

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

(22) Data de pedido: 2007.05.18	(73) Titular(es): RICHTER GEDEON NYRT	
(30) Prioridade(s): 2006.06.14 HU 0600491	GYÖMRÖI ÚT 19-21 1103 BUDAPEST	HU
(43) Data de publicação do pedido: 2009.02.25	(72) Inventor(es): CSABA MOLNÁR	HU
(45) Data e BPI da concessão: 2013.03.13 105/2013	ZOLTÁN TUBA	HU
	LAJOSNÉ DANCSI	HU
	GYÖRGY VISKY	HU
	JÁNOS CSÖRGEI	HU
	(74) Mandatário: MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA	PT
	AV LIBERDADE, Nº. 69 - 3º D 1250-148 LISBOA	

(54) Epígrafe: **PROCESSO INDUSTRIAL PARA A SÍNTESE DE 17 ALFA -ACETOXI-11 BETA -[4-(N,N-DIMETIL-AMINO)-FENIL]-19-NORPREGNA-4,9-DIENO- 3,20- DIONA E NOVOS INTERMEDIÁRIOS DO PROCESSO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A UM NOVO PROCESSO INDUSTRIAL PARA A SÍNTESE DE 17-ACETOXI-11-[4-(N,NDIMETIL- AMINO)-FENIL]-19-NORPREGNA-4,9-DIENO-3,20-DIONA ISENTA DE SOLVATO [CDB -2914] DA FÓRMULA (I) QUE É UM FORTE ANTIPROGESTÓGENO E AGENTE ANTIGLICOCORTICOIDE. A INVENÇÃO TAMBÉM SE REFERE A COMPOSTOS DA FÓRMULA (VII) E (VIII) USADOS COMO INTERMEDIÁRIOS NO PROCESSO. O PROCESSO DE ACORDO COM A PRESENTE INVENÇÃO É O SEGUINTE: I) FAZ-SE REAGIR 3-(ETILENO-DIOXI)-ESTRA-5(10),9(11)-DIENO-17-ONA DA FÓRMULA (X) COM ACETILIDA DE POTÁSSIO FORMADA IN SITU EM TETRAHIDROFURANO SECO POR MÉTODO CONHECIDO, II) FAZ-SE REAGIR O 3-(ETILENO-DIOXI)-17-ETINIL-17-HIDROXI-ESTRA- 5(10),9(11)-DIENO OBTIDO DA FÓRMULA (IX) COM CLORETO DE FENIL SULFENILO EM DICLOROMETANO NA PRESENÇA DE TRIETILAMINA E ÁCIDO ACÉTICO, III) FAZ-SE REAGIR A MISTURA ISOMÉRICA OBTIDA DE 3-(ETILENO-DIOXI)-21-(FENIL-SULFINIL)- 19- NORPREGNA-5(10),9(11),17(20),20-TETRAENO DA FÓRMULA (VIII) PRIMEIRO COM METÓXIDO DE SÓDIO EM METANOL, EM SEGUIDA COM FOSFITO DE TRIMETILO, IV) FAZ-SE REAGIR O 3- (ETILENO- DIOXI) -17-HIDROXI-20-METOXI-19-NORPREGNA- 5(10),9(11),20- TRIENO OBTIDO DA FÓRMULA (VII) COM CLORETO DE HIDROGÉNIO EM METANOL, EM SEGUIDA V) FAZ-SE REAGIR A 3- (ETILENO-DIOXI)- 17-HIDROXI-19-NORPREGNA-5(10),9(11)- DIENO-20-ONA DA FÓRMULA (VI) OBTIDA COM ETILENOGLICOL EM DICLOROMETANO NA PRESENÇA DE ORTOFORMIATO DE TRIMETILO E ÁCIDO P-TOLUENOSSULFÓNICO POR MÉTODO CONHECIDO, VI) FAZ-SE REAGIR O 3,3,20,20-BIS(ETILENO-DIOXI)-17-HIDROXI-19- NORPREGNA-5(10),9(11)-DIENO DA FÓRMULA (V) OBTIDO COM PERÓXIDO DE HIDROGÉNIO NUMA MISTURA DE PIRIDINA E DICLOROMETANO NA PRESENÇA DE HEXACLOROACETONA POR MÉTODO CONHECIDO, VII) O 3,3,20,20-BIS(ETILENO-DIOXI)-17-HIDROXI- 5,10-EPOXI-19-NORPREGN-9(11)-ENO OBTIDO DA

FÓRMULA (IV), CONTENDO APROXIMADAMENTE UMA MISTURA 1:1 DE 5Α,10Α- E 5Β,10Β-EPÓXIDOS, É ISOLADO DA SOLUÇÃO E FEITO REAGIR COM UM REAGENTE DE GRIGNARD OBTIDO A PARTIR DE 4-BROMO-N,N-DIMETIL-ANILINA EM TETRAHIDROFURANO NA PRESENÇA DE CATALISADOR DE CLORETO DE COBRE(I) SEM SEPARAÇÃO DOS ISÓMEROS POR MÉTODO CONHECIDO, VIII) FAZ-SE REAGIR O 3,3,20,20-BIS (ETILENO-DIOXI)-5Α,17Α-DIHIDROXI-11Β-[4-(N,N-DIMETILAMINO)-FENIL]-19-NORPREGN-9(11)-ENO OBTIDO DA FÓRMULA (III) COM HIDROGENOSSULFATO DE POTÁSSIO EM ÁGUA POR MÉTODO CONHECIDO, IX) ACETILA-SE A 11Β- [4-(N,N-DIMETILAMINO)-FENIL]-17Α- HIDROXI-19-NORPREGN-4,9-DIENO-3,20-DIONA OBTIDA DA FÓRMULA (II) COM ANDRIDO ACÉTICO NA PRESENÇA DE ÁCIDO PERCLÓRICO POR MÉTODO CONHECIDO, FINALMENTE X) LIBERTA-SE O COMPOSTO ISENTO DE SOLVATO DA FÓRMULA (I) DO COMPOSTO CONTENDO SOLVATO OBTIDO DA FÓRMULA (I) NUMA MISTURA 1:1 DE ETANOL E ÁGUA A 70 °C.

RESUMO**"PROCESSO INDUSTRIAL PARA A SÍNTESE DE 17 ALFA -ACETOXI-11 BETA - [4- (N,N-DIMETIL-AMINO) -FENIL] -19-NORPREGNA-4, 9-DIENO-3,20- DIONA E NOVOS INTERMEDIÁRIOS DO PROCESSO"**

A presente invenção refere-se a um novo processo industrial para a síntese de 17 α -acetoxi-11 β -[4-(N,N-dimetil-amino)-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona isenta de solvato [CDB -2914] da fórmula (I) que é um forte antiprogéstógeno e agente antiglicocorticoide. A invenção também se refere a compostos da fórmula (VII) e (VIII) usados como intermediários no processo. O processo de acordo com a presente invenção é o seguinte: i) faz-se reagir 3-(etileno-dioxi)-estra-5(10),9(11)-dieno-17-ona da fórmula (X) com acetilida de potássio formada *in situ* em tetrahydrofurano seco por método conhecido, ii) faz-se reagir o 3-(etileno-dioxi)-17 α -etnil-17 β -hidroxi-estra-5(10),9(11)-dieno obtido da fórmula (IX) com cloreto de fenil sulfenilo em diclorometano na presença de trietilamina e ácido acético, iii) faz-se reagir a mistura isomérica obtida de 3-(etileno-dioxi)-21-(fenil-sulfinil)-19-norpregna-5(10),9(11),17(20),20-tetraeno da fórmula (VIII) primeiro com metóxido de sódio em metanol, em seguida com fosfito de trimetilo, iv) faz-se reagir o 3-(etileno-dioxi)-17 α -hidroxi-20-metoxi-19-norpregna-5(10),9(11),20-trieno obtido da fórmula (VII) com cloreto de hidrogénio em metanol, em seguida v) faz-se reagir a 3-(etileno-dioxi)-17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno-20-ona da fórmula (VI) obtida com etilenoglicol em diclorometano na presença de ortoformiato de trimetilo e ácido p-toluenossulfónico por método conhecido, vi) faz-se reagir o 3,3,20,20-bis(etileno-dioxi)-17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno da fórmula (V) obtido com peróxido de hidrogénio numa mistura de piridina e

diclorometano na presença de hexacloroacetona por método conhecido, vii) o 3,3,20,20-bis(etileno-dioxi)-17 α -hidroxi-5,10-epoxi-19-norpregn-9(11)-eno obtido da fórmula (IV), contendo aproximadamente uma mistura 1:1 de 5 α ,10 α - e 5 β ,10 β -epóxidos, é isolado da solução e feito reagir com um reagente de Grignard obtido a partir de 4-bromo-N,N-dimetil-anilina em tetrahidrofurano na presença de catalisador de cloreto de cobre(I) sem separação dos isómeros por método conhecido, viii) faz-se reagir o 3,3,20,20-bis (etileno-dioxi)-5 α ,17 α -dihidroxi-11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregn-9(11)-eno obtido da fórmula (III) com hidrogenossulfato de potássio em água por método conhecido, ix) acetila-se a 11 β - [4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-17 α - hidroxi-19-norpregn-4,9-dieno-3,20-diona obtida da fórmula (II) com anidrido acético na presença de ácido perclórico por método conhecido, finalmente x) liberta-se o composto isento de solvato da fórmula (I) do composto contendo solvato obtido da fórmula (I) numa mistura 1:1 de etanol e água a 70 °C.

DESCRIÇÃO

"PROCESSO INDUSTRIAL PARA A SÍNTESE DE 17 ALFA -ACETOXI-11 BETA - [4- (N,N-DIMETIL-AMINO) -FENIL] -19-NORPREGNA-4, 9-DIENO-3,20- DIONA E NOVOS INTERMEDIÁRIOS DO PROCESSO"

A presente invenção refere-se a um novo processo industrial para a síntese de 17 α -acetoxi-11 β -[4-(N,N-dimetil-amino)-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona isenta de solvato [CDB-2914] da fórmula (I) que é um forte antiprogéstógeno e agente antiglicocorticoide. A invenção também se refere a compostos da fórmula (VII) e (VIII) usados como intermediários no processo.

Os nomes dos compostos das fórmulas de numerais romanos no esquema apenso são dados na descrição do processo de acordo com a invenção.

O processo de acordo com a invenção é o seguinte:

- i) faz-se reagir 3-(etileno-dioxi)-estra- 5(10),9(11)-dieno-17-ona da fórmula (X) com acetilida de potássio formada *in situ* em tetrahidrofurano seco por método conhecido,
- ii) faz-se reagir o 3 -(etileno-dioxi)-17 α -etinil- 17 β -hidroxi-estra-5(10),9(11) -dieno obtido da fórmula (IX) com cloreto de fenilsulfenilo em diclorometano na presença de trietilamina e ácido acético,
- iii) faz-se reagir a mistura isomérica obtida de 3-(etileno-dioxi)-21-(fenil-sulfinil)-19-norpregna-5(10),9(11),17(20),20-tetraeno da fórmula (VIII) primeiro com metóxido de sódio em metanol, em seguida com fosfito de trimetilo,
- iv) faz-se reagir o 3-(etileno-dioxi)-17 α -hidroxi- 20-metoxi-19-norpregna-5(10),9(11),20-trieno obtido da fórmula (VII) com cloreto de hidrogénio em metanol, em seguida
- v) faz-se reagir a 3-(etileno-dioxi)-17 α -hidroxi- 19-

norpregna-5(10),9(11)-dieno-20-ona obtida da fórmula (VI) com etilenoglicol em diclorometano na presença de ortoformiato de trimetilo e ácido p-toluenossulfónico por método conhecido,

vi) faz-se reagir o 3,3,20,20-bis(etileno-dioxi)-17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno obtido da fórmula (V) com peróxido de hidrogénio numa mistura de piridina e diclorometano na presença de hexacloroacetona por método conhecido,

vii) o 3,3,20,20-bis(etileno-dioxi)-17 α -hidroxi-5,10-epoxi-19-norpregn-9(11)-eno obtido da fórmula (IV), contendo aproximadamente uma mistura 1:1 de 5 α ,10 α - e 5 β ,10 β -epóxidos, é isolado da solução e feito reagir com um reagente de Grignard obtido a partir de 4-bromo-N,N-dimetil-anilina em tetrahidrofurano na presença de catalisador de cloreto de cobre(I) sem separação dos isómeros por método conhecido,

viii) faz-se reagir o 3,3,20,20-bis(etileno-dioxi)-5 α ,17 α -dihidroxi-11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregn-9(11)-eno obtido da fórmula (III) com hidrogenossulfato de potássio em água por método conhecido,

ix) a 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-17 α -hidroxi-19-norpregn-4,9-dieno-3,20-diona obtida da fórmula (II) é acetilado com anidrido acético na presença de ácido perclórico por método conhecido, finalmente

x) liberta-se o composto isento de solvato da fórmula (I) do composto contendo solvato obtido da fórmula (I) numa mistura 1:1 de etanol e água a 70 °C.

A síntese do composto da fórmula (I) foi primeiro descrita na patente US N° 4.954.490 a partir de 3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10),17(20)-tetraeno. Primeiro o 17 α ,20 α -diol é sintetizado pela oxidação da ligação dupla 17(20) com tetróxido de ósmio, que é transformado em 3-metoxi-19-norpregna-2,5(10)-dieno-17 α ,20 α -diol por redução de Birch.

Em seguida é formada a estrutura de 4,9-dieno com tribrometo de piridínio para obter-se 17 α ,20 α -dihidroxi-19-norpregna-4,9-dieno-3-ona, que é oxidada com cloreto de oxalilo, obtendo-se 17 α -hidroxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona. Em seguida o 3,3,20,20-bis(etileno-dioxi)-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno-17 α -ol é sintetizado por formação de cetal e faz-se reagir o composto com ácido meta-cloroperbenzoico para obter-se 5 α ,10 α -epoxi-3,3,20,20-bis (etileno-dioxi)-19-norpregn-9(11)-eno-17 α -ol. Este último é transformado em 3,3,20,20-bis(etileno-dioxi)-5 α ,17 α -dihidroxi-11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregn-9(11)-eno por reacção de Grignard com brometo de p- (N,N-dimetilamino)-fenil-magnésio na presença de catalisador de CuCl e finalmente o composto da fórmula (I) é obtido por acilação com uma mistura de anidrido acético e ácido fosfórico. Esta é uma síntese de 10 etapas, cujo rendimento total é de 0,62 %, não sendo consequentemente adequada para a produção industrial do ingrediente activo.

De acordo com a patente US N° 5.929.262 a cadeia lateral de pregnano é sintetizada pelo método denominado SNAP, que é descrito na seguinte publicação: J. Am. Chem. Soc., 112, 6449-6450 (1990). O material de partida da síntese é 3,3-(etileno-dioxi)-norandrosta-5(10),9(11)-dieno-17-ona, que é primeiro transformado em 17 α -hidroxi, 17 β -cianidrina. Faz-se reagir este último com cloro-(clorometil)-dimetilsilano na presença de 4-(N,N-dimetilamino)-piridina, obtendo-se 17 β -ciano-17 α -[(clorometil)-dimetilsilil]-estra-5(10),9(11)-dieno, que é transformado em 17 α -hidroxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona pela adição intramolecular na presença de di-terc-butil-bifenilo de lítio seguida pela reacção do produto obtido com ácido clorídrico. 17 α -Hidroxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona é transformada sem outra purificação em 3,3,20,20-bis(etileno-dioxi)-17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno fazendo-se reagir com etilenoglicol e

ortoformiato de trimetilo na presença de uma quantidade catalítica do ácido p-toluenossulfónico. A seguinte etapa de reacção consiste na oxidação da ligação dupla 5(10) com peróxido de hidrogénio a 30 % na presença de hexafluoracetona e fosfato dissódico em epóxido. Em seguida obtém-se 3,3,20,20-bis (etileno-dioxi)-5 α , 17 α -dihidroxi-11 β - [4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregn-9-eno por reacção de Grignard com brometo de p-(N,N-dimetilamino)-fenil- magnésio na presença de catalisador de CuCl e o composto da fórmula (I) é sintetizado por acilação com anidrido trifluoracético e ácido acético na presença de catalisador de ácido p-toluenossulfónico. Nas primeiras etapas do processo de 9 etapas, os reagentes aplicados representam um risco do ponto de vista de protecção ambiental (utilizam-se cianetos alcalinos e o metal lítio para a síntese da cianidrina) e a temperatura de reacção é de -70 °C, o que representa uma desvantagem para a produção industrial. O rendimento total da síntese é de 13 %.

O pedido de patente WO 2004/078709 descreve a seguinte modificação do processo acima: a partir de 17 α - hidroxi-19-norpregna-4,9-dieno obtido de acordo com o método mencionado acima o derivado de 17 α -acetoxi é primeiro sintetizado fazendo-se reagir com uma mistura de ácido acético e anidrido trifluoracético. A seguinte etapa consiste na formação de cetal a partir do grupo oxo na posição 3 com etilenoglicol e ortoformiato de trietilo na presença de ácido p-toluenossulfónico para obter-se 3,3-(etileno-dioxi)-17 α -acetoxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno-20-ona. Esta é transformada num derivado de 5 α ,10 α - epóxido com peróxido de hidrogénio a 30 % na presença de hexafluoracetona e de fosfato ácido de dissódio e a 5 α -hidroxi-17 α - acetoxi-3,3- (etileno- dioxi)- 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregn-9(10)-eno-20-ona é obtida por reacção de Grignard usando-se somente 2 equivalentes do reagente, ao contrário dos processos mencionados acima. O

produto final da fórmula (I) é obtido por hidrólise com ácido acético aquoso.

A síntese do análogo 13-etilo do composto da fórmula (I) é descrita na seguinte publicação: Steroids 63, 50-57 (1998). O material de partida da síntese é levonorgestrel (17 α -etinil-17 β -hidroxi-13-etil-gon-4-en-3-ona) e a sequência de reacção é a seguinte: em primeiro lugar forma-se o 3,3-(etileno-dioxi)-cetal, a partir do qual se sintetiza 17 α -etinil-17 β -hidroxi-13-etil-gona-4,9-dieno-3-ona com tribrometo de piridínio por meio do derivado de Δ^5 -⁽¹⁰⁾. Em seguida o derivado de 17 β -nitroxi é sintetizado, fazendo-se em seguida o mesmo reagir com uma mistura de ácido fórmico e uma mistura de dimetilformamida na presença de acetato de mercúrio para fornecer 17 α -formiloxi-13-etil-18,19-dinorpregna-4,9-dieno-3,20-diona, que é hidrolisada com hidrogenocarbonato de potássio para produzir 17 α -hidroxi-13-etil-18,19-dinorpregna-4,9-dieno-3,20-diona, sendo esta última transformada em derivado 3,3,20,20-bis(etileno-dioxi). As etapas de reacção seguintes na síntese do composto da fórmula (I) são iguais às apresentadas acima (formação do epóxido, reacção de Grignard, hidrólise do cetal e acilação). O rendimento da síntese de derivado de 17 β -nitroxi e a formação da cadeia lateral é de 29 %, a produtividade total de síntese é de 3,5 %. Uma outra desvantagem do processo consiste no facto de que os intermediários da síntese são purificados por cromatografia em coluna, o que é muito dispendioso em escala industrial.

Na seguinte publicação: Bioorg. Med. Chem. Lett., 1997, 2229-2234, descreve-se a síntese do derivado de 17 α -etinilo, e a partir deste 5 α ,10 α -epóxido, a partir de 3,3-(etileno-dioxi)-19-norandrostano-5(10),9(11)-dieno-17-ona que é usado como material de partida no processo da presente invenção também.

Um processo para a síntese de cadeia lateral de

pregnano - na série de corticoides - é descrito na patente US N° 4.041.055 de acordo com o qual o derivado de 21-(fenilsulfinil)-pregnano é obtido a partir do derivado de 17 α -etnil-androstano com cloreto de fenilsulfenilo na presença de trietilamina, seguido por adição de Michael para fornecer o derivado de 20-metoxi-21-(fenilsulfinil). Faz-se este último reagir com fosfito de trimetilo, obtendo-se o derivado de 17 α -hidroxi-20-ceto-pregnano o 17 α -hidroxi-20-ceto-pregnano é obtido por hidrólise ácida.

Esse processo também é descrito em J. Org. Chem. 44, 1582 (1979), relativo à preparação de corticoides em esteroides 17-ceto.

Sabe-se que 3-(etileno-dioxi)-17 α - etnil-17 β -hidroxi-estra-5(10),9(11)-dieno da fórmula (IX) pode ser sintetizado a partir de 3-(etileno-dioxi)-estra-5(10),9(11)-dieno-17-ona da fórmula (X), que é um produto industrial disponível facilmente em grandes quantidades. A base da presente invenção é a descoberta de que o novo 3-(etileno-dioxi)-21-(fenilsulfinil)19-norpregna-5(10),9(11),17(20),20-tetraeno da fórmula (VIII) pode ser sintetizado a partir de 3-(etileno-dioxi)-17 α -etnil-17 β -hidroxi-estra-5(10),9(11)-dieno da fórmula (IX) com cloreto de fenilsulfenilo na presença de trietilamina e ácido acético com um bom rendimento e a uma temperatura mais elevada do que é descrito na patente US N° 4.041.055 (-70 °C). O novo 3-(etileno-dioxi)-17 α -hidroxi-20-metoxi-19-norpregna-5(10),9(11),20-trieno da fórmula (VII) pode ser obtido do composto da fórmula (VIII) acrescentando-se metanol seguido por reacção com fosfito de trimetilo. A nova 3-(etileno-dioxi)-17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)- dieno-20-ona da fórmula (VI) é sintetizada a partir de derivado de 20-metoxi por hidrólise com ácido clorídrico. O 3,3,20,20-bis(etileno-dioxi)-17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno conhecido da fórmula (V) é obtido a partir do composto da fórmula (VI) numa reacção de

formação de cetal com etilenoglicol na presença de ortoformiato de trimetilo e ácido p-toluenossulfônico. O produto desejado da fórmula (I) é sintetizado a partir do composto da fórmula (V) em 4 etapas, mas basta o isolamento de somente 2 intermediários. Primeiro, sintetiza-se 5 α ,10 α -epóxido da fórmula (IV), em seguida este é transformado em derivado de 5 α -hidroxi-11-[4-(N,N-dimetilamino)-fenil] da fórmula (III) por reacção de Grignard na presença de catalisador de CuCl. Depois da hidrólise ácida, é obtida 17 α -hidroxi-11 β -[4-(N,N-dimetil-amino)-fenil]-pregna-4,9-dieno-3,20-diona da fórmula (II) e esta última é acilada com uma mistura de anidrido acético e ácido perclórico para obter-se o composto desejado da fórmula (I), que é transformado na forma isenta de solvato.

O processo de acordo com a presente invenção pode ser conduzido fazendo-se reagir a 3-(etileno-dioxi)-estra-5(10),9(11)-dieno-17-ona da fórmula (X) com acetilida de potássio - formada *in situ* a partir de terc-butóxido de potássio e acetileno - em tetrahidrofurano seco a uma temperatura entre -5 e +5 °C, de preferência entre 0 e -2 °C. Faz-se reagir o 3-(etileno-dioxi)-17 α -etinil-17 β -hidroxi- estra-5(10),9(11)-dieno obtido da fórmula (IX) em solução de diclorometano com uma solução de 1,3 equivalentes de cloreto de sulfenilo em clorofórmio a uma temperatura entre -10 e +5 °C, de preferência entre 0 e -5 °C, na presença de 1,3 equivalente de trietilamina e 1,2 equivalente de ácido acético. Faz-se reagir o 3-(etileno-dioxi)-21-(fenil-sulfinil)-19-norpregna-5(10),9(11),17(20),20-tetraeno da fórmula (VIII) obtido primeiro com 0,5 equivalente de metóxido de sódio em metanol, em seguida com 1,1 equivalentes de fosfato de trimetilo a uma temperatura entre 50 e 60 °C, de preferência entre 62 e 64 °C. O 3-(etileno-dioxi)-17 α -hidroxi-20-metoxi-19-norpregna-5(10),9(11),20-trieno da fórmula (VII) obtido é hidrolisado com 0,08 equivalente de cloreto de hidrogénio

em metanol a uma temperatura entre 20 e 25 °C. Faz-se reagir o 3-(etileno-dioxi)-17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno-20-ona da fórmula (VI) obtido com 10 equivalentes de etilenoglicol e 6 equivalentes de ortoformiato de trimetilo em diclorometano na presença de ácido p-toluenossulfónico a uma temperatura entre 20 e 25 °C. Faz-se reagir o 3,3,20,20- bis(etileno-dioxi)-17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)- dieno da fórmula (V) obtido com 5 equivalentes de solução de peróxido de hidrogénio a 50 % numa mistura de piridina e diclorometano na presença de 0,25 equivalente de hexacloroacetona a uma temperatura entre -10 e +10 °C, de preferência entre 0 e -2 °C. Faz-se reagir o 3,3,20,20- bis(metileno-dioxi)-17 α -hidroxi-5,10-epoxi-19-norpregn- 9(11)-eno da fórmula (IV) obtido, contendo uma mistura 55:45 de 5 α ,10 α - e 5 β ,10 β - epóxidos, na seguinte etapa sem purificação e separação dos isómeros. Faz-se reagir a mistura de epóxidos da fórmula (IV) com 5 equivalentes de brometo de 4-(N,N-dimetilamino)-fenil magnésio - obtido a partir de 4-bromo-N,N-dimetil-anilina e magnésio - em tetrahidrofurano na presença de catalisador de CuCl a uma temperatura entre 15 e 20 °C. Faz-se reagir o 3,3,20,20-bis (etileno-dioxi) - 5 α ,17 α -dihidroxi - 11 β - [4-(N,N- dimetilamino) -fenil]-19-norpregn-9(11)-eno da fórmula (III) obtido com 2,5 equivalentes de hidrogenossulfato de potássio em água a uma temperatura entre 0 e 5 °C, extraíndo-se então a mistura de reacção com diclorometano. A solução de 11 β - [4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-17 α -hidroxi-19- norpregn-4,9-dieno-3,20-diona obtida da fórmula (II) em diclorometano é directamente usada na etapa final da síntese, na acilação do grupo 17-hidroxi. Faz-se reagir a solução do composto da fórmula (II) obtido com 10 equivalentes de anidrido acético na presença de 1,5 equivalentes de ácido perclórico a 70 % a uma temperatura entre -10 e -40 °C, de preferência entre -25 e -30 °C durante 1 hora. A 17 α -acetoxi-11 β - [4- (N,N-

dimetilamino) -fenil] -19- norpregna-4,9-dieno-3,20-diona da fórmula (I) bruta obtida é recristalizada a partir de isopropanol, sendo então o composto isento de solvato libertado do composto contendo solvato da fórmula (I) obtido numa mistura 1:1 de etanol e água.

As vantagens da presente invenção são as seguintes:

- 1) Pode ser levada a cabo em escala industrial usando-se material de partida comercialmente disponível.
- 2) É um processo de 9 etapas, mas é necessário somente o isolamento de 7 intermediários.
- 3) Um novo processo é aplicado na série de noresteroides usando-se cloreto de fenilsulfenilo na síntese da cadeia lateral. Do ponto de vista da aplicabilidade industrial a vantagem disto é que a reacção é levada a cabo via os novos intermediários das fórmulas (VIII) e (VII) a uma temperatura entre 0 e -5 °C, em vez de -70 °C usada na síntese de compostos análogos de acordo com a literatura.
- 4) Não é necessário separar a mistura isomérica de 5 α ,10 α - e 5 β ,10 β -epóxidos do composto da fórmula (IV), uma vez que os produtos secundários formados durante a síntese podem ser facilmente separados na etapa seguinte.
- 5) O produto isento de solvato é obtido num solvente menos perigoso, uma mistura 1:1 de etanol e água a 70 °C, do que o éter dietílico inflamável, explosivo, industrialmente não aplicável - cujo uso é descrito na literatura.

A Fig. 1 mostra a fórmula (I).

A Fig. 2 mostra a fórmula (II).

A Fig. 3 mostra a fórmula (III).

A Fig. 4 mostra a fórmula (IV).

A Fig. 5 mostra a fórmula (V).

A Fig. 6 mostra a fórmula (VI).

A Fig. 7 mostra a fórmula (VII).

A Fig. 8 mostra a fórmula (VIII).

A Fig. 9 mostra a fórmula (IX).

A Fig. 10 mostra a fórmula (X).

O processo de acordo com a presente invenção é ilustrado pelos exemplos abaixo não limitativos.

Exemplo 1

3- (Etileno-dioxi)-17 α -etinil-17 β -hidroxi-estra-5(10),9(11)-dieno (IX)

Sob uma atmosfera de azoto, dissolveu-se terc-butóxido de potássio (60 g) em tetrahidrofurano seco (1500 ml) e borbulhou-se acetileno para dentro da solução a 20 °C durante 30 minutos, sendo então a solução arrefecida até 0-(-2)°C e continuou-se com o borbulhamento de acetileno durante outros 30 minutos. Acrescentou-se então o composto da fórmula (X) (119,4 g, 0,38 mol) enquanto se continuava com o borbulhamento com acetileno. A mistura de reacção foi agitada durante 1 hora e borbulhou-se azoto dentro da mistura para se remover o excesso de acetileno. Acrescentou-se uma solução saturada de cloreto de amónio (750 ml) e a mistura de reacção foi agitada durante 10 minutos. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com tetrahidrofurano (300 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de amónio (150 ml), concentradas até um volume de 600 ml e vertidas em água gelada (4 L). A mistura obtida foi agitada durante 30 minutos, o produto cristalino precipitado foi filtrado e seco a 40 °C, obtendo-se 122,8 g (95 %) do composto do título. A pureza do produto foi de no mínimo 95 % (de acordo com HPLC).

Exemplo 2

3- (Etileno-dioxi)-21- (fenil-sulfinil)-19-norpregna-5(10),9(11),17(20),20-tetraeno (VIII)

A uma suspensão do composto da fórmula (IX) (122,5 g, 0,36 mol), trietilamina (151 ml) e ácido acético (24,6 ml) em diclorometano (2200 ml), acrescentou-se, gota a gota, uma solução de cloreto de sulfenilo (67,9 g, 0,47 mol) em clorofórmio (170 ml), mantendo-se a temperatura entre 0 e -

5 °C. A mistura de reacção foi agitada durante 10 minutos, sendo então acrescentada água (250 ml) e metanol (100 ml). A fase orgânica foi separada, lavada com ácido clorídrico a 1N e água, seca em sulfato de sódio e concentrada até um volume de 185 ml. Acrescentou-se éter diisopropílico (120 ml) ao resíduo e arrefeceu-se a mistura até 5 °C. Os cristais precipitados foram retirados por filtração e secos abaixo de 60 °C, obtendo-se 144 g (88 %) do composto do título. A pureza do produto foi de no mínimo 95 % (de acordo com HPLC).

Ponto de fusão: 176-180 °C.

Exemplo -3

3-(Etileno-dioxi)-17 α -hidroxi-20-metoxi-19-norpregna-5(10),9(11),20-trieno (VII)

A uma solução de metóxido de sódio (8,67 g, 0,16 mol) em metanol (4320 ml), acrescentou-se o composto da fórmula (VIII) (144 g, 0,321 mol). A mistura de reacção foi agitada a 62-64 °C durante 3 horas, sendo então acrescentado fosfito de trimetilo (42 ml, 0,35 mol) e continuou-se com a agitação a 62-64 °C durante 2 horas. A mistura de reacção foi arrefecida até 20 °C e vertida numa solução de cloreto de sódio (288 g) em água (14 L). O produto precipitado cristalino foi retirado por filtração, lavado com água e seco a 40 °C, obtendo-se 80,2 g (67 %) do composto do título. A pureza do produto foi de no mínimo 95 % (de acordo com HPLC).

Ponto de fusão: 128-132 °C.

Exemplo 4

3-(Etileno-dioxi)-17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno-20-ona (VI)

Uma suspensão do composto de fórmula (VII) (80 g, 0,27 mol) numa mistura de ácido clorídrico a 1 N (18 ml) e metanol (800 ml) foi agitada em 20-25 °C por 40 min, em seguida, água de 10 °C (800 ml) foi adicionada e a mistura de reacção foi agitada por 30 min. O produto precipitado

cristalino foi filtrado, lavado com água e seco a 60 °C e para produzir 73 g (95 %) do composto do título. A pureza do produto foi de 98 % (de acordo com HPLC).

Ponto de fusão: 140-140 °C.

Exemplo 5

3,3,20,20-Bis(etileno-dioxi)-17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno (V)

A uma solução do composto da fórmula (VI) (73 g, 0,2 mol) em diclorometano (580 ml) acrescentaram-se etilenoglicol (126 ml, 2,26 mol), ortoformiato de trimetilo (132 ml, 1,21 mol) e ácido p-toluenossulfónico (4,85 g). A mistura de reacção foi agitada a 20-25 °C durante 2 horas, sendo então acrescentada uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (380 ml) e continuou-se com a agitação durante 30 minutos. A fase orgânica foi separada, lavada com água (4 00 ml), seca em sulfato de sódio e concentrada até um volume de 175 ml. Metanol (230 ml) contendo piridina a 0,5 % foi acrescentado e a solução foi concentrada até um volume de 175 ml para se remover o diclorometano. A suspensão cristalina obtida foi arrefecida até 0-2 °C, agitada durante 2 horas, o produto precipitado foi retirado por filtração e seco a 50 °C, obtendo-se 71,5 g (87 %) do composto do título. A pureza do produto foi de 98 % (de acordo com HPLC).

Ponto de fusão: 172-174 °C.

Exemplo 6

3,3,20,20-Bis(etileno-dioxi)-17 α -hidroxi-5,10-epoxi-19-norpregn-9 (11) -eno (IV)

Sob azoto, acrescentou-se a uma solução do composto da fórmula (V) (71 g, 0,176 mol) em diclorometano (360 ml) e piridina (1,8 ml), hexacloroacetona (6,5 ml, 0,043 mol) e uma solução de peróxido de hidrogénio a 50 % (51,5 ml, 0,9 mol) a 0-(-2) °C e a mistura de reacção foi agitada a 0-2 °C durante 3 horas. Acrescentou-se então diclorometano (1800 ml) e água com gelo (1440 ml) contendo tiosulfato de sódio

(160 g) e agitou-se a mistura a 0-10 °C durante 30 minutos. A fase orgânica foi separada, lavada com água (300 ml), seca em sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida, obtendo-se 83 g do produto, que consistia numa mistura 55:45 dos 5 α ,10 α - e 5 β ,10 β -epóxidos. A mistura bruta obtida de epóxidos foi usada na etapa seguinte sem outra purificação.

Exemplo 7

3,3,20,20-Bis(etileno-dioxi)-5 α ,17 α -dihidroxi-11 β - [4-(N,N-dimetilamino) -fenil] -19-norpregn-9 (11) -eno (III)

Uma mistura de fitas de magnésio (23,3 g, 0,97 mol) e 1,2-dibromoetano (0,35 ml) em tetrahydrofurano (44 ml) foi agitada a 40-50 °C durante 5 minutos, sendo então a mistura de reacção arrefecida até 15 °C e a solução de 4-bromo-N,N-dimetilanilina (176 g, 0,88 mol) em tetrahydrofurano (1050 ml) foi acrescentada a uma taxa tal que a temperatura se mantivesse abaixo de 15 °C. Em seguida a mistura de reacção foi agitada a 16-18 °C durante 2 horas para obter-se a solução do reagente de Grignard.

A mistura dos epóxidos (74 g, 0,176 mol) - obtidos na etapa anterior - foi dissolvida em diclorometano (300 ml) e foi acrescentado cloreto de cobre(I) (4 g). A mistura de reacção foi agitada a 20-25 °C durante 15 minutos, sendo então arrefecida até 15 °C e a solução do reagente de Grignard foi acrescentada durante um período de 45 minutos. A mistura de reacção foi agitada a 20-25 °C durante 2 horas, sendo então vertida em água (14 00 ml) contendo cloreto de amónio (170 g). A fase orgânica foi separada, a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 200 ml), as fases orgânicas foram lavadas com água (5 x 500 ml), secadas sobre sulfato de sódio e concentradas. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (200 ml) à temperatura de refluxo, a solução foi arrefecida até -5 °C e a suspensão cristalina foi mantida a esta temperatura durante 5 horas. O produto precipitado foi retirado por filtração e

seco a 60 °C, obtendo-se 41,7 g (46 %) do composto do título. A pureza do produto foi de no mínimo 95 % (de acordo com HPLC).

Ponto de fusão: 228-232 °C.

Exemplo 8

11β- [4- (N,N-dimetilamino) -fenil] -17α-hidroxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (II)

A uma solução de hidrogenossulfato de potássio (27,5 g, 0,2 mol) em água (230 ml), acrescentou-se o composto da fórmula (III) (41,7 g, 0,077 mol) a +5 °C e a mistura de reacção foi agitada a esta temperatura durante 4 horas. Em seguida acrescentou-se diclorometano (230 ml) e uma solução de hidróxido de potássio (4,3 g) em água (40 ml), separou-se a fase orgânica e secou-se sobre sulfato de sódio. Acrescentou-se gel de sílica (7,5 g) e a solução em diclorometano foi agitada a 20-25 °C durante 30 minutos, sendo então filtrada. O filtrado foi concentrado até um volume de 100 ml e a solução deste modo obtida - contendo 11β-[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-17α-hidroxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona foi usada na etapa seguinte.

Exemplo 9

17α-Acetoxi-11β- [4- (N,N-dimetilamino) -fenil] -19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (I)

Arrefeceu-se anidrido acético (73 ml, 0,77 mol) até -10 °C e acrescentou-se ácido perclórico a 70 % (10,8 ml, 0,124 mol). A solução deste modo obtida foi arrefecida até -30 °C e a solução do composto da fórmula (II) - obtido na etapa anterior - em diclorometano (100 ml) foi acrescentada a uma taxa tal que a temperatura fosse mantida entre -20 e -30 °C, em seguida a mistura de reacção foi agitada a esta temperatura durante 1 hora. A mistura foi diluída com diclorometano a 0 °C (300 ml) e vertida em água (400 ml) contendo acetato de sódio (10,25 g, 0,125 mol). A fase orgânica foi separada, lavada com água (3 x 100 ml), seca em sulfato de sódio e concentrada a pressão reduzida. O

material xaroposo amarelo obtido foi cristalizado a partir de isopropanol (150 ml), obtendo-se 27 g do composto do título na forma de solvato contendo 5-10 % de solvente. Este material foi dissolvido em etanol (230 ml) a 60 °C, sendo então aquecido até 70 °C e acrescentou-se água com íon trocado (260 ml). Borbulhou-se azoto através da solução deste modo obtida que foi mantida a 70 °C durante 14 horas. O produto cristalino isenta de solvato se precipitou gradualmente da solução. Os cristais foram filtrados a 70 °C e secos a 40 °C, obtendo-se 24 g (66 %) do composto do título. A pureza do produto foi de 99 % (de acordo com HPLC).

Ponto de fusão: 184-186 °C.

Exemplo 10

3- (Etileno-dioxi)-17 α -etinil-17 β -hidroxi-estra-5(10),9(11)-dieno (IX)

Sob azoto, dissolveu-se terc- butóxido de potássio (22,6 kg) em tetrahidrofurano seco (565 ml) e borbulhou-se acetileno para dentro da solução a 20 °C durante 30 minutos, sendo então a solução arrefecida até 0- (-2)°C e continuou-se com o borbulhamento de acetileno durante outros 30 minutos. Em seguida acrescentou-se o composto da fórmula (X) (45 kg, 143 mol) continuando-se com o borbulhamento com acetileno. A mistura de reacção foi agitada durante 1 hora e borbulhou-se azoto dentro da mistura para se remover o excesso de acetileno. Acrescentou-se uma solução de cloreto de amónio (280 L) e a mistura de reacção foi agitada durante 20 minutos. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com tetrahidrofurano (110 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de amónio (55 L), concentradas até um volume de 220 L e vertidas em água com gelo (1500 L). A mistura obtida foi agitada durante 30 minutos, o produto cristalino precipitado foi filtrado e seco a 40 °C, obtendo-se 47,4 kg (97,2 %) do composto do

título. A pureza do produto foi de no mínimo 95 % (de acordo com HPLC).

Exemplo 11

3-(Etileno-dioxi)-21-(fenil-sulfinil)-19-norpregna-5(10),9(11),17(20),20-tetraeno (VIII)

A uma suspensão do composto da fórmula (IX) (40 kg, 117 mol), trietilamina (49 L) e ácido acético (8 L) em diclorometano (720 L) acrescentou-se uma solução de cloreto de sulfenilo (22,1 kg, 153 mol) em clorofórmio (55 L) gota a gota, mantendo-se a temperatura entre 0 e -5 °C. A mistura de reacção foi agitada durante 10 minutos, sendo então acrescentados água (80 L) e metanol (32 L). A fase orgânica foi separada, lavada com ácido clorídrico a 1N e água, seca em sulfato de sódio e concentrada até um volume de 28 L. Acrescentou-se éter isopropílico (40 L) ao resíduo e a mistura foi arrefecida até 5 °C. Os cristais precipitados foram filtrados e secos abaixo de 60 °C, obtendo-se 45,8 kg (87,3 %) do composto do título. A pureza do produto foi de no mínimo 95 % (de acordo com HPLC).

Ponto de fusão: 176-180 °C.

Exemplo 12

3-(Etileno-dioxi)-17 α -hidroxi-20-metoxi-19-norpregna-5(10),9(11),20-trieno (VII)

A uma solução de metóxido de sódio (1,2 kg, 22,2 mol) em metanol (600 L) acrescentou-se o composto da fórmula (VIII) (20 kg, 44,6 mol). A mistura de reacção foi agitada a 62-64 °C durante 3 horas, sendo então acrescentado fosfito de trimetilo (5,8 L, 48,6 mol) e continuando-se com a agitação a 62-64 °C durante 2 horas. A mistura de reacção foi arrefecida até 20 °C e vertida numa solução de cloreto de sódio (40 kg) em água (1940 L). O produto precipitado cristalino foi retirado por filtração, lavado com água e seco a 40 °C, obtendo-se 12,5 kg (75,3 %) do composto do título. A pureza do produto foi de no mínimo 95 % (de acordo com HPLC).

Ponto de fusão: 128-132 °C.

Exemplo 13

3-(Etileno-dioxi)-17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno-20-ona (VI)

Uma suspensão do composto da fórmula (VII) (56 kg, 150 mol) numa mistura de ácido clorídrico a 1N (12,6 L) e metanol (560 L) foi agitada a 20-25 °C durante 40 minutos, sendo então acrescentada água a 10 °C (560 L) e a mistura de reacção foi agitada durante 30 minutos. O produto precipitado cristalino foi retirado por filtração, lavado com água e seco a 40 °C, obtendo-se 51,1 kg (95 %) do composto do título. A pureza do produto foi de 98 % (de acordo com HPLC).

Ponto de fusão: 140-140 °C.

Exemplo 14

3,3,20,20-Bis(etileno-dioxi)-17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno (V)

A uma solução do composto da fórmula (VI) (49,3 kg, 137 mol) em diclorometano (390 L), acrescentou-se etilenoglicol (85 L, 1527 mol), ortoformiato de trimetilo (89 L, 818 mol) e ácido p-toluenossulfónico (3,28 kg). A mistura de reacção foi agitada a 20-25 °C durante 2 horas, sendo então acrescentada uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (260 L) e continuou-se com a agitação durante 30 minutos. A fase orgânica foi separada, lavada com água (270 L), seca em sulfato de sódio e concentrada até um volume de 118 L. Acrescentou-se metanol (150 L) contendo 0,5 % piridina e fez-se evaporar para se remover diclorometano. A suspensão cristalina obtida foi arrefecida até 0-(-2) °C, agitada durante 2 horas, o produto precipitado foi filtrado e seco a 50 °C, obtendo-se 48,33 kg (87 %) do composto do título. A pureza do produto foi de 98 % (de acordo com HPLC).

Ponto de fusão: 172-174 °C.

Exemplo 15**3,3,20,20-Bis(etileno-dioxi)-17 α -hidroxi-5,10-epoxi-19-norpregn-9(11) -eno (IV)**

Sob azoto, a uma solução do composto da fórmula (V) (20 kg, 49,7 mol) em diclorometano (100 L) e piridina (0,5 L) acrescentou-se hexacloroacetona (1,8 L, 12 mol) e solução de peróxido de hidrogénio a 50 % (14,5 L, 253 mol) a 0- (-2) °C e a mistura de reacção foi agitada a 0-2 °C durante 3 horas. Em seguida acrescentou-se diclorometano (500 L) e água com gelo (400 L) contendo tiosulfato de sódio (50 kg) e agitou-se a mistura a 0-10 °C durante 30 minutos. A fase orgânica foi separada, lavada com água (85 L), seca em sulfato de sódio e concentrada a pressão reduzida, obtendo-se 23,3 kg do produto, que consiste numa mistura 55:45 e 5 α ,10 α - e 5 β ,10 β -epóxidos. A mistura bruta obtida de epóxidos foi usada na etapa seguinte sem outra purificação.

Exemplo 16**3,3,20,20-Bis(etileno-dioxi)-5 α ,17 α -dihidroxi-11 β - [4-(N,N-dimetilamino) -fenil] -19-norpregn-9 (11) -eno (III)**

Uma mistura de fitas de magnésio (6,55 kg, 272 mol) e 1,2-dibromoetano (0,1 L) em tetrahidrofurano (13 L) foi agitada a 40-50 °C durante 5 minutos, sendo então a mistura de reacção arrefecida até 15 °C e acrescentou-se uma solução de 4-bromo-N,N-dimetilanilina (49,5 kg, 247 mol) em tetrahidrofurano (3 00 L) a uma taxa tal que a temperatura fosse mantida abaixo de 15 °C. Em seguida a mistura de reacção foi agitada a 16-18 °C durante 2 horas para obter-se a solução do reagente de Grignard.

A mistura dos epóxidos (20,8 kg, 49,7 mol) - obtida na etapa anterior - foi dissolvida em diclorometano (85 L) e acrescentou-se cloreto de cobre (I) (1,12 kg). A mistura de reacção foi agitada a 20-25 °C durante 15 minutos, sendo então arrefecida até 15 °C e a solução do reagente de Grignard foi acrescentada durante um período de 45 minutos.

A mistura de reacção foi agitada a 20-25 °C durante 2 horas, deitando-se então em água (400 L) contendo cloreto de amónio (48 kg). A fase orgânica foi separada, a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 60 L), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (5 x 140 L), secadas sobre sulfato de sódio e concentradas. Dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo (60 L) à temperatura de refluxo, arrefeceu-se a solução até -5 °C e a suspensão cristalina obtida foi mantida a esta temperatura durante 5 horas. O produto precipitado foi retirado por filtração e seco a 60 °C, obtendo-se 12,6 kg (47 %) do composto do título. A pureza do produto foi de no mínimo 95 % (de acordo com HPLC).

Ponto de fusão: 228-232 °C.

Exemplo 17

11β- [4- (N,N-dimetilamino) -fenil] -17α-hidroxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (II)

A uma solução de hidrogenossulfato de potássio (7,12 kg, 51,8 mol) em água (60 L) foi acrescentado o composto da fórmula (III) (11,7 kg, 21,7 mol) a +5 °C e agitou-se a mistura de reacção a esta temperatura durante 4 horas. Em seguida acrescentou-se diclorometano (60 L) e uma solução de hidróxido de potássio (1,11 kg) em água (10 L), a fase orgânica foi separada e seca em sulfato de sódio. Acrescentou-se gel de sílica (2 kg) e a solução em diclorometano foi agitada a 20-25 °C durante 30 minutos, sendo então filtrada. O filtrado foi concentrado até um volume de 26 L e a solução assim obtida foi usada na etapa seguinte.

Exemplo 18

17α-Acetoxi-11β- [4- (N,N-dimetilamino) -fenil] -19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (I)

Arrefeceu-se anidrido acético (18,9 L, 199 mol) até -10 °C e acrescentou-se ácido perclórico a 70 % (2,8 L, 32,1 mol). A solução deste modo obtida foi arrefecida até -30 °C

e acrescentou-se a solução do composto da fórmula (II) obtida na etapa anterior - em diclorometano (26 L) a uma taxa tal que a temperatura fosse mantida entre -20 e -30 °C, sendo então a mistura de reacção agitada a esta temperatura durante 1 hora. A mistura foi diluída com diclorometano a 0 °C (80 L) e vertida em água (100 L) contendo acetato de sódio (2,65 kg, 32,4 mol). A fase orgânica foi separada, lavada com água (3 x 25 L), seca em sulfato de sódio e concentrada a pressão reduzida. O material amarelo xaroposo foi cristalizado a partir de isopropanol (40 L), obtendo-se 7 kg do composto do título na forma de solvato, contendo 5-10 % de solvente. Este material foi dissolvido em etanol (60 L) a 60 °C, sendo então aquecido a 70 °C e acrescentou-se água com íon trocado (67 L). Borbulhou-se azoto através da solução deste modo obtida que foi mantida a 70 °C durante 14 horas. O produto cristalino isenta de solvato se precipitou gradualmente da solução. Os cristais foram filtrados a 70 °C e secos a 40 °C, obtendo-se 6,6 kg (64 %) do composto do título. A pureza do produto foi de 99 % (de acordo com HPLC).

Ponto de fusão: 184-186 °C.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para a conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento de Patente Europeia. Embora tenha sido tomado muito cuidado na compilação das referências, não se poderão excluir erros e omissões e o EPO nega qualquer responsabilidade neste sentido.

Documentos de Patente citados na descrição

- US 4954490 A [0004]
- US 5929262 A [0005]
- WO 2004078709 A [0006]
- US 4041055 A [0009] [0011]

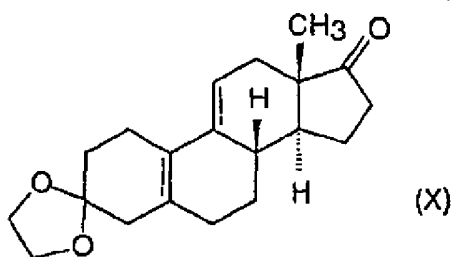
Literatura não relacionada com patentes referida na descrição

- *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, vol. 112, 6449-6450 [0005]
- *Steroids*, 1998, vol. 63, 50-57 [0007]
- *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1997, 2229-2234 [0008]
- *J. Org. Chem.*, 1979, vol. 44, 1582 [0010]

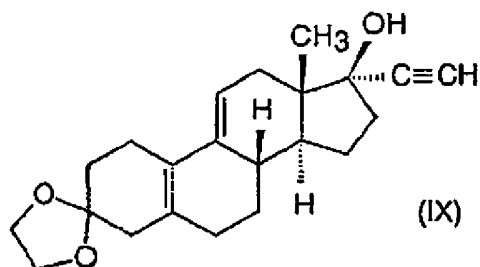
REIVINDICAÇÕES

1. Processo industrial para a síntese de 17 α - acetoxi-11 β - [4-(N,N-dimetil-amino)-fenil]19-norpregna-4,9- dieno-3,20-diona da fórmula (I) isenta de solvato via a formação de cetal a partir de 3-(etileno-dioxi)-17 α - hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11) -dieno-20-ona da fórmula (VI), formação de epóxido na posição 5,10 do 3,3,20,20- bis (etileno-dioxi)-17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)- dieno da fórmula (V) obtido, reacção do 3,3,20,20-bis (etileno-dioxi) - 17 α -hidroxi- 5,10- epoxi -19-norpregna- 9(11)-eno da fórmula (IV) obtido com o reagente de Grignard obtido a partir de bromo-N,N-dimetil-anilina, desprotecção do 3,3,20,20-bis(etileno-dioxi)-5 α ,17 α -dihidroxi-11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregna-9(11)-eno da fórmula (III) assim formado, acetilação da 11 β -[4-(N,N-dimetilamino) - fenil] -17 α -hidroxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona da fórmula (II) obtida e finalmente a libertação da forma isenta de solvato do produto desejado, **caracterizado por**

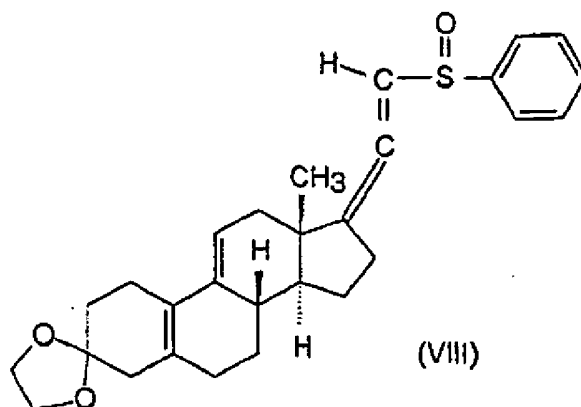
i) fazer-se reagir 3 -(etileno-dioxi)-estra- 5(10),9(11)-dieno-17-ona da fórmula (X) com acetilida de potássio formada *in situ* em tetrahidrofurano seco,



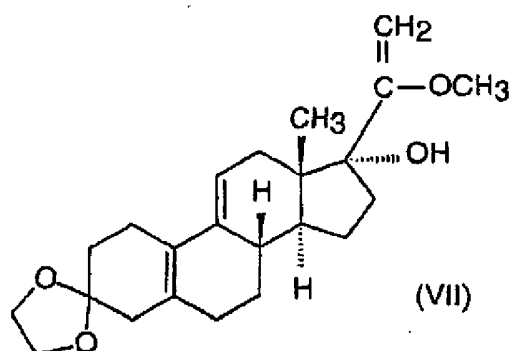
ii) fazer-se o 3 -(etileno-dioxi)-17 α -etinil-17 β -hidroxi-estra- 5(10),9(11)-dieno da fórmula (IX) obtido com cloreto de fenil sulfenilo em diclorometano na presença de trietilamina e ácido acético,



iii) fazer-se reagir a mistura isomérica obtida de 3-(etileno-dioxi)-21-(fenil-sulfinil)-19-norpregna-5(10),9(11),17(20),20-tetraeno da fórmula (VIII) primeiro com metóxido de sódio em metanol e em seguida com fosfito de trimetilo,

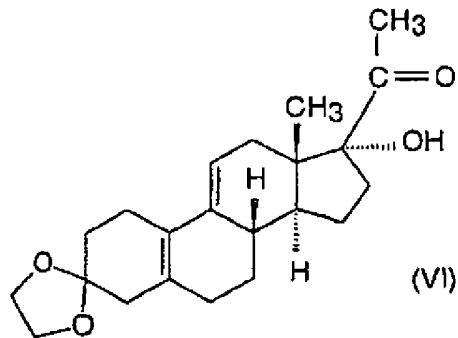


iv) fazer-se reagir o 3-(etileno-dioxi)-17 α -hidroxi-20-metoxi-19-norpregna-5(10),9(11),20-trieno da fórmula (VII) obtido com cloreto de hidrogénio em metanol e em seguida

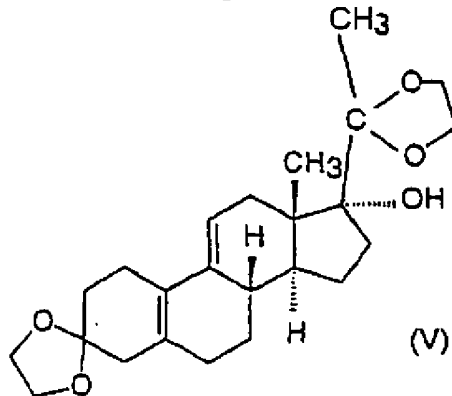


v) fazer-se reagir a 3-(etileno-dioxi)-17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno-20-ona da fórmula (VI) obtida com etilenoglicol em diclorometano na presença de

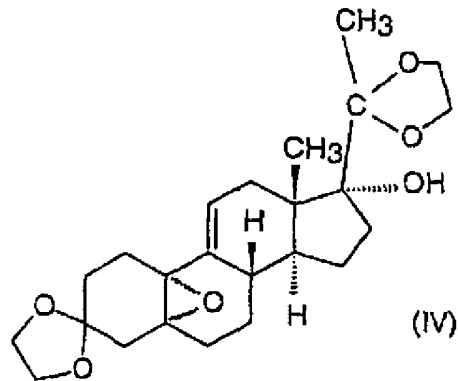
ortoformiato de trimetilo e de ácido p-toluenossulfónico,



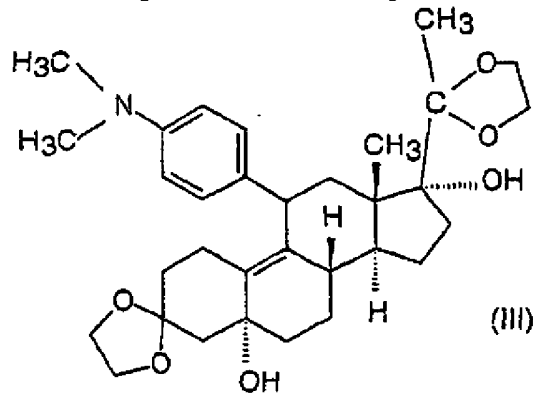
vi) fazer-se reagir o 3,3,20,20-bis(etileno-dioxi)- 17 α -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno da fórmula (V) obtido com peróxido de hidrogénio numa mistura de piridina e diclorometano na presença de hexacloroacetona,



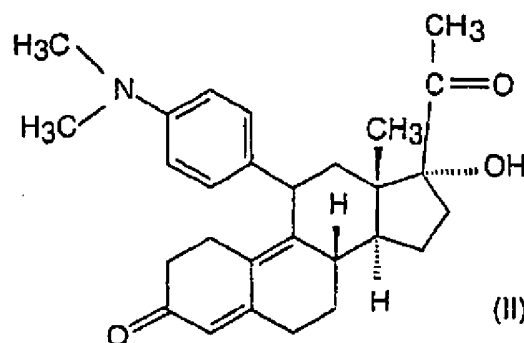
vii) fazer-se reagir o 3,3,20,20-bis(etileno-dioxi)- 17 α -hidroxi-5,10-epoxi-19-norpregn-9(11)-eno da fórmula (IV) obtido, contendo aproximadamente uma mistura 1:1 de 5 α ,10 α - e 5 β ,10 β -epóxidos, sem separação dos isómeros, com um reagente de Grignard obtido a partir de 4-bromo-N,N-dimetil-anilina em tetrahidrofurano na presença de um catalisador de cloreto de cobre(I),



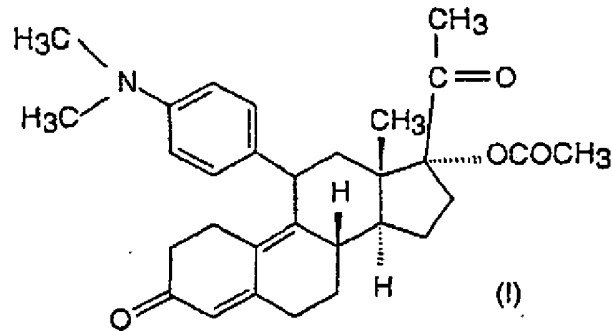
viii) fazer-se reagir o 3,3,20,20-bis (etileno-dioxi)-5 α ,17 α -dihidroxi-11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregn-9(11)-eno da fórmula (III) obtido com hidrogenossulfato de potássio em água,



ix) acetilação da 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-17 α -hidroxi-19-norpregn-4,9-dieno-3,20-diona da fórmula (II) obtida com anidrido acético na presença de ácido perclórico, finalmente



x) libertação do composto isento de solvato da fórmula (I) a partir do composto contendo solvato obtido da fórmula (I) numa mistura 1:1 de etanol e água a 70 °C.



2. O processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** usar uma solução de cloreto de fenil sulfenilo em clorofórmio na etapa ii).

3. O processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** a reacção ser levada a cabo com cloreto de fenil sulfenilo a 0-5 °C na etapa ii).

4. O processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** a reacção ser levada a cabo com cloreto de fenil sulfenilo na presença de 1,2 equivalentes de ácido acético na etapa ii).

5. O processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** a reacção ser levada a cabo com metóxido de sódio e fosfito de trimetilo a 62-64 °C na etapa iii).

6. 3-(Etileno-dioxi)-17 α -hidroxi-20-metoxi-19- norpregna-5(10),9(11),20-trieno da fórmula (VII).

7. 3-(Etileno-dioxi)-21-(fenil-sulfinil)-19- norpregna-5(10),9(11),17(20),20-tetreno da fórmula (VIII).

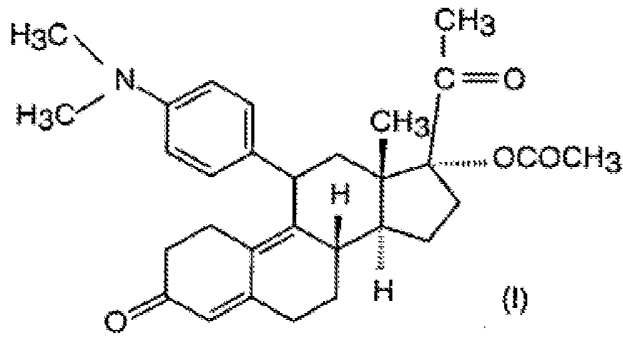
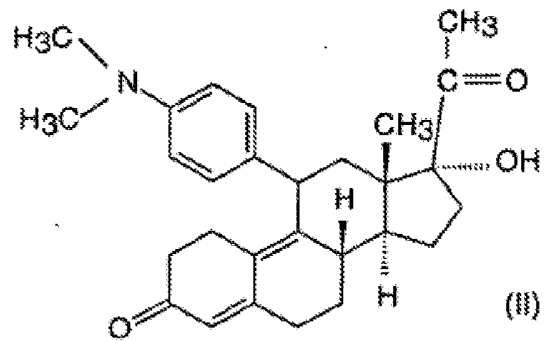


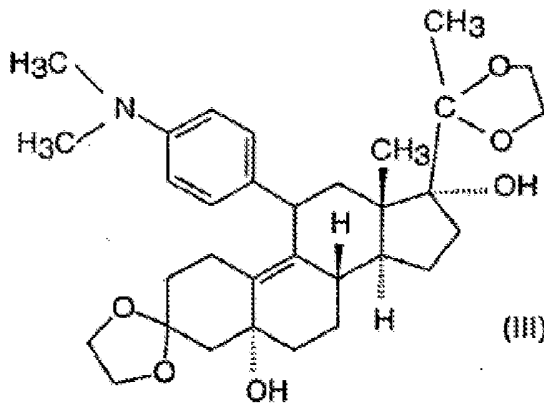
Fig. 1

(I)

Fig. 2

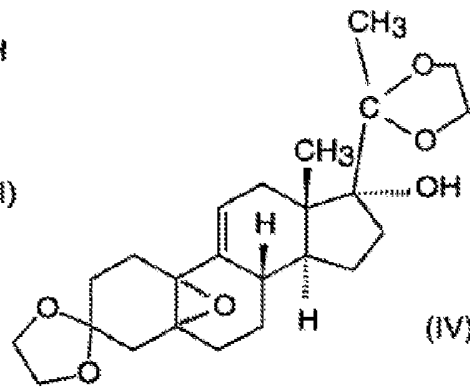


(II)



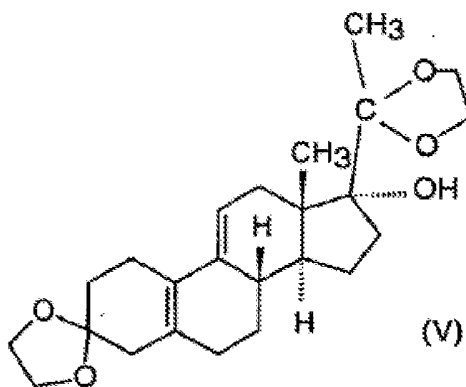
(III)

Fig. 3



(IV)

Fig. 4



(V)

Fig. 5

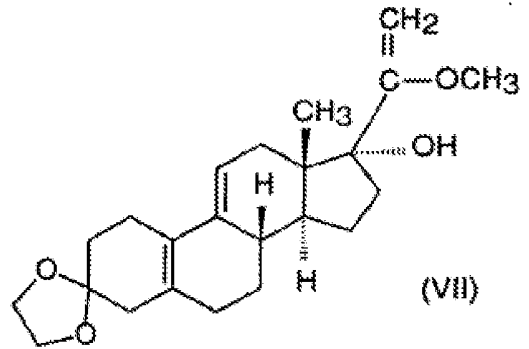
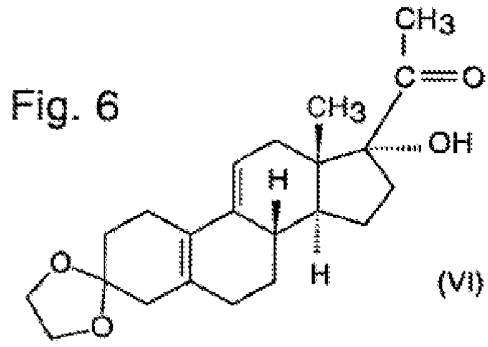


Fig. 7

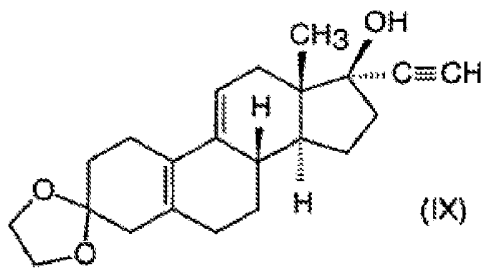


Fig. 9

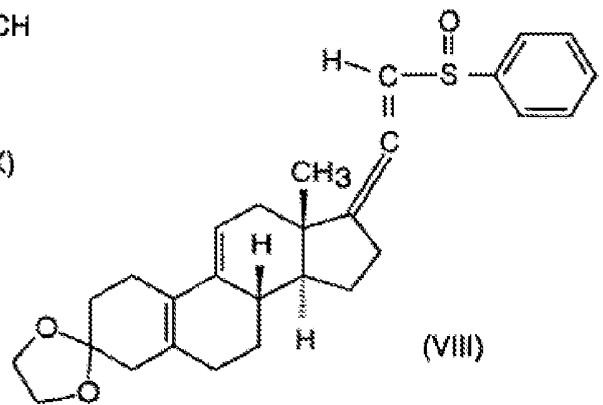


Fig. 8

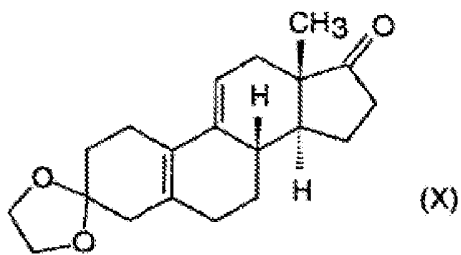


Fig. 10