

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2008.06.19</b>	(73) Titular(es): <b>RICHTER GEDEON NYRT.</b>	
(30) Prioridade(s): <b>2007.06.27 HU 0700439</b>	<b>GYÖMRÖI ÚT 19-21 1103 BUDAPEST</b>	<b>HU</b>
(43) Data de publicação do pedido: <b>2010.03.10</b>	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: <b>2011.10.12</b> <b>005/2012</b>	<b>CSABA MOLNÁR</b>	<b>HU</b>
	<b>JÁNOS CSORGEI</b>	<b>HU</b>
	<b>GYORGY VISKY</b>	<b>HU</b>
	<b>ZOLTAN TUBA</b>	<b>HU</b>
	<b>JÁNOS SZELES</b>	<b>HU</b>
	(74) Mandatário:	
	<b>MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA</b>	<b>PT</b>
	<b>AV LIBERDADE, Nº. 69 - 3º D 1250-148 LISBOA</b>	

(54) Epígrafe: **MÉTODO INDUSTRIAL PARA A SÍNTESE DE 17-ACETÓXI-11B-[4- (DIMETILAMINO)-FENIL]-21-METÓXI-19-NORPREGNA-4,9-DIENO- 3,20-DIONA E OS INTERMEDIÁRIOS ESSENCIAIS DO PROCESSO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A UM PROCESSO PARA A SÍNTESE DO 17-ACETÓXI-11-SS-[4-(DIMETILAMINO)-FENIL]-21-METÓXI-19- NORPREGNA-4,9-DIEN-3,20-DIONA CONHECIDO (POSTERIORMENTE NO CDB-4124) DA FÓRMULA (I) DERIVADO DO 3,3-[1,2-ETANDIILBIS( ÓXI)]-OESTR-5(10),9(11)-DIEN-17-ONA DA FÓRMULA (II). O COMPOSTO CDB-4124 PERTENCE AO GRUPO DOS ANTI-HORMÔNIOS. O PROCESSO DE ACORDO COM A INVENÇÃO É O SEGUINTE: I) FORMAÇÃO DE UM EPÓXIDO NA LIGAÇÃO DUPLA NA POSIÇÃO 5(10) DE 3,3- [1,2-ETANDIIL-BIS(ÓXI)]-OESTR-5(10),9(11)-DIEN-17-ONA DA FÓRMULA (II) COM PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO; II) ADIÇÃO DE CIANETO DE HIDROGÊNIO FORMADO IN SITU NA POSIÇÃO 17 DO 5,10A- EPÓXI-3,3-[1,2-ETANDIIL-BIS(ÓXI)]-5A-OESTR-9(11)-EN- 17-ONA OBTIDO DA FÓRMULA (III); III) SILILAÇÃO DO GRUPO HIDROXILA NA POSIÇÃO 17 DO 5,10A-EPÓXI-3,3-[1,2 ETANDIILBIS( ÓXI)]-17A-HIDRÓXI-5A-OESTR-9(11)-EN-17SS-CARBONITRILO FORMADO DA FÓRMULA (IV) COM TRIMETIL CLOROSSILANO; IV) REAÇÃO DO 5,10A-EPÓXI-3,3-[1,2-ETANDIIL-BIS(ÓXI)]-17- [TRIMETIL-SILIL-ÓXI]-5A-OESTR-9(11)-EN-17SS-CARBONITRILO OBTIDO DA FÓRMULA (V) COM O REAGENTE DE GRIGNARD BROMETO DE MAGNÉSIO 4-(DIMETILAMINO)-FENIL NA PRESENÇA DE CUCL (REAÇÃO DE TEUTSCH); V) SILILAÇÃO DO GRUPO HIDROXILA NA POSIÇÃO 5 DO L LSS-[4-(DIMETIL-AMINO)-FENIL] -3,3 - [1,2-ETANDIILBIS( ÓXI)] -5 -HIDRÓXI- 17A- [TRIMETILSILIL-(ÓXI)] -5 AOESTR- 9-EN-17SS-CARBONITRILO FORMADO DA FÓRMULA (VI) COM TRIMETIL CLOROSSILANO; VI) REAÇÃO DO OBTIDO 1,2&#913;-[4- (DIMETILAMINO)-FENIL]-3,3-[1,2-ETANDIIL-BIS(ÓXI)]-5,17ABIS-[ TRIMETIL-SILIL-(ÓXI)]-5A-OESTR-9-EN-17SS-CARBONITRILO DA FÓRMULA (VII) COM DIISOBUTIL ALUMÍNIO HIDRETO E APÓS ADIÇÃO OF ACID TO A MISTURA DA REAÇÃO; VII) METÓXIMETILATION D OBTIDO L LSS-[4-(DIMETILAMINO)-FENIL]-3,3- [1,2-ETANDIIL-BIS(ÓXI)]-5, 17A-BIS-[TRIMETIL-SILIL-(ÓXI)]- 5A-OESTR-9-EN-17SS-CARBALDEÍDO DA FÓRMULA (VIII) COM REAGENTE DE GRIGNARD METÓXI-METIL FORMADO IN SITU, ENQUANTO

HIDROLISA OS GRUPOS PROTETORES DE TRIMETILSILIL; VIII) OXIDAÇÃO DO GRUPO HIDROXIL NA POSIÇÃO 20 D OBTIDO 17,20?- D 17-HIDRÓXI-11SS-[4-(DIMETILAMINO)-FENIL]-21-METÓXI-19-NORPREGNA-4,9-DIEN-3-ONA DA FÓRMULA (IX) COM DICICLOHEXIL CARBODIIMIDA NA PRESENÇA DE DIMETIL SULFÓXIDO E ÁCIDO ORGÂNICO FORTE (OXIDAÇÃO SWERN), E NO DADO CASO, APÓS PURIFICAÇÃO POR CROMATOGRAFIA; IX) ACETILAÇÃO DO GRUPO HIDROXIL NA POSIÇÃO 17 DO 11SS-[4-(DIMETILAMINO)-FENIL] - 17-HIDRÓXI-21-METÓXI-19-NORPREGNA-4,9-DIEN-3,20-DIONA OBTIDO DA FÓRMULA (X) COM ANIDRETO ACÉTICO NA PRESENÇA DE ÁCIDO PERCLÓRICO, E NO DADO CASO, O 7-ACETÓXI-11SS-[4-(DIMETILAMINO)-FENIL]-21-METÓXI-19-NORPREGNA-4,9-DIEN-3,20-DIONA OBTIDO DA FÓRMULA (I) É PURIFICADO POR CROMATOGRAFIA. A INVENÇÃO TAMBÉM REFERE AOS NOVOS INTERMEDIÁRIOS DA FÓRMULA (VII) E (VIII).

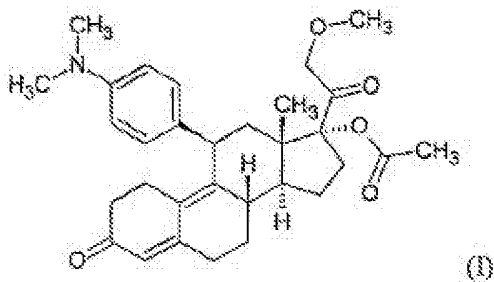
RESUMO**"MÉTODO INDUSTRIAL PARA A SÍNTESE DE 17-ACETÓXI-11 $\beta$ -[4-(DIMETILAMINO)-FENIL]-21-METÓXI-19-NORPREGNA-4,9-DIENO-3,20-DIONA E OS INTERMEDIÁRIOS ESSENCIAIS DO PROCESSO"**

A presente invenção refere-se a um processo para a síntese do 17-acetóxi-11-ss-[4-(dimetilamino)-fenil]-21-metóxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona conhecido (posteriormente no CDB-4124) da fórmula (I) derivado do 3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-oestr-5(10),9(11)-dien-17-ona da fórmula (II). O composto CDB-4124 pertence ao grupo dos anti-hormônios. O processo de acordo com a invenção é o seguinte: i) formação de um epóxido na ligação dupla na posição 5(10) de 3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-oestr-5(10),9(11)-dien-17-ona da fórmula (II) com peróxido de hidrogênio; ii) adição de cianeto de hidrogênio formado *in situ* na posição 17 do 5,10a-epóxi-3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-5a-oestr-9(11)-en-17-ona obtido da fórmula (III); iii) sililação do grupo hidroxila na posição 17 do 5,10a-epóxi-3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-17a-hidróxi-5a-oestr-9(11)-en-17ss-carbonitrilo formado da fórmula (IV) com trimetil clorossilano; iv) reação do 5,10a-epóxi-3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-17-[trimetil-silil-óxi]-5a-oestr-9(11)-en-17ss-carbonitrilo obtido da fórmula (V) com o reagente de Grignard brometo de magnésio 4-(dimetilamino)-fenil na presença de CuCl (Reação de Teutsch); v) sililação do grupo hidroxila na posição 5 do 1-ss-[4-(dimetil-amino)-fenil]-3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-5-hidróxi-17a-[trimetilsilil-(óxi)]-5a-oestr-9-en-17ss-carbonitrilo formado da fórmula (VI) com

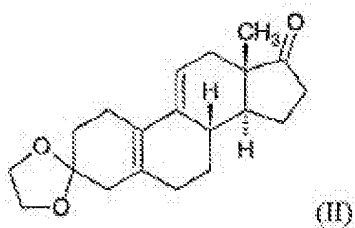
trimetil clorossilano; vi) reação do obtido 1,2 $\alpha$ -[4-(dimetilamino)-fenil]-3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-5,17a-bis-[trimetil-silil-(óxi)]-5a-oestr-9-en-17ss-carbonitrilo da fórmula (VII) com diisobutil alumínio hidreto e após adição of acid to a mistura da reação; vii) metóxi-metilation d obtido 1 1ss-[4-(dimetilamino)-fenil]-3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-5, 17a-bis-[trimetil-silil-(óxi)]-5a-oestr-9-en-17ss-carbaldeído da fórmula (VIII) com reagente de Grignard metóxi-metil formado in situ, enquanto hidrolisa os grupos protetores de trimetilsilil; viii) oxidação do grupo hidroxil na posição 20 d obtido 17,20?-diidróxi-11ss-[4-(dimemilarnino)-fenil]-21-metóxi-19-norpregna-4,9-dien-3-ona da fórmula (IX) com diciclohexil carbodiimida na presença de dimetil sulfóxido e ácido orgânico forte (oxidação Swern), e no dado caso, após purificação por cromatografia; ix) acetilação do grupo hidroxil na posição 17 do 11ss-[4-(dimetilamino)-fenil] - 17-hidróxi-21-metóxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona obtido da fórmula (X) com anidreto acético na presença de ácido perclórico, e no dado caso, o 7-acetóxi-11ss-[4-(dimetilamino)-fenil]-21-metóxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona obtido da fórmula (I) é purificado por cromatografia. A invenção também refere aos novos intermediários da fórmula (VII) e (VIII).

DESCRIÇÃO**"MÉTODOS INDUSTRIAL PARA A SÍNTESE DE 17-ACETÓXI-11 $\beta$ -[4-(DIMETILAMINO)-FENIL]-21-METÓXI-19-NORPREGNA-4,9-DIENO-3,20-DIONA E OS INTERMEDIÁRIOS ESSENCIAIS DO PROCESSO"**

A presente invenção refere-se a um processo para a síntese do conhecido 17-acetóxi-11 $\beta$ -[4-(dimetilamino)-fenil]-21-metóxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (posteriormente no CDB-4124) da fórmula (I)



proveniente de 3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-oestr-5(10),9(11)-dieno-17-ona (posteriormente no cetocetal) da fórmula (II).



O composto CDB-4124 pertence ao grupo dos anti-hormônios. Os anti-hormônios podem desativar o efeito dos hormônios no organismo inibindo a ligação dos hormônios, por exemplo, os hormônios do sexo feminino e

masculino ou os hormônios produzidos pela glândula adrenal, ao local de ligação do órgão alvo, conseqüentemente essas funções, as quais são induzidas pelos hormônios, podem ser bloqueadas pela administração de anti-hormônios.

Esses compostos inibidores da síntese de progesterona ou de sua ligação ao receptor podem ser usados potencialmente na contracepção e nos casos patológicos em que a progesterona exerce uma função.

Um composto anti-progestogênico ideal:

- específico (se liga apenas àquele receptor, que deve ser bloqueado),
- possui elevada afinidade ao receptor e sua dissociação é lenta,
- não possui outros efeitos farmacológicos ou biológicos.

A primeira anti-progestina usada na clínica foi descrita em 1981 [EP 57115], cujo nome era mifepriston. Desde essa época, diversos análogos foram sintetizados e a relação da atividade da estrutura dos compostos foi examinada, em particular a seletividade, principalmente a proporção de anti-progestina e da atividade de anti-glucocorticóide. Na atualidade nenhum dos compostos antiprogestogênicos preenchem plenamente as exigências de seletividade.

O composto CDB-4124, que pode ser sintetizado de acordo com o processo da nossa invenção, é um composto promissor de acordo com as análises realizadas, pois a síntese econômica do mesmo em escala industrial é vantajosa.

Existem inúmeros métodos na literatura para a síntese laboratorial de CDB-4124 da fórmula(I), que

difere dos materiais iniciais ou na ordem das etapas de reação. A síntese de diferentes grupos funcionais é realizada com métodos similares. A característica desses métodos sintéticos é que, de modo geral, não levam em consideração as condições de segurança da intensificação do processo, especialmente a inflamabilidade dos solventes (meio de reação), que esses solventes podem ser prejudiciais à saúde e que alguns deles podem ser caros.

O objetivo das primeiras sínteses era sintetizar aquela quantidade de composto/compostos, que fosse suficiente para realizar os testes farmacológicos. O desenvolvimento complementar é necessário para que sejam fornecidas as exigências de pureza para o uso terapêutico de um composto. A realização industrial de uma síntese econômica é usualmente uma modificação do processo ou processos originais ou pode ser o aperfeiçoamento de uma síntese.

primeira síntese do composto CDB-4124 foi descrita na patente WO 97/41145, cujo tema era a síntese de derivados de 19-norprogesterona 11  $\beta$ - e 21 -substituída e seus análogos. Esses compostos possuem significativa atividade antiprogestogênica. O esquema 3 ilustra a síntese do composto CDB-4124.

O material de partida da síntese foi o 17 $\alpha$ -[(bromo-metil)-dimetil-silil-óxi]-3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-5(10),9(11)-dien-17 $\beta$ -carbonitrilo, que poderia ser obtido do comercialmente disponível 3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-17 $\alpha$ -hidróxi-oestr-5(10),9(11)-dien-17 $\beta$ -carbonitrilo (Davos Chemical Inc. em Nova Jersey) em 69,5 % de rendimento pela sililação do grupo hidroxila na posição 17 com cloreto de (bromo-metil)-dimetil-silil. A purificação

foi realizada por cromatografia instantânea. O material de partida foi reagido com lítio diisopropil amida em solução de tetrahidrofurano a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  e o isolamento do produto foi realizado por extração com etil acetato e purificação com éter. O composto 21-bromo obtido em 60,4 % de rendimento foi reagido com acetato de potássio (99 %), e em seguida hidrolisado com hidrogenocarbonato de potássio para fornecer o derivado de 21 -hidróxi em 57,6 % de rendimento.

Para proteger os grupos ceto na posição 3 e 20, uma formação de bis-cetal foi usada (em 62,5 % de rendimento).

A etapa principal da síntese da monometilação 21 do derivado do  $17\alpha,21$ -diidróxi, que estava protegido nas posições 3 e 20, foi realizada na presença de uma mistura 1:1 do sal de trimetil-oxônio-(tetraflúorborato) e "esponja de próton" [1,8-bis-(dimetilamino)naftaleno]. O produto obtido - 3,3;20:20-bis[1,2-etandiil-bis(óxi)]-17-hidróxi-21-metóxi-19-norpregna-5(10),9(11)-diene - foi isolado a partir do diclorometano em 79 % de rendimento e usado na etapa seguinte.

A formação de epóxido na ligação dupla na posição 5(10) do derivado bruto 21- metóxi foi realizada com peróxido de hidrogênio na presença de trihidrato de hexafluoroacetato. De acordo com a espectroscopia NMR, o produto obtido continha quatro tipos de epóxidos (O principal produto era o epóxido de  $5\alpha,10\alpha$  em 66%). A mistura bruta de epóxidos obtida foi usada na reação de Grignard catalisada por íon de cobre (I). Após o isolamento a partir da solução de éter, o produto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea. A hidrólise do grupo

protetor dicetal do derivado 11  $\beta$ -[4-(dimetilamino)-fenil] foi realizada com uma mistura 3:1 de ácido trifluoroacético - água em tetrahidrofuran. O produto foi obtido em 96,3 % de rendimento após a extração com diclorometano, concentração e tratamento do resíduo oleoso com água. A etapa final da síntese foi a acetilação do grupo hidroxil na posição 17, que foi realizada com uma mistura de anidrido trifluoroacético e ácido acético em diclorometano na presença do catalisador do ácido p-toluenosulfônico em 0°C. Após a finalização da reação, a mistura foi diluída com água, neutralizada com solução de hidróxido de amônio, extraída com diclorometano e lavada com salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna instantânea para obter o composto CDB-4124 em 75,8 % de rendimento. O material de partida da síntese descrita na patente acima foi 17 $\alpha$ -[(bromo- metil)- dimetil-silil-óxi]-3,3-[1,2-etandiil-bis-(óxi)]-5(10),9(11)-dien-17 $\beta$ -carbonitrilo, que foi sintetizado a partir de ceto-cetal pela adição do íon cianeto seguido da sililação do grupo hidroxil. O composto 17-silil-óxi-bromo foi transformado no derivado 21-bromo com lítio diisopropil amida a -78°C. A introdução do grupo metóxi na posição 21 foi realizada por via indireta em diversas etapas - composto 21-bromo, derivado 21-acetóxi - via o composto 21 -hidróxi - usando 6 equivalentes (em relação ao material de partida) do sal trimetil-oxônio-(tetrafluoro-borato) e uma "esponja de próton" juntos (reação SNAP). Este método é longo e dispendioso, a remoção do excesso de "esponja de próton" é difícil, a múltipla purificação do produto é necessária em muitos casos. A formação de epóxido na ligação dupla na posição 5(10) resultou em - de acordo com a Espectroscopia NMR -

quatro tipos de epóxidos, dos quais apenas 66 % foi o 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -epóxido desejado. Apesar deste fato, de que o produto bruto continha cerca de 34 % do produto ( $\beta$ -epóxido) indesejado, ele foi usado na reação de Grignard. A 4-bromo-dimetilanilina foi usado cinco vezes mais na reação de Grignard, o que favoreceu a formação do derivado de monometil e na dimerização do reagente, portanto, o procedimento de work-up e o isolamento do produto foram difíceis, O rendimento do produto isolado foi inferior. Do ponto de vista estratégico, a epoxidação - resultando em uma mistura bruta - na sétima etapa da sequência de reação não é econômico. Cromatografia instantânea foi usada nas 4 etapas da síntese de 11 etapas. Durante o isolamento e a purificação dos intermediários, o éter foi usado em muitos casos, o que é perigoso no caso da realização industrial. O rendimento do produto final foi diminuído devido às etapas de purificação, conseqüentemente, o rendimento total da síntese foi de apenas 3,22 %.

Os esquemas 1 e 2 da patente WO 01/47945 mostram ainda duas das sequências de reação da síntese do composto CDB-4124.

O material de partida de ambas as sínteses foi o 3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-17 $\alpha$ -hidróxi- oestr-5(10),9(11)-dieno-17 $\beta$ -carbonitrilo, que foi sililado de acordo com o método descrito acima, mas os derivados de 21-halogênio - cloro e bromo - também foram sintetizados na mesma mistura da reação. As etapas seguintes, a substituição do átomo do bromo para o grupo acetóxi e a hidrólise, foram idênticas com os métodos conhecidos. As etapas de síntese complementares mostradas no Esquema 1 são idênticas àquelas descritas na patente anterior.

De acordo com o Esquema 2, o derivado 3-monocetal do derivado 21 -hidróxi foi sintetizado, acompanhado da reação de SNAP para introdução da função 21 -metóxi e do grupo ceto na posição 20 (proteção temporária) pela redução com aluminato de tetrahidrido de lítio. A formação de epóxido foi realizada na posição 5(10) do derivado 20-hidróxi obtido. A abertura do anel de epóxido e a remoção do grupo cetal foi idêntica aos métodos previamente descritos. O ácido Iodo-óxi-benzóico foi usado para a re-oxidação do grupo hidroxil na posição 20. A etapa final, a síntese do produto 17-acetóxi desejado, foi realizada de acordo com o método descrito no Esquema 1. Esta síntese foi cumprida em 12 etapas, em 3,89 % de rendimento total.

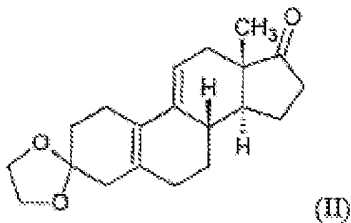
Muito embora a combinação das duas primeiras etapas da síntese seja uma boa solução, no entanto, por exemplo, a formação do derivado de epóxido - pelo fato de a etapa de purificação, que resultou em menor rendimento - em uma fase posterior da sequência de reação não estar atualizada, é caro. Outra desvantagem desta solução é que a cromatografia instantânea foi usada para a purificação dos intermediários e o produto final. Em muitos casos, o isolamento dos produtos foi realizado pelo tratamento com éter, que não pode ser usado em síntese em larga escala. A introdução do grupo metóxi foi realizada em diversas etapas - como descrito anteriormente. A remoção da "esponja de próton" usada na reação SNAP só poderia ser cumprida por purificação repetida. A redução com aluminato de tetrahidrido de lítio - que foi usado para a proteção temporária da função oxo na posição 20 - é especialmente perigosa em escala industrial. Ainda, na regeneração do grupo oxo na posição

20 por oxidação com ácido iodo-óxi- benzóico é cara e, por conseguinte, não é adequada para a realização industrial.

De acordo com os fatos mencionados acima, não há um processo conhecido desta natureza, o qual seja adequado para a realização da síntese de CDB-4124 em escala industrial usando condições de reação simples. Nosso objetivo foi elaborar um processo, que seja de fácil ampliação, cuja realização seja segura, econômica e a pureza do ingrediente ativo satisfaçam as exigências da farmacopéia.

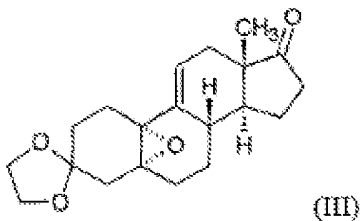
Surpreendentemente, constatou-se que o processo a seguir satisfaz as exigências mencionadas acima:

i) formação de epóxido na ligação dupla na posição 5(10) de 3,3-[1,2-etandiil- bis(óxi)]-oestr-5(10),9(11)-dieno-17-ona da fórmula(II)



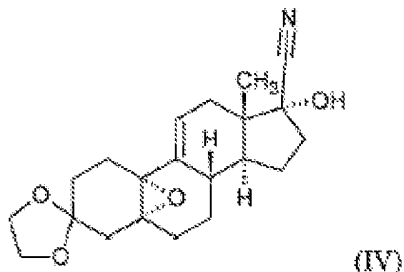
com peróxido de hidrogênio;

ii) adição de cianeto de hidrogênio formado in situ na posição 17 do 5,10 $\alpha$ - epóxi-3,3-[1,2-etandiil- bis(óxi)]-5 $\alpha$ -oestr-9(11)-en-17-ona obtido da fórmula(III)



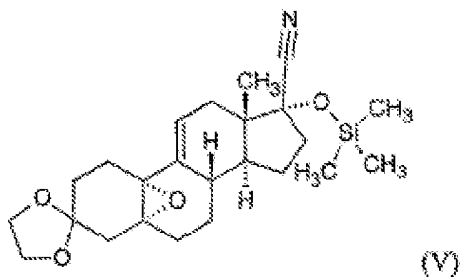
iii) sililação do grupo hidroxila na posição 17 do 5,10 $\alpha$ -epóxi-3,3-[1,2 etandiil-bis(óxi)]-17 $\alpha$ -

hidróxi-5 $\alpha$ -oestr-9(11)-en-17 $\beta$ -carbonitrilo formado da fórmula (IV)



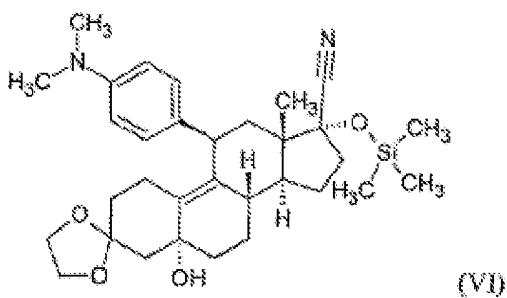
com trimetil clorossilano;

iv) reagir o 5,10 $\alpha$ -epóxi-3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-17-[trimetil-silil-óxi]-5 $\alpha$ -oestr-9(11)-en-17 $\beta$ -carbonitrilo obtido da fórmula (V)



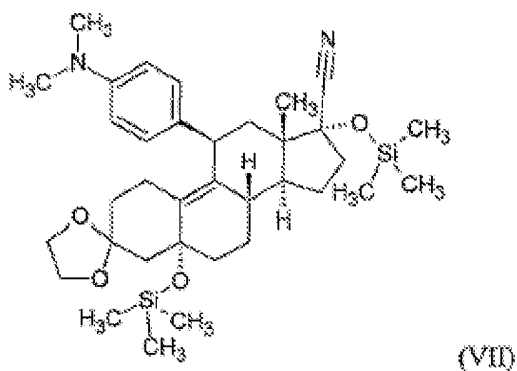
com o reagente de Grignar brometo de magnésio de 4-(dimetilamino)-fenil na presença de CuCl (Reação de Teutsch);

v) sililação do grupo hidroxila na posição 5 do 17 $\beta$ -[4-(dimetil-amino)-fenil]-3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-5-hidróxi-17 $\alpha$ -[trimetilsilil-(óxi)]-5 $\alpha$ -oestr-9-en-17 $\beta$ -carbonitrilo formado da fórmula (VI)



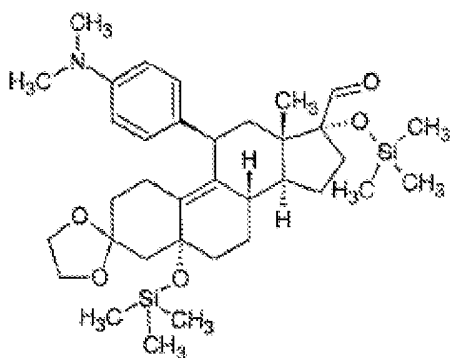
com trimetil clorossilano;

vi) reação do 11 $\beta$ -[4-(dimetilamino)-fenil]-3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-5,17 $\alpha$ -bis-[trimetil-silil-(óxi)]-5 $\alpha$ -oestr-9-en-17 $\beta$ -carbonitrilo obtido da fórmula (VII)



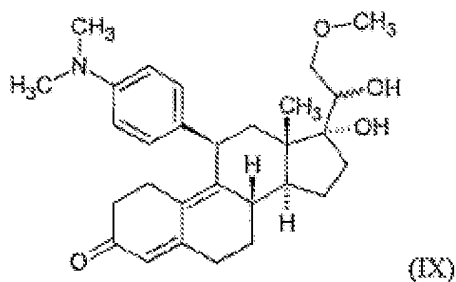
com hidreto de diisobutil alumínio e após a adição do ácido à mistura da reação

vii) metóxi-metilação do 11 $\beta$ -[4-(dimetilamino)-fenil]-3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-5,17 $\alpha$ -bis-[trimetil-silil-(óxi)]-5 $\alpha$ -oestr-9-en-17 $\beta$ -carbaldeído obtido da fórmula (VIII)



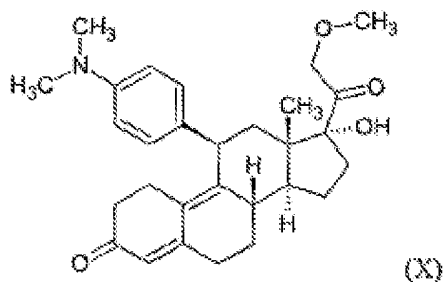
com reagente de Grignard metóxi-metil formado in situ, enquanto hidrolisa os grupos protetores trimetilsilil;

viii) oxidação do grupo hidroxil na posição 20 do 17,20[xi]-dihidróxi-3-[4-(dimetilamino)-fenil]-21 - metóxi- 19-norpregna-4,9-dien-3-ona obtido da fórmula(IX)



com dicitclohexil carbodiimida na presença de dimetil sulfóxido e ácido orgânico forte (oxidação Swern), e no dado caso após a purificação por cromatografia

ix) acetilação do grupo hidroxil na posição 17 do 11β-[4-(dimetilamino)-fenil]- 17-hidróxi-21 -metóxi-19-norpregna-4,9-dien-3 ,20-diona obtido da fórmula (X)



com anidreto acético na presença de ácido perclórico, e no dado caso, o 7-acetóxi-11  $\beta$ -[4-(dimetilamino)-fenil]-21-metóxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona obtido da fórmula (I) é purificado por cromatografia.

O ceto-cetal da fórmula(II) é preferencialmente reagido com solução de 50 % de peróxido de hidrogênio em diclorometano seco na presença de piridina e hexacloroacetona a 0-1 °C por 20-24 h. Após o término da reação, a mistura é diluída com diclorometano, o excedente do peróxido de hidrogênio é decomposto, a camada orgânica é separada, a fase aquosa é extraída duas vezes com diclorometano, enquanto as camadas orgânicas são lavadas com água, secadas e concentradas. O resíduo oleoso é tratado com uma mistura 1:3 de etil acetato - diisopropil éter. O ceto-cetal-epóxido obtido da fórmula (III) - cuja pureza é de 98,8% e contém 95,3% de 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epóxido de acordo com HPLC - é usado na etapa ii) sem purificação adicional. A etapa ii) é preferencialmente realizada suspendo o ceto-cetal-epóxido da fórmula (III) em metanol, cianeto de potássio em pó é adicionado a 20-25 °C, em seguida, após a cuidadosa adição de ácido acético, a mistura da reação é aquecida a 50-55 °C. A mistura da reação é resfriada a 20-25 °C por um período de 1 h, em seguida agitada nesta temperatura por 5 h. Após o término da reação, a mistura é diluída com água, agitada por 1 h e

o precipitado cristalino de epóxi- carbonitrilo da fórmula (IV) é filtrado. O produto pode ser usado na etapa iii) sem purificação adicional.

Na etapa iii), o epóxi-carbonitrilo da fórmula (IV) é preferencialmente dissolvido em diclorometano com agitação vigorosa, em seguida, após secagem, o teor de água é verificado. O imidazol é adicionado à solução seca e o trimetil clorossilano é adicionado durante um período de 1 h a 20-25 °C. Após o término da reação, a solução é diluída com diclorometano e o excedente de trimetil clorossilano é decomposto pela adição of água. A camada orgânica é separada, lavada com água, secada e concentrada. O resíduo é cristalizado a partir do metanol, filtrado e secado. O TMSO-carbonitrilo então obtido da fórmula (V) (73.3 %) pode ser usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

O TMSO-carbonitrilo da fórmula(V) formado na etapa iv) é preferencialmente reagido da forma adiante. Em primeiro lugar, o magnésio e o 1,2-dibromo-etano são adicionados ao tetrahidrofuran seco. A temperatura da mistura da reação começa a subir indicando a eficácia da ativação. Em seguida, a 4-bromo-dimetil-anilina e uma pequena quantidade de uma solução de 1,2-dibromo-etano em tetrahidrofuran seco e tolueno são adicionados à mistura da reação agitada contendo o magnésio (Reagente de Grignard). O refluxo da mistura da reação indica a eficácia da ativação. Em seguida, o CuCl é adicionado à solução do Reagente de Grignard e após 5 min de agitação, a mistura é resfriada a 8-13 °C. A solução de TMSO-carbonitrilo em diclorometano é adicionada, mantendo a temperatura entre 10-15 °C. Após o término da reação, a mistura é adicionada

a uma solução agitada e resfriada de 10 % de cloreto de amônio contendo pirossulfeto de metal alcalino. A solução aquecida é resfriada à temperatura ambiente, diluída com diclorometano, a camada orgânica é separada e a fase aquosa é extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, tratadas com gel de sílica, secadas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo é cristalizado a partir do metanol. O produto cristalino é isolado e secado. O A-TMSO-carbonitrilo obtido da fórmula (VI) (80,79 %) pode ser usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

A etapa v) é preferencialmente realizada dissolvendo o A-TMSO-carbonitrilo obtido da fórmula (VI) em diclorometano a 20-25 °C, em seguida, após a adição de imidazol, o grupo hidroxila na posição 5 é sililado com trimetil clorossilano. O tempo de reação é de cerca de 2 h, em seguida, a mistura é diluída com diclorometano e água, a camada orgânica é separada, lavada com água, secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo é tratado com metanol, o A-bis-TMSO-carbonitrilo cristalino obtido da fórmula (VII) (89.09 %) é filtrado e secado. Ele pode ser usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Na etapa vi) o A-bis-TMSO-carbonitrilo obtido da fórmula (VII) é dissolvido em uma mistura de metil-tert-butil éter e tetrahydrofuran, resfriado a (-15) - (-20) °C e uma solução 1 M de DIBAL-H (hidreto de diisobutil alumínio) em ciclohexano é adicionada durante um período de cerca de 30 min, enquanto a temperatura é conservada, em seguida a mistura da reação é agitada por mais 1 h nesta temperatura. Após o término da reação, uma mistura 2:1 de água e ácido acético é adicionada a (-5) -

(-10) °C, em seguida, a mistura é agitada por 20 min. A camada orgânica é separada, lavada com água, 0.3 M carbonato de hidrogênio de sódio solução e água. A camada orgânica é concentrada sem secagem a 40-45 °C, o resíduo é dissolvido em metanol e concentrada até um dado volume (vide exemplos). A suspensão cristalina é resfriada a 5-10 °C, filtrada após 1 de descanso, lavada com metanol a 0-(-5) °C e secada. O A-bis-TMSO-carbaldeído obtido da fórmula (VIII) (83,6 %) pode ser usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

O A-bis-TMSO-carbaldeído obtido da fórmula (VIII) na etapa vii) é transformado no derivado 21-metóxi com alongamento de cadeia. Isto é realizado ativando as lascas de magnésio conforme descrito acima no tetrahidrofuran seco com 1,2-dibromo-etano, em seguida o cloreto de mercúrio(II) é adicionado para formar amálgama. A mistura é diluída com tolueno, em seguida a atividade do amálgama é verificada, conforme descrito no Exemplos 7, 8 e 19. Após verificar a atividade do reagente, a solução de cloreto de metóxi-metil em tolueno é adicionada. Em paralelo, o A-bis-TMSO-carbaldeído é dissolvido em tolueno e a solução é adicionada à solução de amálgama durante um período de 30 min a 0-5 °C. Após o término da reação, a mistura é adicionada a uma solução aquosa 1 M de sulfato de hidrogênio de potássio mantendo a temperatura abaixo de 30 °C. Após agitação por 2 h, as camadas são separadas, a fase aquosa é adicionada a uma mistura de solução 1 M carbonato de hidrogênio de sódio e diclorometano e agitada por 10-15 min. A camada orgânica é separada, a fase aquosa é extraída com diclorometano, as camadas orgânicas combinadas são secadas, tratadas com carvão vegetal, filtradas e

concentradas. O resíduo é o diol sólido da fórmula (IX) (84,1 %), que pode ser usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

O diol obtido da fórmula (IX) é posteriormente reagido de acordo com a etapa viii) da invenção. É preferencialmente dissolvido em tolueno seco e sob sulfóxido de dimetil nitrogênio, piridina e ácido trifluoroacético são adicionados a 20-25 °C. Em seguida, a solução de dicitclohexil carbodiimida em tolueno é adicionada a uma mistura (oxidação Swern). A mistura da reação é agitada a 40 °C por 2 h, em seguida resfriada a 20-25 °C e solução aquosa 1 M de sulfato de hidrogênio de potássio é adicionada. Após agitação por 30 min, o composto cristalino precipitado é filtrado e lavado com solução aquosa 1M de sulfato de hidrogênio de potássio. As duas fases do filtrado são separadas, a fase aquosa é adicionada a uma solução 1 M de hidróxido de sódio, o produto bruto precipitado é filtrado, lavado com água e secado. A cetona obtida

da fórmula (X) (79.5 %) é usada na etapa seguinte após purificação.

A síntese de CDB-4124 puro da fórmula (I), que satisfaz as exigências de pureza da aplicação terapêutica, contém duas etapas de purificação de HPLC. A primeira é a purificação da cetona da fórmula (X). A acetilação da cetona purificada da fórmula (X) leva ao CDB-4124 bruto, a purificação desse último pelo HPLC produz o ingrediente ativo com 99 % de pureza.

A cromatografia da cetona da fórmula (X) e do CDB-4124 bruto é preferencialmente realizada com o uso de gel de sílica como leito e uma mistura 53:35:12 de

ciclohexano - metil-tert-butil éter - acetona como eluente tanto em laboratório quanto no processo industrial. O n-Hexano e o n-heptano também podem ser usados em lugar do ciclohexano. A razão do componente solvente no eluente pode variar dentro de limites definidos (ciclohexano, n-hexano, n-heptano:40-60 %; metil-tert-butil éter: 25- 45 %; acetona: 10-20 %). Ao final da etapa viii), a cetona da fórmula (X) é preferencialmente purificada da seguinte forma: adsorvente de sílica gel (ZEOPREP C-GEL C-490L, produzido por ZEOCHEM; 15-35 [µ]m de tamanho de partícula; o comprimento de leito de cerca de 60 cm) é preenchido com uma coluna de HPLC com método com empacotamento de partículas em suspensão e a coluna é equilibrada com o eluente (uma mistura de 53:35:12 de ciclohexano - metil-tert-butil éter - acetona). A cetona bruta da fórmula (X) é dissolvida em uma mistura de acetona e metil-tert-butil éter, e ciclohexano é adicionado à solução. A solução então obtida é filtrada e injetada na coluna. A detecção por UV é usada. A primeira fração é separada e as frações contendo o composto puro são coletadas e concentradas. De acordo com outro método, após a concentração das frações, o diclorometano é destilado do resíduo e o produto é dissolvido em diclorometano. O teor de impurezas em ambos os casos: inferior a 4 %. Esta solução de diclorometano pode ser usada na etapa seguinte.

O CDB-4124 da fórmula (I) é sintetizado da cetona purificada da fórmula (X) de acordo com a etapa ix) da presente invenção usando anidreto acético na presença de ácido perclórico: ácido perclórico 70 % é adicionado ao anidreto acético agitado e resfriado ((-20) - (-25) °C) em tal taxa que mantém a temperatura abaixo de (-15) °C. Em

seguida, a solução do 11  $\beta$ -[4-(dimetilamino)-fenil] - 17-hidróxi-21 -metóxi- 19-norpregna-4,9-dien-3 ,20-diona purificado da fórmula (X) em diclorometano é adicionado. Após o término da reação, a mistura é diluída com diclorometano, resfriada a (-10) °C e água é adicionada para decompor o anidreto acético. O pH mistura é ajustado para 7-8 pela adição de solução de hidróxido de amônio. Em seguida, a fase aquosa é separada, extraída com diclorometano, as camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, secadas e concentradas. O produto final bruto obtido, o CDB-4124 da fórmula (I), é purificado por HPLC de acordo com o método descrito acima.

As vantagens do processo da presente invenção em comparação aos métodos conhecidos pode ser resumida da seguinte forma:

a) O material de partida da síntese [o ceto-cetal da fórmula (II)] pode ser sintetizado com facilidade a partir do oestr-4-en-3,17-diona através de métodos conhecidos.

b) De acordo com nosso processo, a formação de epóxido na ligação dupla na posição 5(10) é a primeira etapa da síntese. A partir da mistura isomérica formada dos epóxidos, apenas o 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ - epóxido leva ao composto desejado, conseqüentemente, os outros isômeros são produtos residuais. De acordo com nosso processo, esta etapa resultando em elevada quantidade de perda de material é realizada no início da sequência de reação, portanto, a perda de material advém do material de partida e não de um intermediário a partir de uma etapa posterior, o que é muito mais valioso. O processo de nossa invenção é mais econômico. Ademais, a desvantagem da etapa de epoxidação

realizada em uma etapa posterior da sequência de reação dos procedimentos conhecidos é que a purificação do composto obtido é mais difícil.

c) De acordo com nosso processo, a introdução do 21 -grupo metóxi estrategicamente importante, é realizada em duas etapas através dos novos intermediários da fórmula (VII) e (VIII). A aplicação de novos intermediários da fórmula (VII) torna possível a formação do grupo aldeído na posição 21 e o novo composto obtido da fórmula (VIII) assegurou a introdução simples e industrialmente aplicável do grupo metóxi na posição 21. O ciano-hidrino sililado da fórmula (VII) é reagido com a solução de DIBAL-H em ciclohexano para fornecer o A-bis-TMSO-carbaldeído da fórmula (VIII), que é reagido com brometo ou cloreto de metóxi-metil em uma Reação do tipo Grignard para produzir o diol da fórmula (IX). A oxidação do derivado 20-hidróxi formado na Reação de Grignard até o derivado 20-ceto é realizada por meio de oxidação Swern - em lugar do ácido iodo-óxi-benzóico, que é usado de acordo com a literatura - com diciclohexil carbodiimida na presença de dimetil sulfóxido e ácido orgânico forte. A vantagem do processo da nossa invenção é que o reagente aplicado é estável e seu uso é econômico.

d) O material de partida dos procedimentos descritos na literatura é o ciano-hidrino sililado, a partir do qual o derivado 21-metóxi foi sintetizado em quatro etapas - consequentemente em forma indireta. O ciano-hidrino foi transformado em derivado 21-cloro ou 21-bromo com lítio diisopropil amida a  $-78^{\circ}\text{C}$ , em seguida os substituintes halogênicos foram trocados para o grupo acetóxi e o último foi hidrolisado para produzir o derivado

21 -hidróxi, o qual foi reagido com trimetil-oxônio-tetrafluoroborato (usando "esponja de próton") na Reação SNAP para produzir o derivado 21-metóxi.

e) Não há reagentes perigosos, como o hidreto de alumínio e solventes extremamente inflamáveis, como o éter, no processo de nossa invenção.

f) Uma vantagem adicional do processo da nossa invenção é que os intermediários formados, na maioria dos casos, são puros o suficiente para usar nas etapas seguintes sem purificação.

g) Muito embora a purificação por cromatografia seja usada apenas nas duas últimas etapas do processo da nossa invenção, a pureza do ingrediente ativo obtido CDB-4124 é 99 %, o que satisfaz as exigências da aplicação terapêutica.

h) Uma vantagem adicional do processo da nossa invenção é que os rendimentos das etapas de reação individuais são altas (48,65 %; 73,36 %; 80,79 %; 89,09 %; 83,6 %; 84,1 %; 99,56 %; 83,78 %). O rendimento total da síntese de 11-etapas é 8,23 %, contrariamente aos rendimentos totais dos procedimentos conhecidos (3,22 % e 3,89 %).

i) Como as condições de reação usadas em certas etapas de reação do processo da nossa invenção diferem daquelas usadas nos procedimentos conhecidos, por conseguinte, os rendimentos e a pureza dos produtos obtidos são mais elevados. Por exemplo, na Reação de Grignard - substituição da posição 11 - a razão do material esteróide de partida e da 4-bromo-dimetil-anilina é 1:1.25 contrariamente a 1 :5, que é usada nos procedimentos conhecidos. Dessa forma, a realização da reação é menos

cara e o isolamento do produto é mais fácil, pois menos impurezas são formadas. O processo de acordo com nossa invenção é ilustrado pelos exemplos seguintes, porém, não limitados.

Exemplo 1

5,10 $\alpha$ -Epóxi-3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-5 $\alpha$ -oestr-9(11)-en-17-ona [composto da fórmula (III)]

Sob nitrogênio, o 3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-oestr-5(10),9(11)-dien-17-ona (46,7 g, 149 mmol) foi dissolvido com agitação vigorosa em uma mistura de piridina (2,46 ml, 0,2 mol- equivalente) e diclorometano (234 ml) e a solução foi resfriada a (-6) - (-8) °C. Após a adição de hexacloroacetona (5,46 ml, 35,95 mmol) peróxido de hidrogênio 50 % de 0-(-2) °C (60 ml, 1058 mmol) foi adicionado à solução agitada em uma razão tal para manter a temperatura abaixo de 0 °C. A mistura da reação foi agitada a 1 - (-1) °C por 20-24 h, em seguida diluída com diclorometano de 0-5 °C (390 ml), o excedente de peróxido de hidrogênio foi decomposto pela adição de uma solução de pentahidrato de tiosulfato de sódio (327 g, 1318 mmol, 8,87 equivalente molar) em água gelada (1500 ml). A mistura da reação foi agitada por 1,5 h, em seguida a fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com diclorometano, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas. O resíduo oleoso foi cristalizado a partir de uma mistura 1:3 de éter de etil acetato - diisopropil (435 ml), que continha 0,1 % de piridina. O então produto obtido foi secado para produzir 23,87 g (48,66 %) do composto título. A pureza do composto título foi de 98,5 a 98,8 % (determinado por HPLC); que continha 95,3 % do  $\alpha$ -epóxido.

Ponto de fusão: 153 a 155 °C.

$[\alpha]_D^{25} =$

127,5° (c=1%, clorofórmio)

NMR:<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> (TMS), δ (ppm)): 0,88 (3H, d, 18-CH<sub>3</sub>); 1,91 (1H, dd, Hx-4); 3,86-3,98 (4H, m, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 6,05 (1H, m, H-11)

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub> (TMS), δ (ppm)): 14,8 (C-18); 40,3 (C-4); 60,1 (C-10); 61,6 (C-5); 64,1 & 64,3 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 107,0 (C-3); 125,7 (C-11); 136,7 (C-9); 221.1 (C-17)

Exemplo 2

5,10α-Epóxi-3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-1-17α-hidróxi-5α-oestr-9(11)-en-17β-carbonitrilo [composto da fórmula (IV)]

5,10α-Epóxi-3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-5α-oestr-9(11)-en-17-ona (33 g, 0,1 mol) obtido no Exemplo 1 foi suspenso em metanol (132 ml), em seguida o cianeto de potássio em pó (19.5 g, 0.3 mol) foi adicionado a 20-25 °C. Após cuidadosa adição de ácido acético (11.5 ml, 0.2 mol) a mistura da reação heterogênea foi aquecida a 55 °C durante um período de 15 min, em seguida resfriada a 25 °C durante um período de 1 h, e agitada nessa temperatura por mais 5 h. Após o término da reação, água (132 ml) foi adicionada durante um período de 30 min, o produto cristalino obtido foi filtrado, lavado com água e usado na etapa seguinte sem secagem. O ponto de fusão da amostra seca: 143 a 144 °C.

$[\alpha]_D^{25} =$

+13.5° (c=1 %, clorofórmio)

NMR:<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> (TMS), δ (ppm)): 0,93 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>); 3,09 (1H, s, OH); 3,86 & 3,98 (4H, m, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 6,07 (1H, m, H-11)

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$  (TMS),  $\delta$  (ppm): 16,8 (C-18); 60,2 (C-10); 61,9 (C-5); 64,0 & 64,2 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ); 77,3 (C-17); 106,9 (C-3); 120,7 (C-20); 125,9 (C-11); 135,7 (C-9)

Exemplo 3

5,10 $\alpha$ -Epóxi-3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)-17 $\alpha$ -[(trimetil-silil)-oxil-5 $\alpha$ -oestr-9(11)-en- 17 $\beta$ -carbonitrilo I composto da fórmula (V)]

O 5,10 $\alpha$ -Epóxi-3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-17 $\alpha$ -hidróxi-5 $\alpha$ -oestr-9(11)-en-17 $\beta$ - carbonitrilo obtido no Exemplo 2 foi dissolvido com agitação vigorosa em diclorometano (300 ml), a solução foi secada com sulfato de sódio anidro, em seguida 200 ml de diclorometano foi destilado da solução. O imidazol (10,1 g, 0,148 mol) foi adicionado à solução então obtida, em seguida, o trimetil clorossilano (15,5 ml, 0,121 mol) foi adicionado em gotas a 20-25 °C durante um período de 20 min. Após agitação por 1 h, a solução foi diluída com diclorometano (66 ml) e água (66 ml). A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi tratado com metanol (60 ml), resfriado a 0 °C, o produto cristalino precipitado foi filtrado, lavado com metanol a 0 °C e secado a 40 °C a vácuo para produzir 31,5 g (73,36 %) do composto do título. Este produto foi usado na etapa de reação seguinte. Ponto de fusão: 167 a 170 °C

$[\alpha]_D^{25}$

+12,5° (c=1 %, clorofórmio)

NMR: $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  (TMS),  $\delta$  (ppm)): 0,15 (9H, s, 17-O-Si( $\text{CH}_3$ ) $_3$ ); 0,83 (3H, d, 18- $\text{CH}_3$ ); 1,83 (1H, dd, H $_x$ -4); 2,08 (1H, d, H $_y$ -4); 3,76-3,94 (4H, m, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ); 6,01 (1H, m, H-11)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$  (TMS),  $\delta$  (ppm): 0,9 (17-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 16,3 (C-18); 40,1 (C-4); 59,9 (C-10); 61,5 (C-5); 63,9 & 64,1 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 78,2 (C-17); 106,8 (C-3); 120,5 (C-20); 126,3 (C-11); 135,4 (C-9)

#### Exemplo 4

11 $\beta$ -[4-(Dimetilamino-fenil)]-3.3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-5-hidróxi-17 $\alpha$ -[(trimetil-silil)-óxi]-5 $\alpha$ -oestr-9-en-17 $\beta$ -carbonitrilo [composto da fórmula (VI)]

Sob nitrogênio, as lascas de magnésio (3,3 g, 0,136 mol), tetrahidrofurano seco (24 ml) e 1,2-dibromo-etano (0,12 ml, 0,00131 mol) foram adicionados a um frasco equipado com agitador, termômetro, funil de adição, entrada e saída de gás a 20-25 °C. Após agitação por 5-10 min, a temperatura começou a se elevar, indicando a eficiência da ativação.

Em paralelo, a solução adiante foi produzida a 25 °C sob nitrogênio: tetrahidrofurano seco (15 ml), tolueno seco (84 ml), 4-bromo-N,N-dimetil-anilina (25 g, 0,125 mol) e 1,2-dibromo-etano (0,16 ml, 0,00186 mol). 2 ml desta solução foram adicionados à solução contendo lascas de magnésio, e a mistura da reação agitada então obtida foi aquecida a 60 °C. Se o refluxo intenso da mistura da reação indicou a eficácia da ativação, em seguida o restante da solução de 4-bromo-N,N-dimetil-anilina foi adicionada em gotas após resfriamento, e a temperatura foi mantida a 14-16 °C por mais 2 h com resfriamento. Cloreto de cobre (I) (0,4 g, 4,04 mmol) foi adicionado à solução do Reagente de Grignard obtida, em seguida a mistura da reação foi agitada a 20-25 °C por 5 min. Após resfriamento a 8-13 °C 5, 10 $\alpha$ -epóxi-3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-17 $\alpha$ -[(trimetilsilil)-óxi]-5 $\alpha$ -oestr-9(11)-en-17 $\beta$ -carbonitrilo (42.96 g, 0.1 mol) em diclorometano (180 ml)

foi adicionado gota a gota à solução agitada e resfriada em uma razão tal para manter a temperatura a 10-15 °C. Em seguida resfriamento foi interrompido e a mistura da reação foi agitada por mais 4 h.

Após o término da reação, a mistura foi adicionada a uma solução vigorosamente agitada de cloreto de amônio (100 ml, solução aquosa a 10 %), que continha pirossulfeto de sódio (0,4 g, 2,1 mmol), diluída com diclorometano (100 ml), agitada e assentada. Após a separação da camada orgânica, a fase da água foi extraída com diclorometano, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas. O resíduo foi recristalizado a partir do metanol para produzir 44,5 g (80,79 %) do composto do título. Ponto de fusão: 243 a 256 °C.

$[\alpha]_D^{25} =$

+12,4° (c=1 %, clorofórmio)

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  (TMS),  $\delta$  (ppm)): 0,24 (9H, s, 17-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0,55 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>); 1,67 (1H, d, H<sub>x</sub>-4); 2,02 (1H, dd, H<sub>y</sub>-4); 2,91 (6H, s, n-CH<sub>3</sub>); 3,87-4,07 (4H, m, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 4,29 (1H, d, H-11); 4,42 (1H, d, OH); 6,64 (2H, m, H-3' & H-5'); 7,05 (2H, m, H-2' & H-6')

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$  (TMS),  $\delta$  (ppm)): 1,1 (17-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 16,9 (C-18); 38,8 (C-11); 40,7 (N-CH<sub>3</sub>); 47,5 (C-4); 64,1 & 64,5 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 70,1 (C-5); 78,9 (C-17); 108,8 (C-3); 112,6 (C-3' & C-5'); 121,0 (C-20); 127,6 (C-2' & C-6'); 133,9, 134,0, 134,1 (C-9, C-10, C-1'); 148,4 (C-4')

O produto então obtido foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Exemplo 5

11 $\beta$ -[4-[Dimetilamino)-fenil]1-3,3-[1,2-  
etandiil-bis(óxi)]-5,17 $\alpha$ -bis-[(trimetil-silil)-óxi]-5 $\alpha$ -  
oestr-9-en-17 $\beta$ -carbonitrilo [composto da fórmula (VII)]

11  $\beta$ -[4-(Dimetilamino)-fenil]-3,3-[1,2-  
etandiil-bis(óxi)]-5-hidróxi-17 $\alpha$ - [(trimetil-silil)-óxi]-  
5 $\alpha$ -oestr-9-en-17 $\beta$ -carbonitrilo (55 g, 0,1 mol) e imidazol  
(10,2 g, 0,15 mol) foram dissolvidos com agitação em  
diclorometano (225 ml) a 20-25 °C. O trimetil clorossilano  
(15,75 ml, 0,123 mol) foi adicionado gota a gota à solução  
durante um período de 20 min. Durante a adição do reagente, o  
hidrocloreto de imidazol começou a precipitar, indicando o  
progresso da reação. Após agitação por 2 h, a mistura da reação  
foi diluída com diclorometano (100 ml) e água (100 ml), agitada por  
alguns minutos, assentada, em seguida, a camada orgânica  
foi separada, lavada com água, secada com sulfato de sódio  
anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi cristalizado a  
partir do metanol, o produto filtrado foi secado a vácuo para  
produzir 55,5 g (89,09 %) do composto do título. Ponto de fusão:  
164 a 166 °C.

$[\alpha]_D^{25}$

+14,7° (c=1 %, clorofórmio)

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$  (TMS),  $\delta$  (ppm)): 0,11 (9H, s, 17-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0,22 (9H, s, 5-O-Si-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0,45 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>); 1,63 (1H, d, H<sub>x</sub>-4); 2,07 (1H, dd, H<sub>y</sub>-4); 2,84 (6H, s, N-CH<sub>3</sub>); 3,65-3,90 (4H, m, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 4,21 (1H, d, H-11); 6,64 (2H, m, H-3' & H-5'); 7,03 (2H, m, H-2' & H-6')

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$  (TMS),  $\delta$  (ppm)): 0,9 (17-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2,5 (5-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 16,7 (C-18); 37,8 (C-11); 40,1 (N-CH<sub>3</sub>); 48,6 (C-4); 62,7 & 64,0 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 73,0 (C-5); 78,5 (C-17); 107,6 (C-3); 112,3 (C-

3' & C-5'); 120,7 (C-20); 127,4 (C-2' & C-6'); 132,3, 133,2, 134,9 (C-9, C-10, C-1'); 148,1 (C-4')

Exemplo 6

11 $\beta$ -[4-(dimetilamino-fenil)]-3.3-1.2-etandiil-bis(óxi)]-5.17 $\alpha$ -bis-[(trimetil-sililil óxil-5 $\alpha$ -oestr-9-en-17 $\beta$ -carbaldeído [composto da fórmula (VIII)]

Sob nitrogênio, 1 1 $\beta$ -[4-(dimetilamino)-fenil)]-3,3-[1,2-etandiil-bis-(óxi)]- 5,17 $\alpha$ -bis-[(trimetil-sililil)-óxil]-5 $\alpha$ -oestr-9-en-17 $\beta$ -carbonitrilo (40 g, 62.4 mmol) foi dissolvido em uma mistura de metil-tert-butil éter (220 ml) e tetrahidrofuran (17 ml). A solução foi resfriada a (-15) - (-20) °C, em seguida 1 M de solução de DIBAL-H (diisobutil-alumínio hidreto) em ciclohexano (160 ml) foi adicionada durante um período de 30 min. a (-15) - (-20) °C. A mistura da reação foi agitada por 1 h, em seguida, a mistura de água (160 ml) e ácido acético (80 ml) de (-5) - (-10) °C foi adicionada com agitação vigorosa sob nitrogênio durante um período de 15-20 min. A mistura da reação assim obtida foi agitada a 20-25 °C por 30 min, em seguida a camada orgânica foi separada, lavada com água (200 ml), 0,3 M carbonato de hidrogênio de sódio solução (2x200 ml) e água (200 ml). A camada orgânica foi concentrada sem secagem a vácuo em 40-45 °C. O resíduo foi dissolvido em metanol (140 ml) e concentrada a um volume de 30 ml em vácuo. A suspensão cristalina obtida foi resfriada a 5-10 °C, filtrado após 1 h de repouso, lavada e secada abaixo de 60 °C a vácuo para produzir 33,6 g (83,6 %) do composto do título, o qual foi usado na etapa seguinte. Ponto de fusão: 154 a 158 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +7,7^\circ$  (c=1 %, clorofórmio)

NMR:<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> (TMS), δ (ppm)): 0,12 (9H, s, 17-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0,19 (9H, s, 5-O-Si-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0,33 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>); 2,88 (6H, s, N-CH<sub>3</sub>); 3,86 & 3,98 (4H, m, O CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 4,21 (1H, m, H-11); 6,61 (2H, m, H-3' & H-5'); 7,00 (2H, m, H-2' & H-6'); 9,56 (1H, s, H-20)

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub> (TMS), δ (ppm)): 1,9 (17-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2,6 (5-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 15,7 (C-18); 38,8 (C-11); 40,7 (N-CH<sub>3</sub>); 63,4 & 64,4 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 73,7 (C-5); 91,1 (C-17); 108,5 (C-3); 112,8 (C-3' & C-5'); 127,6 (C-2' & C-6'); 133,6 (C-10); 134,3 (C-1'); 135,9 (C-9); 148,3 (C-4'); 203,3 (C-20)

#### Exemplo 7

11β-[4-(Dimetilamino)-feniI]-17,20ξ-dihidróxi-21-metóxi-19-norpregna-4.9-dien-3-ona [composto da fórmula (IX)]

Sob nitrogênio, as lascas de magnésio (4.2 g, 173 mmol), tetrahidrofuran seco (60 ml) e 1,2-dibromoetan (2.4 ml, 28 mmol) foram adicionados a um frasco de 500 ml, de 4 gargalos equipado com agitador, termômetro, funil de adição, condensador de refluxo, entrada e saída de gás a 20 a 25 °C. Após agitação por poucos minutos, a mistura atingiu a temperatura de refluxo. Em seguida a mistura da reação foi resfriada a 35 a 40 °C e cloreto de mercúrio(II) (0,23 g, 0.85 mmol) foi adicionado, após agitação por 15 min, a mistura foi resfriada a 20-25 °C e tolueno seco (20 ml) foi adicionado. Cloreto de metóximetil (12.8 ml, 168 mmol) foi dissolvido em tolueno seco (50 ml) e 6 ml da solução assim obtida foi adicionada à mistura do frasco de 4 gargalos. Após uns poucos minutos a temperatura da mistura da reação elevou-se a 35 °C. A mistura da reação foi resfriada a 0 - (- 5) °C e o restante da solução de cloreto de metóximetil em tolueno foi adicionada durante um período de 2 a 2,5 h, mantendo a temperatura a 0 - (-5) °C.

Após finalizar a adição, uma solução de 1 l $\beta$ - [(4-dimetilamino)-fenil]-3,3-[(1,2efhandiil)-bis(óxi)]-5,17 $\alpha$ -bis-[(trimetil-silil-(óxi)]- 5 $\alpha$ -oestr-9-en-17 $\beta$ -carbaldeído (20,0 g, 32 mmol) em tolueno seco (80 ml) foi adicionada durante um período de 1 h enquanto mantinha a temperatura aat 0 - (-5) °C. Após o término da reação, a mistura da reação foi adicionada à solução aquosa 1M de sulfato de hidrogênio de potássio (200 ml) em razão tal para manter a temperatura abaixo de 30 °C. A mistura foi agitada a 20 a 25 °C por 2 h, em seguida, a camada orgânica foi separada e lavada com 1 M sulfato de hidrogênio de potássio (1x10 ml). As fases aquosas combinadas foram adicionadas à mistura agitada da solução 1 M de carbonato de hidrogênio de sódio (225 ml) e diclorometano (75 ml). Após agitação por 10-15 min, a camada orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (5x50 ml), as camadas orgânicas combinadas foram secadas com sulfato de sódio anidro (2 g), filtradas, lavadas com diclorometano (2x20 ml) e o filtrado foi agitado com carvão vegetal (2,5 g) por 10 min. O carvão vegetal foi filtrado, lavado com diclorometano (2x20 ml) e o filtrado foi concentrado para produzir 12,51 g (84,1 %) do composto do título. Ponto de fusão: 105 °C (amolecimento).

$[\alpha]_D^{25}$

+157,7° (c=1 %, clorofórmio)

NMR:<sup>1</sup>H NMR ((diastereômero principal) 500 MHz, CDCl<sub>3</sub> (TMS),  $\delta$  (ppM)):  
 0,49 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>); 2,91 (6H, s, N-CH<sub>3</sub>); 3,37 (3H, s, O-CH<sub>3</sub>); 3,49 (1H, m, H<sub>x</sub>-21); 3,57 (1H, m, H<sub>y</sub>-21); 3,81 (1H, m, H-20); 4,30 (1H, m, H-11); 5,73 (1H, s, H-4); 6,67 (2H, m, H-3' & H-5'); 7,04 (2H, m, H-2' & H-6')

$^{13}\text{C}$  NMR ((diastereômero principal) 125 MHz,  $\text{CDCl}_3$  (TMS),  $\delta$  (ppm):  
 16,5 (C-18); 39,5 (C-11); 40,7 (N- $\text{CH}_3$ ); 59,2 (O- $\text{CH}_3$ ); 71,9 (C-20);  
 74,9 (C-21); 84,4 (C-17); 112,8 (C-3' & C-5'); 122,5 (C-4); 127,6  
 (C-2' & C-6'); 128,6 (C-10); 132,0 (C-1'); 147,2 (C-9); 148,5 (C-  
 4'); 157,1 (C-5); 199,7 (C-3)

Exemplo 8

11 $\beta$ -[4-(Dimetilamino-fenil)]-17,20 $\xi$ -

d[iota]hidróxi-21-metóxi-19-norpregna-4,9-dien-3-ona [composto da fórmula (IX)]

Sob nitrogênio, lascas de magnésio (4.2 g, 173 mmol), tetrahidrofuran seco (60 ml) e 1,2-dibromo-etano (2,4 ml, 28 mmol) foram adicionados a um frasco de 500 ml, de 4 gargalos equipado com agitador, termômetro, funil de adição, condensador de refluxo, entrada e saída de gás a 20-25 °C. Após agitação por uns poucos minutos, a mistura atingiu a temperatura de refluxo. Em seguida, a mistura da reação foi resfriada a 35-40 °C e cloreto de mercúrio(II) (0,23 g, 0.85 mmol) foi adicionado, após agitação por 15 min a mistura foi resfriada a 20-25 °C e tolueno seco (20 ml) foi adicionado. Brometo de metóximetil (13,7 ml, 168 mmol) foi dissolvido em tolueno seco (50 ml) e 6 ml da solução assim obtida foi adicionada à mistura do frasco de 4 gargalos. Após uns poucos minutos, a temperatura da mistura da reação elevou-se a 30-35 °C. A mistura da reação foi resfriada a 10 - 15 °C e o restante da solução of brometo de metóximetil em tolueno foi adicionado durante um período de 2-2,5 h mantendo a temperatura a 10 - 15 °C. Após finalizar a adição, a solução de 1 11 $\beta$ -[(4-dimetilamino)-fenil]-3,3-[(1,2-etandiil)-bis(óxi)]-5,17 $\alpha$ -bis-[(trimetil-silil- (óxi)]-5 $\alpha$ -oestr-9-en-17 $\beta$ -carbaldeído (20,0 g, 32 mmol) em tolueno seco (80 ml) foi adicionada

durante um período de 1 h enquanto mantinha a temperatura a 10 - 15 °C. Após o término da reação a mistura da reação foi adicionada a uma solução aquosa 1M de sulfato de hidrogênio de potássio (200 ml) em uma tal razão para manter a temperatura abaixo de 30 °C. A mistura foi agitada a 20-25 °C por 2 h, em seguida, a camada orgânica foi separada e lavada com sulfato de hidrogênio de potássio 1 M (1x10 ml). As fases aquosas combinadas foram adicionados a uma mistura agitada de solução de carbonato de hidrogênio de sódio 1 M (225 ml) e diclorometano (75 ml). Após agitação por 10-15 min, a camada orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (5x50 ml), as camadas orgânicas combinadas foram secadas com sulfato de sódio anidro (2 g), filtradas, lavadas com diclorometano (2x20 ml) e o filtrado foi agitado com carvão vegetal (2,5 g) por 10 min. O carvão vegetal foi filtrado, lavado com diclorometano (2x20 ml) e o filtrado foi concentrado para produzir 10,76 g (72,3 %) do composto do título. Uma pequena amostra do produto foi agitada com n-pentano, ponto de fusão: 105 °C (estrutura vítrea, amolecimento).

$$[\alpha]_D^{25} = +157.7^\circ \quad (c=1\%, \text{ diclorometano})$$

#### Exemplo 9

11 $\beta$ -[4-(Dimetilamino-fenil-17-hidróxi-21-metóxi-19-norpregna-4.9-dien-3,20- diona [composto da fórmula (X)]

Sob nitrogênio, 17,20[xi]-diidróxi-11 $\beta$ -[(4-dimetilamino)-fenil]-21-metóxi-19- norpregna-4,9-dien-3-ona (11.94 g, 25.7 mmol) e tolueno seco (68 ml) foram adicionados a um frasco de 500 ml, de 4 gargalos equipado com agitador, termômetro, funil de adição, condensador de refluxo, entrada e saída de gás. Dimetil sulfóxido seco

(9,9 ml, 139,5 mmol), piridina (2,9 ml, 36.0 mmol) e ácido trifluoroacético (0,99 ml, 12,85 mmol) foram adicionados à da solução assim obtida a 20-25 °C. Em seguida a solução de diciclohexil carbodiimida (10,6 g, 51,4 mmol) em tolueno (54 ml) foi adicionada à mistura da reação e a mistura assim obtida foi agitada a 40 °C. O tempo de reação foi 3 h. Após o término da reação, a mistura da reação foi resfriada a 20 a 25 °C e uma solução 1 M sulfato de hidrogênio de potássio (78 ml) foi adicionada. Após agitação por 30 min, os cristais do precipitado foram e lavados com uma solução 1 M de sulfato de hidrogênio de potássio solução (4x19 ml). As duas fases do filtrado foram separadas, a fase aquosa foi adicionada a uma solução 1 M de hidróxido de sódio (254 ml) a 10 a 20 °C. Após agitação por 30 min, o produto bruto precipitado foi filtrado, lavado com água e secado para produzir 9,45 g (79,5 %) do composto do título. Ponto de fusão: 105 a 110 °C.

O produto bruto foi purificado por HPLC de acordo com método descrito no exemplo a seguir.

NMR:<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> (TMS), δ (ppm)): 0,20 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>); 2,82 (6H, s, N-CH<sub>3</sub>); 3,26 (3H, s, O-CH<sub>3</sub>); 4,20 (1H, d, H<sub>x</sub>-21); 4,35 (1H, m, H-11); 4,49 (1H, d, H<sub>y</sub>-21); 5,37 (1H, s, OH); 5,67 (1H, s, H-4); 6,62 (2H, m, H-3' & H-5'); 7,00 (2H, m, H-2' & H-6')

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> (TMS), δ (ppm)): 15,8 (C-18); 38,7 (C-11); 40,1 (N-CH<sub>3</sub>); 58,3 (O-CH<sub>3</sub>); 75,4 (C-21); 88,6 (C-17); 112,5 (C-3' & C-5'); 122,0 (C-4); 127,2 (C-2' & C-6'); 128,1 (C-10); 132,0 (C-1'); 146,6 (C-9); 148,2 (C-4'); 156,5 (C-5); 197,9 (C-3); 208,9 (C-20)

#### Exemplo 10

Purificação do 11β-[4-(dimetilamino)-fenil]-17-hidróxi-21-metóxi-19-norpregna-4,9-dien-3.20-

diona [composto da fórmula (X)] bruto por HPLC (escala laboratorial)

Gel de sílica (510 g, ZEOPREP C-GEL C-490L, com tamanho de partícula de 15-35  $\mu\text{m}$ ; comprimento de leito de cerca de 60 cm) foi preenchida com uma coluna HPLC de compressão de leito axial de 5 cm de diâmetro com método com empacotamento de partículas em suspensão e a coluna foi equilibrada com uma mistura 45:40:15 de ciclohexano - metil-tert-butil éter - acetona eluente. 10,0 g do composto bruto do título (teor de ingrediente ativo: 80 %) foi dissolvido em uma mistura de acetona (30 ml) e metil- tert-butil éter (80 ml) e ciclohexano (90 ml) foi adicionado à solução agitada. A solução assim obtida foi filtrada e injetada na coluna. O produto foi eluído com vazão de fluxo de 85 ml/min e detecção por UV foi usado. A primeira fração foi de cerca de 50 ml, a fração principal contendo o composto puro do título foi de cerca de 600 ml. O composto sólido do título foi obtido pela concentração da fração principal eluída.

Rendimento: 7,4 g (74 %) do composto puro do título.

Teor de impurezas: menos de 4 %.

Ponto de fusão: 108 a 110 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$  (TMS),  $\delta$  (ppm)): 0,20 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ); 2,82 (6H, s, N- $\text{CH}_3$ ); 3,26 (3H, s, O- $\text{CH}_3$ ); 4,20 (1H, d,  $\text{H}_x$ -21); 4,35 (1H, m, H-11); 4,49 (1H, d,  $\text{H}_y$ -21); 5,37 (1H, s, OH); 5,67 (1H, s, H-4); 6,62 (2H, m, H-3' & H-5'); 7,00 (2H, m, H-2' & H-6')

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$  (TMS),  $\delta$  (ppm)): 15,8 (C-18); 38,7 (C-11); 40,1 (N-  $\text{CH}_3$ ); 58,3 (O- $\text{CH}_3$ ); 75,4 (C-21); 88,6 (C-17); 112,5 (C-3' & C-5'); 122,0 (C-4); 127,2 (C-2' & C-6'); 128,1 (C-10); 132,0 (C-1'); 146,6 (C-9); 148,2 (C-4'); 156,5 (C-5); 197,9 (C-3); 208,9 (C-20)

Exemplo 11

17-Acetóxi-11 $\beta$ -[4-(dimetilamino)-fenil]1-21-  
metóxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20- diona [composto da fórmula (I)]

Ácido perclórico (6 ml) a 70 % foi adicionado a anidreto acético (45 ml) agitado e resfriado ((-20) - (-25) °C) em uma razão tal para manter a temperatura abaixo de (-15) °C. Em seguida, a solução of 11 $\beta$ -[4-(dimetilamino)-fenil]-17-hidróxi-21-metóxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (15.5 g) em diclorometano (60 ml) foi adicionada a (-20) - (-25) °C. Após o término da reação, - seguida de cromatografia de camada fina - a mistura da reação foi diluída com diclorometano (50 ml), resfriada a (-10) °C e água de troca iônica (52 ml) foi adicionada para decompor o anidreto acético. Após agitação por 10 min, a solução de hidróxido de amônio 25 % (77 ml) foi adicionada em uma tal razão para manter a temperatura abaixo de 25 °C (f=7-8). Em seguida o sub-produto da carbamida precipitada foi filtrado, a fase aquosa foi separada, extraída com diclorometano (2x30 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas para produzir 16,2 g (95.8 %) do composto do título, o qual foi purificado por HPLC de acordo com método descrito no exemplo a seguir.

NMR:<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> (TMS),  $\delta$  (ppm)): 0,40 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>); 2,10 (3H, s, O-CO-CH<sub>3</sub>); 2,90 (6H, s, N-CH<sub>3</sub>); 3,41 (3H, s, O-CH<sub>3</sub>); 4,09 (1H, d, H<sub>x</sub>-21); 4,38 (1H, m, H-11); 4,29 (1H, d, H<sub>y</sub>-21); 5,77 (1H, br, H-4); 6,62 (2H, m, H-3' & H-5'); 6,96 (2H, m, H-2' & H-6')

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub> (TMS),  $\delta$  (ppm)): 15,6 (C-18); 21,1 (O-CO-CH<sub>3</sub>); (39,3 (C-11); 40,6 (N-CH<sub>3</sub>); 59,4 (O-CH<sub>3</sub>); 76,0 (C-21); 93,9 (C-17); 112,8 (C-3' & C-5'); 123,0 (C-4); 127,3 (C-2' & C-6'); 129,4 (C-10); 131,3 (C-1'); 145,5 (C-9); 148,7 (C-4'); 156,4 (C-5); 170,7 (O-CO-CH<sub>3</sub>); 199,4 (C-3); 202,7 (C-20)

Exemplo 12

Purificação de CDB-4124 bruto por HPLC  
(eluenet: ciclohexanormetil-tert-butil- éter; acetona = 60:30:10) (escala laboratorial) [composto da fórmula (I)]  
Gel de sílica (510 g, ZEOPREP C-GEL C-490L, com 15-35  $\mu\text{m}$  tamanho de partícula; comprimento de leito de cerca de 60 cm) foi preenchido em uma coluna HPLC de compressão de leito axial de 5 cm de diâmetro com método com empacotamento de partículas em suspensão e a coluna foi equilibrada com uma mistura 60:30:10 de ciclohexano - metil-tert-butil éter - acetona eluente. 5,1 g do composto bruto da fórmula (I) (CDB-4124) obtido no exemplo anterior (teor de impurezas: inferior a 4 %) foi dissolvido no eluente (100 ml), filtrado e injetada na coluna. O produto foi eluído com taxa de vazão de 85 ml/min e detecção por UV foi usada. A primeira fração foi cerca de 40 ml, a fração principal contendo o CDB-4124 puro foi de cerca de 560 ml. O composto sólido do título foi obtido pela concentração do fração principal eluída.

Rendimento: 4,25 g (83.33 %), teor de impurezas: inferior a 0,5 %.

Ponto de fusão: 118 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$  (TMS),  $\delta$  (ppm)): 0,40 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ); 2,10 (3H, s, O-CO- $\text{CH}_3$ ); 2,90 (6H, s, N- $\text{CH}_3$ ); 3,41 (3H, s, O- $\text{CH}_3$ ); 4,09 (1H, d,  $\text{H}_x$ -21); 4,38 (1H, m, H-11); 4,29 (1H, d,  $\text{H}_y$ -21); 5,77 (1H, br, H-4); 6,62 (2H, m, H-3' & H-5'); 6,96 (2H, m, H-2' & H-6')

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$  (TMS),  $\delta$  (ppm)): 15,6 (C-18); 21,1 (O-CO- $\text{CH}_3$ ); (39,3 (C-11); 40,6 (N- $\text{CH}_3$ ); 59,4 (O- $\text{CH}_3$ ); 76,0 (C-21); 93,9 (C-17); 112,8 (C-3' & C-5'); 123,0 (C-4); 127,3 (C-2' & C-6'); 129,4 (C-10); 131,3 (C-1'); 145,5 (C-9); 148,7 (C-4'); 156,4 (C-5); 170,7 (O-CO- $\text{CH}_3$ ); 199,4 (C-3); 202,7 (C-20)

Exemplo 13

5.10 $\alpha$ -Epóxi-3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-1-5 $\alpha$ -oestr-9(11)-en-17-ona [composto da formula (III)]

Equipamento: reator de aço resistente a ácido de 500 litros equipado com agitador de hélice de velocidade de revolução variável, condensador de refluxo e termômetro.

Sob nitrogênio, 3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-oestr-5(10),9(11)-dien-17-ona (21.0 kg) foi dissolvido com agitação vigorosa em uma mistura de piridina (1,106 l, 0,2 equivalente molar) e diclorometano seco (105.2 l) e a solução foi resfriada a (-6) - (-8) °C. Após a adição de hexacloroacetona (2,455 l), peróxido de hidrogênio a 50 % a 0-(-2) °C (26.97 l) foi adicionado à solução agitada em uma razão tal para manter a temperatura abaixo de 0 °C. A mistura da reação foi agitada a 1 - (-1) °C por 20-24 h, em seguida diluída com diclorometano de 0-5 °C (175 l), o excedente de peróxido de hidrogênio foi decomposto pela adição de uma solução de pentahidrato de tiosulfato de sódio (8,87 equivalente molar) em água gelada (150 l). A mistura da reação foi agitada por 1,5 h, em seguida a fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com diclorometano, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo oleoso foi cristalizado a partir de uma mistura 1:3 de etil acetato - diisopropil éter (195,6 l), que continha 0.1 % de piridina. O produto assim obtido foi secado para produzir 11,500 kg (52,13 %) do composto do título. A pureza do composto do título foi 98,5-98,9% (determinado pela HPLC); que continha 96,2 % de  $\alpha$ - epóxido.

Ponto de fusão: 151 a 154 °C.

$$[\alpha]_D^{25} = +125,0 \text{ } ^\circ \text{ (c=1 \% , clorof\u00f3rmio)}$$

Exemplo 14

5,10 $\alpha$ -Ep\u00f3xi-3,3-[1,2-etandiil-bis(\u00f3xi)]-17 $\alpha$ -hidr\u00f3xi-5 $\alpha$ -oestr-9(11)-en-17 $\beta$ -carbonitrilo [composto da f\u00f3rmula (IV)]

Equipamento: reator esmaltado de 250 litros equipado com agitador de h\u00e9lice de velocidade de revolu\u00e7\u00e3o vari\u00e1vel, condensador de refluxo e term\u00f4metro. 5,10 $\alpha$ -Ep\u00f3xi-3,3-[1,2-etandiil-bis(\u00f3xi)]-5 $\alpha$ -oestr-9(11)-en-17-ona (9.9 kg) obtido no Exemplo 13 foi suspenso em metanol (39.6 l), em seguida cianeto de pot\u00e1ssio em p\u00f3 (5.85 kg, 0.3 mol) foi adicionado a 20-25  $^\circ$ C. Ap\u00f3s cuidadosa adi\u00e7\u00e3o de \u00e1cido ac\u00e9tico (3.48 l) a mistura heterog\u00eanea da rea\u00e7\u00e3o foi aquecida a 55  $^\circ$ C durante um per\u00edodo de 15 min, em seguida resfriada a 25  $^\circ$ C durante um per\u00edodo de 1 h, e agitada nesta temperatura por mais 5 h. Ap\u00f3s o t\u00e9rmino da rea\u00e7\u00e3o, \u00e1gua (39.6 l) foi adicionada durante um per\u00edodo de 30 min, o produto cristalino obtido foi filtrado, lavado com \u00e1gua e usado na etapa seguinte sem secagem. O ponto de fus\u00e3o da amostra seca: 140-143  $^\circ$ C.

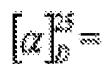
$$[\alpha]_D^{25} = +13,0 \text{ } ^\circ \text{ (c=1\% , clorof\u00f3rmio)}$$

Exemplo 15

5-10 $\alpha$ -Ep\u00f3xi-3.3-[1.2-etandiil-bis(\u00f3xi)]-17 $\alpha$ -[(trimetil-silil)-oxil-5 $\alpha$ -oestr-9(11)en- 17 $\beta$ -carbonitrilo [composto da f\u00f3rmula (V)]

Equipamento: reator esmaltado de 250 litros equipado com agitador de hélice of velocidade de revolução variável, condensador de refluxo e termômetro.

5,10 $\alpha$ -Epóxi-3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-17 $\alpha$ -hidróxi-5 $\alpha$ -oestr-9(11)-en-17 $\beta$ - carbonitrilo obtido non Exemplo 14 foi dissolvido com agitação vigorosa em diclorometano (90 l), a solução foi secada em sulfato de sódio anidro, em seguida 60 l de diclorometano foi destilado a partir da solução. Imidazol (0.303 kg) foi adicionado à solução assim obtida, em seguida o trimetil clorossilano (7.2 l) foi adicionado gota a gota a 20-25 °C durante um período de 20 min. Após agitação por 1 h, a solução foi diluída com diclorometano (19.8 l) e água (19.8 l). A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi tratado com metanol (18 l), resfriado a 0 °C, o produto cristalino precipitado foi filtrado, lavado com metanol a 0 °C e secado a 40 °C a vácuo para produzir 10,1 kg (78,4 %) do composto do título. Este produto foi usado na etapa da reação seguinte sem purificação adicional. Ponto de fusão: 167 a 170 °C.



+12.5 ° (c=1 %, clorofórmio)

#### Exemplo 16

11 $\beta$ -[4-(Dimetilamino)-fenil]1-3,3-ri,2-etandiil-bis(óxi)]-5-hidróxi-17 $\alpha$ -[(trimetil-silil)-oxil-5 $\alpha$ -oestr-9-en-17 $\beta$ -carbonitrilo [composto da fórmula (VI)]

Equipamento: reator esmaltado de 250 litros equipado com agitador de hélice de velocidade de revolução variável, condensador de refluxo e termômetro. Sob nitrogênio, lascas de magnésio (0,768 kg), tetrahydrofuran

seco (5,59 l) e 1,2- dibromo-etano (27,94 ml) foram adicionados ao equipamento a 20-25 °C. Após agitação por 5-10 min, a temperatura começou a se elevar indicando a eficácia da ativação.

Em paralelo, a seguinte solução foi feita a 25 °C sob nitrogênio: tetrahidrofurano seco (3.5 l), tolueno seco (19.6 l), 4-bromo-N,N-dimetil-anilina (5.8 kg) e 1,2-dibromo-etano (34.25 ml). 400 ml desta solução foi adicionada à solução contendo lascas de magnésio, e a mistura da reação agitada assim obtida foi aquecida a 60 °C. O refluxo intenso da mistura da reação indicou a eficácia da ativação, então o restante da solução de 4-bromo-N,N-dimetil-anilina foi adicionada gota a gota após resfriamento, e a temperatura foi mantida a 14-16 °C por mais 2 h com resfriamento.

Cloreto de cobre (I) (93.11 g) foi adicionado à solução do reagente de Grignard obtida, em seguida, a mistura da reação foi agitada a 20-25 °C por 5 min. Após resfriamento a 8-13 °C 5,10 $\alpha$ -epóxi-3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-17 $\alpha$ -[(trimetilsilil)-óxi]-5 $\alpha$ -oestr-9(11)-en-17 $\beta$ - carbonitrilo (10.0 kg) em diclorometano (42 l) foi adicionado gota a gota à solução agitada e resfriada em uma razão tal para manter a temperatura a 10-15 °C. Em seguida resfriamento foi interrompida e a mistura da reação foi agitada por mais 4 h.

Após o término da reação, a mistura foi adicionada a uma solução de cloreto de amônio (23.3 l, 10 % solução aquosa) vigorosamente agitada, que continha pirossulfeto de sódio (93.1 g), diluída com diclorometano (23.3 l), agitada e assentada. Após separação da camada orgânica, a fase de água foi extraída com diclorometano, as

camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas.

O resíduo foi recristalizado a partir do metanol para produzir 10,5 kg (85.71 %) do composto do título. Ponto de fusão: 243-256 °C.

$$[\alpha]_D^{25} = +12,4^\circ \text{ (c=1 \%, \text{ clorofórmio})}$$

O produto assim obtido foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

#### Exemplo 17

11β-[4-[Dimetilamino)fenil)]-3.3-[1,2-etandiiI-bis(oxi)]-5.17α-bis-[(trimetil-silil)-oxil-5α-oestr-9-en-17β-carbonitrilo [composto da fórmula (VII)]

Equipamento: reator esmaltado de 250 litros equipado com agitador de hélice de velocidade de revolução variável, condensador de refluxo e termômetro. 11 β- [4-(Dimetilamino)-fenil)] -3 ,3 - [ 1 ,2-etandiil-bis(óxi)] -5 -hidróxi- 17α-[(trimetil-silil)-óxi]-5α-oestr-9-en-17β-carbonitrilo (10.45 kg) e imidazol (1.93 kg) foram dissolvidos com agitação em diclorometano (42.75 l) a 20-25 °C. Trimetil clorossilano (3.0 l) foi adicionado gota a gota à solução durante um período de 20 min. Durante a adição do reagente imidazol, o hidrocloreto começou a precipitar indicando o progresso da reação. Após agitação por 2 h a mistura da reação foi diluída com diclorometano (19 l) e água (19 l), agitada por uns poucos minutos, assentada, em seguida a camada orgânica foi separada, lavada com água, secada em sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrada. O resíduo foi cristalizado a partir do metanol, o produto filtrado foi secado a vácuo para

produzir 10.25 kg (87.0 %) do composto do título. Ponto de fusão: 164-166 °C.

$$[\alpha]_D^{25} = +14.7^\circ \text{ (c=1 \% , clorofórmio)}$$

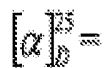
#### Exemplo 18

11β-[4-(Dimetilamino)-fenil]]-3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-5,17α-bis-[(trimetil-silil)-óxi-5α-oestr-9-en-17β-carbaldeído [composto da fórmula (VIII)]

Equipamento: reator esmaltado de 250 litros equipado com agitador de hélice de velocidade de revolução variável, condensador de refluxo e termômetro.

Sob nitrogênio, 1 11β-[4-(dimetilamino)-fenil]]-3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-5,17α-bis-[(trimetil-silil)-óxi]-5α-oestr-9-en-17β-carbonitrilo (8 kg) foi dissolvido em uma mistura de metil-tert-butil éter (44 l) e tetrahidrofuran (3.4 l). A solução foi resfriada a (-15) - (-20) °C, em seguida solução 1 M de DIBAL-H em ciclohexano (32 l) foi adicionada durante um período de 30 min. a (-15) - (-20) °C. A mistura da reação foi agitada por 1 h, em seguida a mistura de água (32 l) e ácido acético (16 l) de (-5) - (-10) °C foi adicionada com agitação vigorosa sob nitrogênio durante um período de 15-20 min. A mistura assim obtida da reação foi agitada a 20-25 °C por 30 min, em seguida a camada orgânica foi separada, lavada com água (40 l), uma solução 0.3 M de carbonato de hidrogênio de sódio (2x40 l) e água (40 l). A camada orgânica foi concentrada sem secagem a vácuo a 40-45 °C. O resíduo foi dissolvido em metanol (28 l) e concentrado a um volume de 6 l a vácuo. A suspensão cristalina obtida foi resfriada a 5-10 °C, filtrada após 1 h de repouso, lavada e secada abaixo de 60

°C a vácuo para produzir 6.95 kg (86.46 %) d composto do título, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. Ponto de fusão: 154-158 °C.



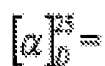
+7.7 ° (c=1 %, clorofórmio)

#### Exemplo 19

11β-[4-(Dimetilamino)-fenil]1-17.20ξ-dihidróxi-21-metóxi-19-norpregna-4,9-dien-3-ona [composto da fórmula (IX)]

Equipamento: reator esmaltado de 250 litros equipado com agitador de hélice de velocidade de revolução variável, condensador de refluxo e termômetro. Sob nitrogênio, lascas de magnésio (1.05 kg), tetrahidrofurano seco (15 l) e 1,2-dibromo-etano (600 ml) foram adicionados ao reator a 20-25 °C. Após agitação por uns poucos minutos a mistura atingiu a temperatura de refluxo. em seguida a mistura da reação foi resfriada a 35-40 °C e cloreto de mercúrio(II) (57.5 g) foi adicionado, após agitação por 15 min a mistura foi resfriada a 20-25 °C e tolueno seco (5 l) foi adicionado. Cloreto de metóximetil (3.2 l) foi dissolvido em tolueno seco (12.5 l) e 1.5 l d da solução assim obtida foi adicionada to a mistura da reação. Após uns poucos minutos, a temperatura da mistura da reação elevou-se a 35 °C. A mistura da reação foi resfriada a 0- (-5) °C e o restante da solução de cloreto de metóximetil em tolueno foi adicionado durante um período de 2-2.5 h mantendo a temperatura a 0 - (-5) °C. Após finalizar a adição, a solução de 11β-[(4-dimetilamino)-fenil]-3,3-[(1,2-etandiil)-bis(óxi)]-5,17α-bis-[(trimetil-silil-óxi)]-5α-oestr-9-en-17β-carbaldeído (5.0 kg) em tolueno seco (20 l) foi adicionada durante um período de 1 h

enquanto mantinha a temperatura a 0 - (-5) °C. Após o término da reação a mistura da reação foi adicionada a uma solução aquosa 1M de sulfato de hidrogênio de potássio (50 l) em uma tal razão para manter a temperatura abaixo de 30 °C. A mistura foi agitada a 20- 25 °C por 2 h, em seguida a camada orgânica foi separada e lavada com sulfato de hidrogênio de potássio 1 M (1x2.5 l). As fases aquosas combinadas foram adicionados à mistura agitada da solução 1 M de carbonato de hidrogênio de sódio (56 l) e diclorometano (19 l). Após agitação por 10-15 min, a camada orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (5x12.5 l), as camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio anidro (500 g), filtradas, lavadas com diclorometano (2x2 l) e o filtrado foi agitado com carvão vegetal (625 g) por 10 min. O carvão vegetal foi filtrado, lavado com diclorometano (2x5 l) e o filtrado foi concentrado para produzir 3,3 kg (88.73 %) do composto do título. Ponto de fusão: 105 °C (amolecimento).



+156,2 ° (c=1 %, diclorometano).

#### Exemplo 20

11 β- [4-(Dimetilamino)-fenil] -17-hidróxi-21-metóxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20- diona [composto da fórmula (X)]

Equipamento: reator esmaltado de 250 litros equipado com agitador de hélice de velocidade de revolução variável, condensador de refluxo e termômetro. Sob nitrogênio, 17,20[xi]-diidróxi-11β-[(4-dimetilamino)-fenil]-21-metóxi-19- norpregna-4,9-dien-3-ona (3.2 kg) e tolueno seco (18 l) foram adicionados ao reator. Dimetil sulfóxido seco (2.7 l), piridina (0.78 l) e ácido trifluoroacético (0.265 l) foram adicionados à solução

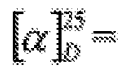
assim obtida a 20-25 °C. Em seguida a solução de diciclohexil carbodiimida (2.84 kg) em tolueno (14.5 l) foi adicionada à mistura da reação e a mistura assim obtida foi agitada a 40 °C. O tempo de reação foi 3 h. Após o término da reação, a mistura da reação foi resfriada a 20-25 °C e uma solução 1 M de sulfato de hidrogênio de potássio (21 l) foi adicionada. Após agitação por 30 min os cristais precipitados foram filtrados e lavados com uma solução 1 M de sulfato de hidrogênio de potássio (4x5 l). As duas fases do foram separadas, a fase aquosa foi adicionada à solução 1 M de hidróxido de sódio (68 l) a 10-20 °C. Após agitação por 30 min, o produto bruto precipitado foi filtrado, lavado com água e secado para produzir 2.556 kg (80.0 %) do composto do título. O produto bruto foi purificado por HPLC de acordo com método descrito no exemplo a seguir.

#### Exemplo 21

Purificação de 11 $\beta$ -[4-(dimetilamino)-fenil]1-17-hidróxi-21-metóxi-19-norpregna-4,9-dien-3.,20-diona [composto da fórmula (X)] por HPLC (escala industrial)

Silica gel (8 kg, ZEOPREP C-GEL C-490L, com tamanho de partícula de 15-35  $\mu$ m; comprimento de leito de cerca de 60 cm) foi preenchida em uma coluna HPLC de compressão de leito axial de 20 cm de diâmetro com método com empacotamento de partículas em suspensão e a coluna foi equilibrada com uma mistura 53:34:12 de ciclohexano - metil-tert-butil éter - acetona eluente. 160 g do composto bruto do título (teor de ingrediente ativo: 80 %) foi dissolvido em uma mistura de acetona (0.48 l) e metil- tert-butil éter (1.28 l) e ciclohexano (1.44 l) foi adicionado à solução agitada. A solução assim obtida foi filtrada e injetada na coluna. O

produto foi eluído com 80 l/h taxa de vazão e detecção por UV foi usado. A primeira fração foi cerca de 1 l, a fração principal contendo o composto puro do título foi cerca de 14 l. O sólido composto do título pode ser obtido pela concentração da fração principal eluída, mas, preferencialmente, após a concentração do diclorometano da fração principal foi destilada do resíduo e o produto foi dissolvido em diclorometano. Esta solução de diclorometano foi usada na etapa seguinte. Rendimento: 120 g (75 %) de composto sólido puro do título ou teor do ingrediente ativo da solução de diclorometano. Teor de impurezas: inferior a 4 %. Ponto de fusão: 105-110 °C.



+199.2 ° (c=1 %, clorofórmio)

Exemplo 22

17-acetóxi-11β-[4-(dimetilamino)-fenil]1-21-metóxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona bruto [composto da fórmula (I)]

Equipamento: reator esmaltado de 250 litros equipado com agitador de hélice de velocidade de revolução variável, condensador de refluxo e termômetro.

Ácido perclórico 70 % (1.8 l) foi adicionada ao anidreto acético agitado e resfriado ((-20) - (-25) °C) (13.5 l) em uma razão tal para manter a temperatura abaixo de (-15) °C. em seguida a solução de 11β-[4-(dimetilamino)-fenil]-1 7-hidróxi-21-metóxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (4.65 kg) no diclorometano (18 l) foi adicionada a (-20) - (-25) °C. Após o término da reação - acompanhada pela cromatografia de camada fina - a mistura da reação foi diluída com diclorometano (15 l), resfriado a (-10) °C e água de troca iônica (15.5 l) foi adicionada para

decompor o anidreto acético. Após agitação por 10 min, uma solução a 25 % de hidróxido de amônio (23 l) foi adicionada em uma tal razão para manter a temperatura abaixo de 25 °C (pH=7-8). em seguida o subproduto da carbamida precipitado foi filtrado, a fase aquosa foi separada, extraída com diclorometano (2x9 l) e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas para produzir 4.73 kg (93.79 %) do composto do título (CDB-4124), que foi purificado por HPLC de acordo com método descrito no exemplo a seguir.

### Exemplo 23

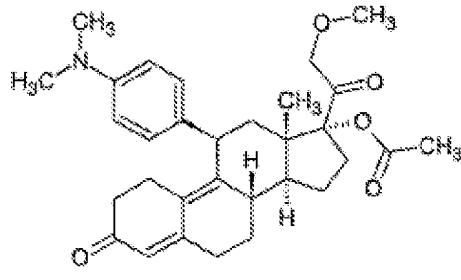
#### Purificação do CDB-4124 bruto por HPLC (escala industrial) [composto da fórmula (T)]

Gel de sílica (8 kg, ZEOPREP C-GEL C-490L, com tamanho de partícula de 15-35 µm; comprimento de leito de cerca de 60 cm) foi preenchida em uma coluna HPLC de compressão de leito axial de 20 cm de diâmetro com método com empacotamento de partículas em suspensão e a coluna foi equilibrada com uma mistura 53:35:12 de ciclohexano - metil-tert-butil éter - acetona eluente. 80 g do composto bruto da fórmula (I) (CDB-4124) obtido no exemplo precedente (teor de impurezas: inferior a 4 %) foi dissolvido no eluente (1.6 l), filtrado e injetada na coluna. O produto foi eluído com 80 l/h taxa de vazão e detecção por UV foi usada. A primeira fração foi de cerca de 0.7 l, a fração principal contendo o CDB-4124 puro foi de cerca de 10 l. O composto sólido do título foi obtido pela concentração da fração principal eluída ou pode ser obtido como solução de metanol após concentração da fração principal e dissolvendo o produto em metanol. Rendimento: 70 g do composto sólido do título ou teor do ingrediente ativo do metanol solução. Teor de impurezas: inferior a 0.5 %. Ponto de fusão: 118 °C.

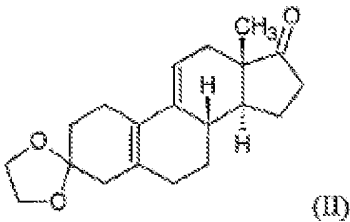
$$[\alpha]_D^{25} = +127.2^\circ \text{ (c=1\%, \text{clorof\u00f3rmio})}$$

**REIVINDICAÇÕES**

1. Processo industrial para a síntese de 17-acetóxi-11 $\beta$ -[4-(dimetilamino)-fenil]-21-metóxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona da fórmula (I)

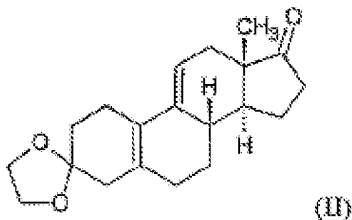


derivado de 3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-oestr-5(10),9(11)-dieno-17-ona da fórmula (II),



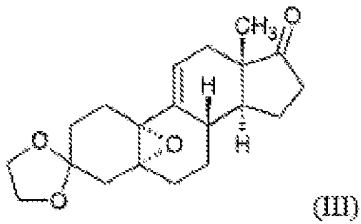
**CARACTERIZADO** por

i) formar um epóxido na ligação dupla na posição 5(10) do 3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-oestr-5(10),9(11)-dien-17-ona da fórmula (II)

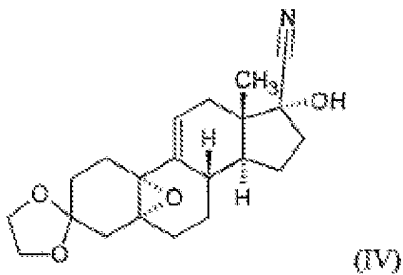


com peróxido de hidrogênio;

ii) adicionar cianeto de hidrogênio formado in situ na posição 17 do 5,10 $\alpha$ -epóxi-3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-5 $\alpha$ -oestr-9(11)-en-17-ona obtido da fórmula (III)

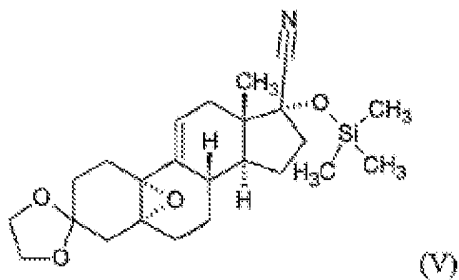


iii) efetuar a sililação do grupo hidroxila na posição 17 do 5,10 $\alpha$ -epóxi-3,3-[1,2 etandiil-bis(óxi)]-17 $\alpha$ -hidróxi-5 $\alpha$ -oestr-9(11)-en-17 $\beta$ -carbonitrilo formado da fórmula (IV)



com trimetil clorossilano;

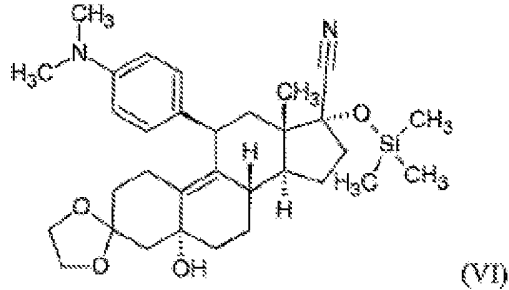
iv) reagir o 5,10 $\alpha$ -epóxi-3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-17-[trimetil-silil-óxi]-5 $\alpha$ -oestr-9(11)-en-17 $\beta$ -carbonitrilo obtido da fórmula (V)



com o reagente de Grignard brometo de magnésio 4-(dimetilamino)-fenil na presença de CuCl (Reação de Teutsch) ;

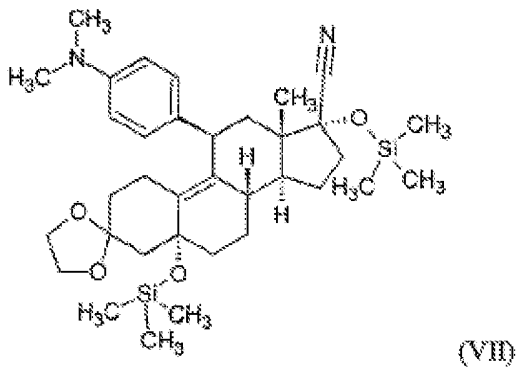
v) efetuar a sililação do grupo hidroxila na posição 5 do 11  $\beta$ -[4-(dimetil-amino)-fenil]-3,3-[1,2-

etandiil-bis(óxi)]-5-hidróxi-17 $\alpha$ -[trimetilsilil-(óxi)]-5 $\alpha$ -  
oestr-9-en-17 $\beta$ - carbonitrilo formado da fórmula (VI)



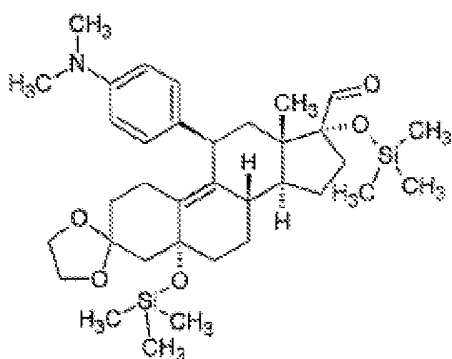
com trimetil clorossilano;

vi) reagir o 11 $\beta$ -[4-(dimetilamino)-fenil]-  
3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]- 5, 17 $\alpha$ -bis-[trimetil-silil-  
(óxi)]-5 $\alpha$ -oestr-9-en-1 7 $\beta$ -carbonitrilo obtido da fórmula  
(VII)



com hidreto de alumínio de diisobutil e  
após adicionar o ácido à mistura da reação

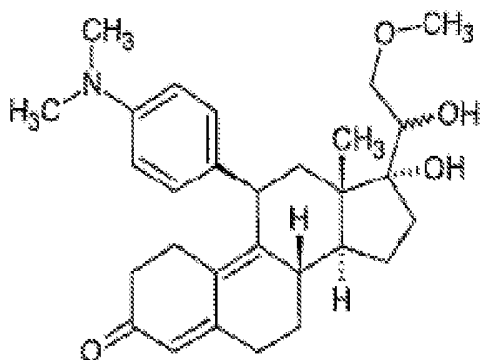
vii) efetuar a metóxi-metilação do 11 $\beta$ -[4-  
(dimetilamino)-fenil]-3,3-[1,2 etandiil-bis(óxi)]-5,17 $\alpha$ -  
bis-[trimetil-silil-(óxi)]-5 $\alpha$ -oestr-9-en-17 $\beta$ -carbaldeído  
obtido da fórmula (VIII)



(VIII)

com o reagente de Grignard metóxi-metil formado in situ, enquanto hidrolisa os grupos protetores trimetilsilil;

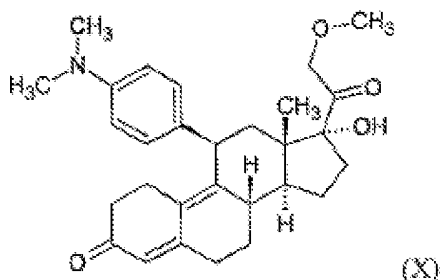
viii) oxidar o grupo hidroxil na posição 20 do 17,20[xi]-diidróxi-11 $\beta$ -[4-dimetilamino)-fenil]-21-metóxi-19-norpregna-4,9-dien-3-ona obtido da fórmula (IX)



(IX)

com diciclohexil carbodiimida na presença de dimetil sulfóxido e ácido orgânico forte (oxidação Swern), e no dado caso, após a purificação por cromatografia

ix) acetilar o grupo hidroxil na posição 17 do obtido 11 $\beta$ -[4-(dimetilamino)-fenil]-17-hidróxi-21-metóxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona da fórmula (X)



com anidreto acético na presença de ácido perclórico, e no dado caso, o 7-acetóxi-11 $\beta$ -[4-(dimetilamino)-fenil]-21-metóxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona obtido da fórmula (I) é purificado por cromatografia.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que usar 0,25  $\pm$  0,025 equivalentes excedentes do reagente de Grignard brometo de magnésio 4-(dimetilamino)-fenil na etapa iv) em comparação à 5,10 $\alpha$ -epóxi-3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-17-[trimetilsilil-óxi]-5 $\alpha$ -oestr-9(11)-en-17 $\beta$ -carbonitrilo da fórmula (V).

3. Processo, de acordo com reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que usar o ácido trifluoroacético como ácido orgânico forte na etapa viii).

4. 11 $\beta$ -[4-(dimetilamino)-fenil]-3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-5,17 $\alpha$ -bis-[trimetilsilil-(óxi)]-5 $\alpha$ -oestr-9-en-17 $\beta$ -carbonitrilo da fórmula (VII)

5. 11 $\beta$ -[4-(dimetilamino)-fenil]-3,3-[1,2-etandiil-bis(óxi)]-5,17 $\alpha$ -bis-[trimetilsilil-(óxi)]-5 $\alpha$ -oestr-9-en-17 $\beta$ -carbaldeído da fórmula (VIII).