\circ$ (c = 1%, diclorometano).

EXEMPLO 6

Purificação de dienogest por HPLC preparativo

25 Uma coluna de vidro (diâmetro: 2,6 cm; comprimento: 46
cm) foi preenchida com 120 g de sílica gel (Uetikon C-gel
C-490, tamanho de partícula: 15 a 35 μm) e a coluna foi
condicionada com uma mistura 90:10 de eluente
diclorometano/acetona. Uma solução de 2 g de dienogest cru
30 em 50 mL de diclorometano foi injetada na coluna e o

sistema solvente mencionado acima foi utilizado como eluente com uma taxa de fluxo de 10 mL/min. Um detector UV foi utilizado para detecção. As frações que continham o composto puro (700 mL) foram concentradas, a acetona foi destilada do resíduo e o dienogest obtido foi recristalizado a partir da acetona para produzir, após secagem abaixo de 60°C em vácuo, 1,77 g (88,5%) de dienogest puro.

Quantidade total de impurezas: máximo de 0,1% (HPLC).

10 Impurezas individuais: máximo de 0,02% (HPLC).

Ponto de fusão: 211°C a 214°C.

$[\alpha]^{20}_D = -322^\circ$ (c = 1%, diclorometano).

EXEMPLO 7

Purificação de dienogest por HPLC preparativo

15 Uma coluna de vidro (diâmetro: 2,6 cm; comprimento: 46 cm) foi preenchida com 120 g de sílica gel (Uetikon C-gel C-490, tamanho de partícula: 15 a 35 µm) e a coluna foi condicionada com uma mistura 90:10 de eluente diclorometano/acetona. Uma solução de 2 g de dienogest cru em 50 mL de diclorometano foi injetada na coluna e o sistema solvente mencionado acima foi utilizado como eluente com uma taxa de fluxo de 10 mL/min. Um detector UV foi utilizado para detecção. A frações contendo o composto puro (700 mL) foram concentradas, a acetona foi destilada do resíduo e o dienogest obtido foi recristalizado a partir da acetona para um rendimento, após secagem abaixo de 60°C em vácuo, de 1,77 g (88,5%) de dienogest puro.

Quantidade total de impurezas: máximo de 0,1% (HPLC).

Impurezas individuais: máximo de 0,02% (HPLC).

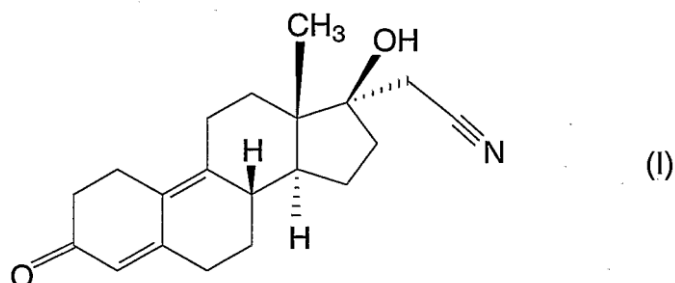
30 Ponto de fusão: 211°C a 214°C.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -322^{\circ}$ (c = 1%, diclorometano).

REIVINDICAÇÕES

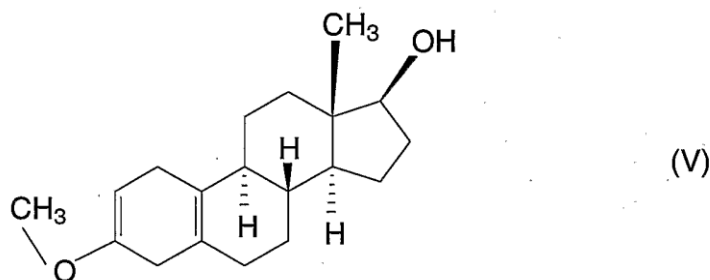
1. Processo para a síntese de 17 α -cianometil-17 β -hidroxi-estra-4,9-dieno-3-ona (posteriormente em dienogest) da fórmula (I):

5



10 a partir de 3-metoxi-17-hidroxi-estra-2,5(10)-dieno da fórmula (V):

15



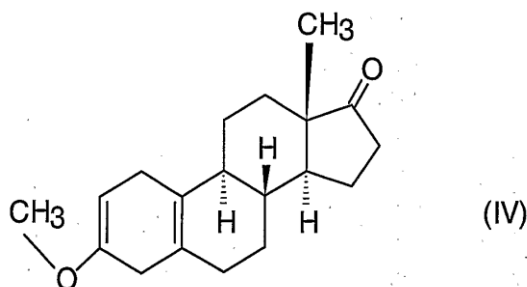
caracterizado por

20

i) reagir o 3-metoxi-17-hidroxi-estra-2,5(10)-dieno da fórmula (V) com isopropilato de alumínio na presença de ciclohexanona em um solvente orgânico inerte sob aquecimento;

ii) reagir o então obtido 3-metoxi-estra-2,5(10)-dieno-17-ona da fórmula (IV):

25

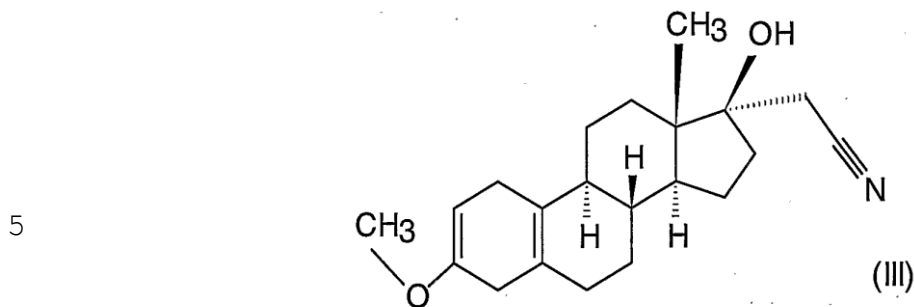


com cianometil lítio a uma temperatura entre 0°C e -30°C;

30

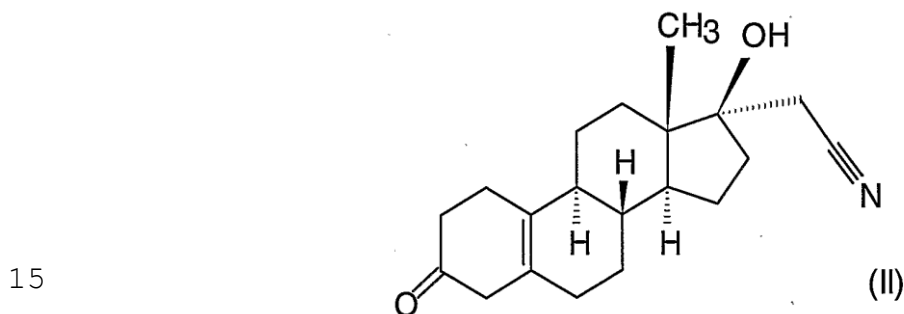
iii) reagir então, o obtido 3-metoxi-17 α -cianometil-

17β-hidroxi-estra-2,5(10)-dieno da fórmula (III):



obtido com um ácido orgânico forte em solução de tetrahidrofurano;

10 iv) reagir o 17α-cianometil-17β-hidroxi-estr-5(10)-eno-3-ona da fórmula (II) obtido:



com 1 a 1,5 equivalente de tribrometo de piridínio em solução de piridina a uma temperatura entre 0°C e 60°C;

e então, purificar o dienogest cru obtido da fórmula (I) por recristalização e HPLC preparativo.

20 2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por realizar a etapa de oxidação i) em tolueno na presença de 20 a 25 equivalentes de ciclohexanona entre 100°C e 120°C.

25 3. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** por a preparação do reagente de cianometil lítio da etapa ii) ser *in situ* a partir de hexil lítio e acetonitrila.

30 4. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** por realizar a reação de cianometilação da etapa ii) entre 0°C e -30°C.

5. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** por realizar a reação de cianometilação da etapa ii) entre -10°C e -20°C .

6. Processo, de acordo com qualquer uma das 5 reivindicações 1 a 5, **caracterizado** por utilizar 2 equivalentes de reagente cianometil lítio na etapa ii).

7. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** por realizar o tratamento ácido da etapa iii) com um ácido orgânico di ou 10 tribásico em tetrahydrofurano.

8. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizado** por realizar o tratamento ácido da etapa iii) com 2 equivalentes de dihidrato de ácido oxálico.

9. Processo, de acordo com qualquer uma das 15 reivindicações 1 a 8, **caracterizado** por reagir o composto da fórmula (II) com 1,05 equivalente de tribrometo de piridínio na etapa iv).

10. Processo, de acordo com qualquer uma das 20 reivindicações 1 a 9, **caracterizado** por reagir o composto da fórmula (II) com tribrometo de piridínio entre 0°C e 60°C na etapa iv).

11. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** por reagir o composto 25 da fórmula (II) com tribrometo de piridínio entre 25°C e 50°C .

12. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizado** por purificar o 30 dienogest da fórmula (I) por HPLC utilizando sílica gel como adsorvente.

13. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizado** por purificar o dienogest da fórmula (I) por HPLC utilizando as seguintes misturas de solvente como eluentes: 70:30 de 5 diclorometano/acetato de etila ou 80:20 de diclorometano/tercbutil metil éter ou 90:10 de diclorometano/acetona.

14. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizado** por recrystalizar o 10 dienogest da fórmula (I) obtido por HPLC preparativo a partir de acetato de etila, acetona, tertbutil metil éter, éter diisopropílico, acetonitrila, metanol, etanol ou mistura aquosa de diferentes proporções destes solventes.