

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2006.10.11	(73) Titular(es): RICHTER GEDEON NYRT	
(30) Prioridade(s): 2005.12.05 HU 0501132	GYÖMRÖI ÚT 19-21 1103 BUDAPEST	HU
(43) Data de publicação do pedido: 2008.09.03	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2009.12.09	LAJOSNÉ DANCSE	HU
003/2010	SÁNDOR MAHÓ	HU
	ANTAL ARANYI	HU
	JÁNOS HORVÁTH	HU
	(74) Mandatário:	
	MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA	
	RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **17ALFA-CIANOMETIL-17BETA-HIDROXI-ESTRA-4,9-DIENO-3-ONA DE ALTA PUREZA E PROCESSO PARA A SÍNTESE DA MESMA**

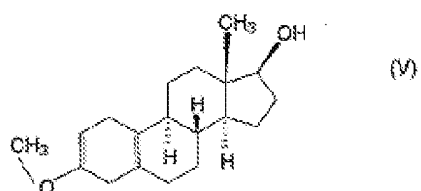
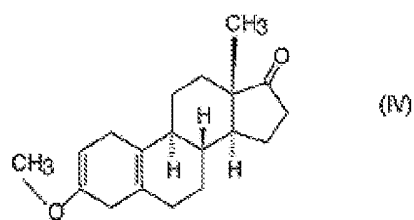
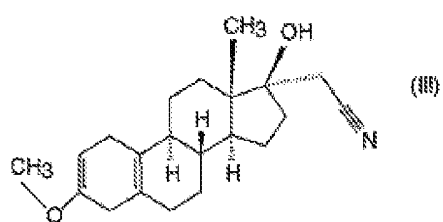
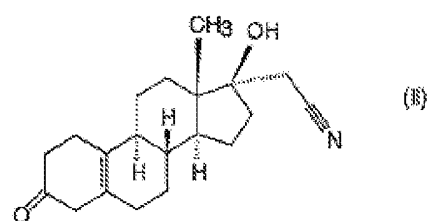
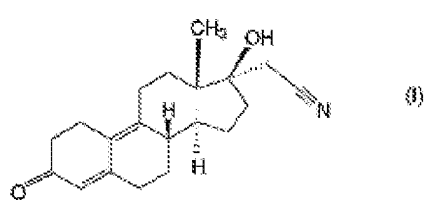
(57) Resumo:

RESUMO

"17alfa-CIANOMETIL-17beta-HIDROXI-ESTRA-4,9-DIENO-3-ONA DE ALTA PUREZA E PROCESSO PARA A SÍNTESE DA MESMA"

A invenção refere-se a um novo processo para a síntese de 17alfa-cianometil-17beta-hidroxi-estra-4,9-dieno-3-ona (posteriormente em dienogest) de alta pureza da fórmula (I) a partir de 3-metoxi-17-hidroxi-estra-2,5(10)-dieno da fórmula (V). A invenção está relacionada também à 17alfa-cianometil-17beta-hidroxi-estra-4,9-dieno-3-ona de alta pureza e composições farmacêuticas contendo a mesma como ingrediente activo. 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 activo ou pelo menos um dos ingredientes activos 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 temperatura entre 0°C e -30°C; iii) o 3-metoxi-17alfa-cianometil-17beta-hidroxi-estra-2,5(10)-dieno da fórmula (III) obtido é reagido com um ácido orgânico forte em solução de tetrahidrofurano; iv) o 17alfa-cianometil-17beta-hidroxi-estr-5(10)-eno-3-ona da fórmula (II) obtido é reagido com 1 a 1,5 equivalente de tribrometo de piridínio em solução de piridina a uma temperatura entre

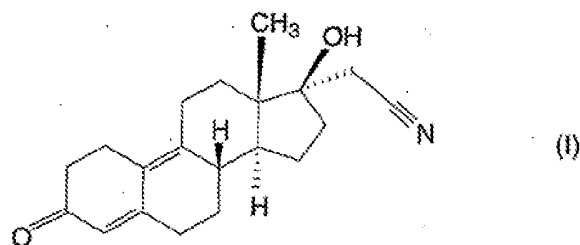
0°C e 60°C, então o dienogest cru da fórmula (I) obtido é purificado por recristalização e HPLC preparativo.



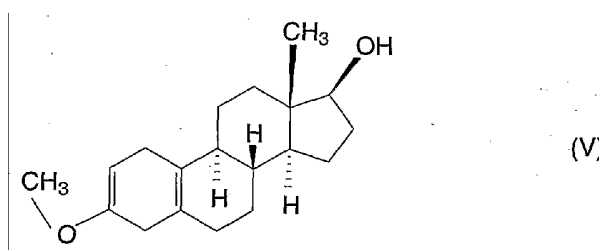
DESCRIÇÃO

"17 α -CIANOMETIL-17 β -HIDROXI-ESTRA-4,9-DIENO-3-ONA DE ALTA PUREZA E PROCESSO PARA A SÍNTESE DA MESMA"

A invenção refere-se a um processo para a síntese de 17 α -cianometil-17 β -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).



Este composto é utilizado como ingrediente activo em composições farmacêuticas contraceptivas, como componente progestógeno, na terapia de reposição hormonal assim como 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%).

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 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 produzir um derivado de 17 α -cianometil-17 β -hidroxi-3-enoleter. 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) e rotação óptica $[\alpha]^{25}_D = -290^\circ$, 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 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 primeiro composto da fórmula (V) é transformado em 3,3-dimetoxi-17-hidroxi-estr-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 com um cianeto de metal alcalino para obtenção de 3,3-dimetoxi-

17 α -cianometil-17 β -hidroxi-estr-5(10)-eno. Este composto é hidrolisado com ácido sulfúrico para fornecer 17 α -cianometil-17 β -hidroxi-estr-5(10)-eno, a partir do qual, após brominação e subsequente desidrobrominação, o 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 reactor único, de acordo com a qual o cetoesteróide inicial - posição 3 do qual contém um grupo hidroxi ou um oxo protegido com pelo menos um ou mais grupos alcoxi - é reagido com lítio cianometílico formado *in situ* na reacção de alquilos de lítio ou dialquilamidas de lítio e acetonitrilo em um solvente orgânico a baixa temperatura. Desta forma, um grupo 17-hidroxi e um 17-cianometil são formados a partir do grupo 17-oxo, a mistura de reacção obtida é tratada com água e o derivado de 17-hidroxi-17-cianometilo obtido é isolado ou transformado em dienogest por hidrólise ácida directa. O rendimento do produto final é de 82% iniciando do 3,3-dimetoxi-estra-5(10),9(11)-dieno-17-ona, enquanto utilizando o derivado de 3,3-(1,3-propilenodixi)-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 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-dioxi)-4,5-seco-estr-9-eno-5,17-diona é transformada primeiramente em estra-4,9-dieno-3,17-diona e o último em 3,3-etilenodixi-estra-5(10),9(11)-dieno-17-ona. Após a reacção com diodeto de dimetilsulfónio, um derivado de 17 β -espiro-1',2'-oxirano é

obtido, o qual é reagido com cianeto de potássio para fornecer 17 α -cianometil-17 β -hidroxi-estra-5(10),9(11)-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 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 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 derivado de 17 β -espiro-1',2'-oxirano é sintetizado, o qual é reagido com cianeto de metal alcalino, o 3-enoleter obtido é hidrolisado, brominado e desidrobrominado para produzir o dienogest em 5 etapas.

De acordo com o outro método mencionado acima, a 3,3-etilenodioxi-estra-5(10),9(11)-dieno-17-ona é reagida directamente com lítio cianometílico ou espiro-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 da fórmula (I).

A síntese dos derivados de 17 β -espiro-1',2'-oxirano iniciando a partir de compostos 17-ceto e derivados de dimetilsulfónio de acordo com os métodos descritos nos pedidos de patente DD 132,497 e EP 0,776,904 são caros e 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 reacção 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 farmacopeia 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 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 depois reagida com metileto dimetilsulfónio, cianeto de sódio, hidrolizado com ácido sulfúrico e tratado com bromo ou hidrobrometo piridínio para fornecer dienogest ("Synthesis, Effects and Metabolism of Progestagen and Potential Interceptive Dienogest", Estudos de Química Orgânica (Amesterdão), 20 (Nat. Prod. Quim.), 143-158).

O nosso objectivo era eliminar as desvantagens dos procedimentos conhecidos mencionadas acima e elaborar uma síntese mais curta, económica 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.

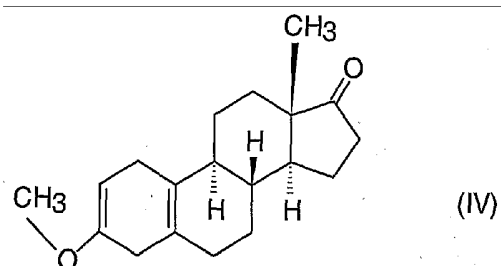
Nosso outro objectivo era sintetizar um produto de alta pureza, no qual a quantidade total de impurezas fosse inferior a 0,1%, enquanto a quantidade de 4-bromo-dienogest estivesse abaixo do limite de detecção (0,02%), assim o mesmo seria adequado para a produção de diferentes formulações de fármacos.

Surpreendentemente, 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-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 reacção de acordo com nossa invenção, o composto da fórmula (V) pode ser oxidado pela oxidação de Oppenauer em bom 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 fórmula (I) é sintetizado do seguinte modo:

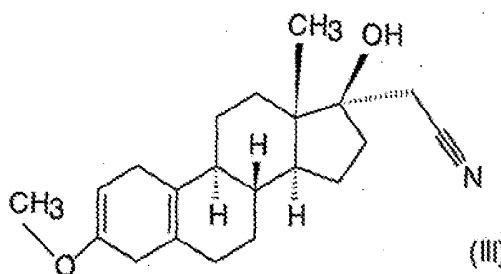
- i) o 3-metoxi-17-hidroxi-estra-2,5(10)-dieno da fórmula (V) é reagido com isopropilato de alumínio na presença de ciclohexanona em um solvente orgânico inerte sob aquecimento
- ii) O 3-metoxi-estra-2,5(10)-dieno-17-ona da fórmula (IV)

assim obtido



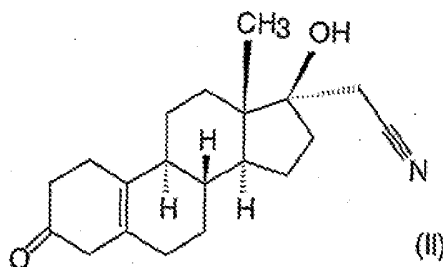
é reagido com cianometil lítio a uma temperatura entre 0°C e -30°C ,

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



é reagido com um ácido orgânico forte em solução de tetrahidrofurano,

iv) O 17 α -cianometil-17 β -hidroxi-estr-5(10)-eno-3-ona da fórmula (II) assim 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 etilo, acetonitrilo metanol, etanol ou misturas aquosas de diferentes 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 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 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 etilo, terc-butil metil éter, acetona ou éter diisopropílico, metanol, etanol ou misturas aquosas de proporções diferentes destes solventes.

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,
- 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 reacção - apenas 4
- que o processo conhecido na literatura - 5, 6 e 8 etapas,
- utilizar as condições de reacção de acordo com nossa invenção torna os rendimentos das etapas de reacção da síntese muito maiores que os rendimentos proporcionados no estado da técnica. O rendimento de cada etapa é superior a 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 farmacopeia. A quantidade de impurezas é determinada por HPLC. De acordo com estas verificações em nosso produto, a quantidade total 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 reacção de cianometilação os cianetos alcalinos e os derivados de dimetilsulfónio não são utilizados, de acordo com as regulamentações ambientais e considerações económicas, 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.

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 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 reacção foi agitada entre 108°C e 110°C por 1 h. A reacção foi seguida de TLC. Após o término da reacção, 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 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 tetrahidrofurano seco, a solução foi resfriada a -20°C e 58 mL (1,112 mol) de acetonitrilo 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 tetrahidrofurano foi adicionada entre -20°C e -10°C e a mistura de reacção foi agitada entre -20°C e -10°C até o término da reacção, seguido de TLC. Após o término da reacção, 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 -cianometil-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 etilo 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 -cianometil-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 reacção ser elevada a 50°C. Após agitação por 1 h a mistura de reacção 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 (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 etilo (2.500 mL). Uma solução de 8,5 g de dienogest cru em 210 mL de diclorometano foi injectada 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 fracções que continham o composto puro (3.600 mL) foram concentradas, o acetato de etilo foi destilado do resíduo e o dienogest obtido foi recristalizado a partir do acetato de etilo 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).

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

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 injectada 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 fracções 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).

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

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 injectada 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 fracções 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).

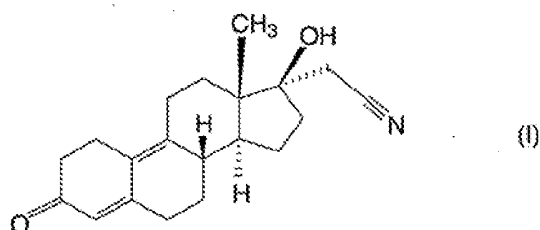
Ponto de fusão: 211°C a 214°C.

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

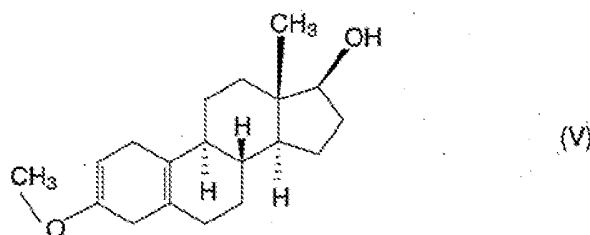
Lisboa, 30 de Dezembro de 2009

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).

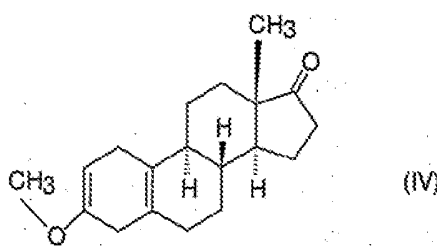


a partir de 3-metoxi-17-hidroxi-estra-2,5(10)-dieno da fórmula (V).



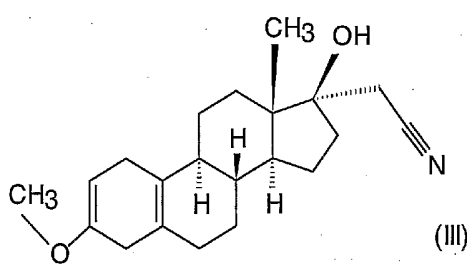
caracterizado por

- 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 3-metoxi-estra-2,5(10)-dieno-17-ona da fórmula (IV) assim obtido



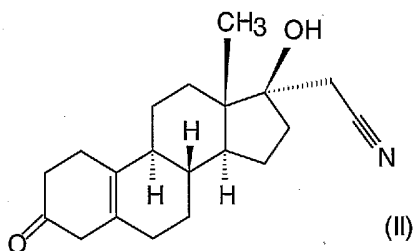
com cianometil lítio a uma temperatura entre 0°C e -30°C,

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



com um ácido orgânico forte em solução de tetrahydrofurano,

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.

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 ciclohexano entre 100°C e 120°C.
3. Processo, de acordo com as reivindicações anteriores, **caracterizado por** a preparação do reagente de

cianometil lítio da etapa ii) ser *in situ* a partir de hexil lítio e acetonitrilo.

4. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado por** realizar a reacção de cianometilação da etapa ii) entre 0°C e -30°C.
5. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado por** realizar a reacção de cianometilação da etapa ii) entre -10°C e -20 °C.
6. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado por** utilizar 2 equivalentes de reagente cianometil lítio na etapa ii).
7. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado por** realizar o tratamento ácido da etapa iii) com um ácido orgânico di ou tribásico em tetrahidrofurano.
8. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **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 reivindicações anteriores, **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 reivindicações anteriores, **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 anteriores, **caracterizado por** reagir o composto da fórmula (II) com tribrometo de piridínio entre 25°C e 50 °C.
12. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado por** purificar o dienogest da fórmula (I) por HPLC utilizando sílica gel como adsorvente.
13. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado por** purificar o dienogest da fórmula (I) por HPLC utilizando as seguintes misturas de solvente como eluentes: 70:30 de diclorometano/acetato de etilo ou 80:20 de diclorometano/tercbutil metil éter ou 90:10 de diclorometano/acetona.
14. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado por** recrystalizar o dienogest da fórmula (I) obtido por HPLC preparativo a partir de acetato de etilo, acetona, tercbutil metil éter, éter diisopropílico, acetonitrilo, metanol, etanol ou mistura aquosa de diferentes proporções destes solventes.

Lisboa, 30 de Dezembro de 2009