



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0713157-7 A2**

(22) Data de Depósito: 18/05/2007
(43) Data da Publicação: 03/04/2012
(RPI 2152)



(51) *Int.Cl.:*
C07J 21/00
C07J 31/00
C07J 41/00
C07J 71/00

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

(30) **Prioridade Unionista:** 14/06/2006 HU P06 00491

(73) **Titular(es):** Richter Gedeon Nyrt

(72) **Inventor(es):** Csaba Molnár, Endréné Magyar, György Visky, János Csörgei, Lajosné Dancsi, Zoltán Tuba

(74) **Procurador(es):** Orlando de Souza

(86) **Pedido Internacional:** PCT HU2007000045 de 18/05/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/144674 de 21/12/2007

(57) **Resumo:** PROCESSO INDUSTRIAL PARA A SÍNTESE DE 17 α -ACETÓXI-11 β -[4-(N,N-DIMETIL-AMINO)-FENIL]-19-NORPREGNA-4,9-DIENO-3,20-DIONA E NOVOS INTERMEDIÁRIOS DO PROCESSO. A presente invenção se refere a um processo industrial novo para a síntese de 17 α -acetóxi-11 β -[4-(N,N-dimetil-amino)-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona [CDBO-2914] isento de solvato da fórmula (I) que é um antiprogéstogênio e agente antiglicocorticóide forte. A invenção também se refere a composto da fórmula (VII) e (VIII) usados como intermediários no processo. O processo de acordo com a invenção é o seguinte: 1) faz-se reagir 3-(etileno-dióxido)-estra-5(10),9(11)-dieno-17-ona da fórmula (X) com acetilida potássica formada in situ em tetraidrofurano anidro por um método conhecido, ii) faz-se reagir o 3-(etileno-dióxido)-17 α -etinil-17 β -hidróxi-estra-5(10),9(11)-dieno obtido da fórmula (IX) com cloreto de fenil sulfenila em diclorometano na presença de trietilamina e ácido acético, iii) faz-se reagir a mistura isomérica de 3-(etileno-dióxido)-21-(fenil-sulfenil)-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 trimetila, iv) faz-se reagir o 3-(etileno-dióxido)-17 α -hidróxi-20-metóxi-19-norpregna-5(10),9(11),20-trieno obtido da fórmula (VII) com cloreto de hidrogênio em metanol, em seguida v) faz-se reagir o 3-(etileno-dióxido)-17 α -hidróxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno-20-ona da fórmula (VI) obtido com etileno glicol em diclorometano na presença de ortoformiato de trimetila e ácido p-toluenossulfônico por um método conhecido, vi) faz-se reagir o 3,3,20,20-bis(etileno-dióxido)-17 α -hidróxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno da fórmula (V) obtido com peróxido de hidrogênio em uma mistura de piridina e diclorometano na presença de hexacloroacetona por um método conhecido, vii) o 3,3,20,20-bis(etileno-dióxido)-17 α -hidróxi-5,10-epóxi-19-norpregn-9(11)-eno da fórmula (IV) obtido, contendo aproximadamente uma mistura a 1:1 de 5 α ,10 α -epóxido e 5 β ,10 β -epóxido, é isolada da solução e faz-se a mesma reagir com um reagente de Grignard obtido a partir de 4-bromo-N,N-dimetil-anilina em tetraidrofurano na presença de catalisador de cloreto de cobre I) sem separação dos isômeros por um método conhecido, viii) faz-se reagir o 3,3,20,20-bis(etileno-dióxido)-5 α ,17 α -diidróxi-11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregn-9(11)-eno da fórmula (III) obtido com sulfato ácido de potássio em água por um método conhecido, ix) o 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-17 α -hidróxi-19-norpregn-4,9-dieno-3,20-diona da fórmula (II) obtido é acetilado com anidrido acético na presença de ácido perclórico por um método conhecido, finalmente x) o composto isento de solvato da fórmula (I) é liberado do solvato obtido contendo o composto da fórmula (I) em uma mistura de etanol e água a 1:1 a 70°C.

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

A presente invenção se refere a um processo industrial novo para a síntese de 17 α -acetóxi-11 β -[4-(N,N-dimetil-amino)-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona [CDB-2914] da fórmula (I) isento de solvato que é um forte antiprogestógeno e agente antiglicocorticóide.

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 presente invenção. O processo de acordo com a presente invenção é o seguinte:

i) faz-se reagir 3-(etileno-dióxi)-estra-5(10),9(11)-dieno-17-ona da fórmula (X) com acetilida potássica formada in situ em tetraidrofurano anidro por um método conhecido,

ii) faz-se reagir o 3-(etileno-dióxi)-17 α -etnil-17 β -hidróxi-estra-5(10),9(11)-dieno obtido da fórmula (IX) com cloreto de fenilsulfenila em diclorometano na presença de trietilamina e ácido acético,

iii) faz-se reagir a mistura isomérica de 3-(etileno-dióxi)-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 trimetila,

iv) faz-se reagir o 3-(etileno-dióxi)-17 α -hidróxi-20-metóxi-19-norpregna-5(10),9(11),20-trieno obtido da

fórmula (VII) com cloreto de hidrogênio em metanol, em seguida

v) faz-se reagir o 3-(etileno-dióxido)-17 α -hidróxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno-20-ona da fórmula (VI) obtido com etileno glicol em diclorometano na presença de ortoformiato de trimetila e ácido p-toluenossulfônico por um método conhecido,

vi) faz-se reagir o 3,3,20,20-bis(etileno-dióxido)-17 α -hidróxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno da fórmula (V) obtido com peróxido de hidrogênio em uma mistura de piridina e diclorometano na presença de hexacloroacetona por um método conhecido,

vii) o 3,3,20,20-bis(etileno-dióxido)-17 α -hidróxi-5,10-epóxido-19-norpregn-9(11)-eno da fórmula (IV) obtido, contendo aproximadamente uma mistura a 1:1 de 5 α ,10 α -epóxido e 5 β ,10 β -epóxido, é isolada da solução e faz-se a mesma reagir com um reagente de Grignard obtido a partir de 4-bromo-N,N-dimetil-anilina em tetraidrofurano na presença de catalisador de cloreto de cobre I) sem separação dos isômeros por um método conhecido,

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

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

x) o composto isento de solvato da fórmula (I) é liberado do solvato obtido contendo o composto da fórmula

(I) em uma mistura de etanol e água a 1:1 a 70°C.

A síntese do composto da fórmula (I) foi primeiro descrita na patente U.S. No. 4.954.490 a partir de 3-metóxi-19-norpregna-1,3,5(10),17(20)-tetraeno. Primeiro o 5 17 α ,20 α -diol é sintetizado pela oxidação da ligação dupla 17(20) com tetróxido de ósmio, que é transformado em 3-metóxi-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 se obter 17 α ,20 α -diidróxi-19- 10 norpregna-4,9-dieno-3-ona, que é oxidada com cloreto de oxalila, obtendo-se 17 α -hidróxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona. Em seguida o 3,3,20,20-bis(etileno-dióxi)-19-nor-pregna-5(10),9(11)-dieno-17 α -ol é sintetizado por 15 formação de cetal e faz-se reagir o composto com ácido meta-cloroperbenzóico para se obter 5 α ,10 α -epóxi-3,3,20,20-bis(etileno-dióxi)-19-norpregn-9(11)-eno-17 α -ol. Este último é transformado em 3,3,20,20-bis(etileno-dióxi)- 5 α ,17 α -diidróxi-11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19- 20 norpregn-9(11)-eno por reação 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 conseqüentemente 25 adequada para a produção industrial do ingrediente ativo.

De acordo com a patente U.S. No. 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 partide da 30 síntese é 3,3-(etileno-dióxi)-norandrosta-5(10),9(11)-

dieno-17-ona, que é primeiro transformado em 17 α -hidróxi,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 -

5 [(clorometil)-dimetilsilil]-estra-5(10),9(11)-dieno, que é transformado em 17 α -hidróxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona pela adição intramolecular na presença de lítio di-terc-butil-bifenila seguida pela reação do produto obtido com ácido clorídrico. 17 α -Hidróxi-19-norpregna-4,9-dieno-

10 3,20-diona é transformada sem outra purificação em 3,3,20,20-bis(etileno-dióxi)-17 α -hidróxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno fazendo-se reagir com etileno glicol e ortoformiato de trimetila na presença de uma quantidade catalítica do ácido p-toluenossulfônico. A seguinte etapa

15 de reação consiste na oxidação da ligação dupla 5(10) com peróxido de hidrogênio a 30% na presença de hexafluoracetona e fosfato dissódico em epóxido. Em seguida obtém-se 3,3,20,20-bis(etileno-dióxi)-5 α , 17 α -diidróxi-11 β -

20 [4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregn-9-eno por reação 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-toluenossulfônico. Nas primeiras etapas do

25 processo de 9 etapas, os reagentes aplicados representam um risco do ponto de vista de proteção ambiental (empregam-se cianetos alcalinos e o metal lítio para a síntese da cianidrina) e a temperatura de reação é de -70°C, o que representa uma desvantagem para a produção industrial. O

30 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 -hidróxi-19-norpregna-4,9-dieno obtido de acordo com o método mencionado acima o derivado de 17 α -acetóxi 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 etileno glicol e ortoformiato de trietila na presença de ácido p-toluenossulfônico para se obter 3,3-(etileno-dióxi)-17 α -acetóxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno-20-ona. Esta é transformada em um derivado de 5 α ,10 α -epóxido com peróxido de hidrogênio a 30% na presença de hexafluoracetona e de fosfato ácido de dissódio e a 5 α -hidróxi-17 α -acetóxi-3,3-(etileno-dióxi)-11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregn-9(10)-eno-20-ona é obtida por reação 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 em solução aquosa.

A síntese do análogo 13-etílico 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 -hidróxi-13-etil-gon-4-en-3-ona) e a seqüência de reação é a seguinte: em primeiro lugar forma-se o 3,3-(etileno-dióxi)-cetal, a partir do qual se sintetiza 17 α -etinil-17 β -hidróxi-13-etil-gona-4,9-dieno-3-ona com tribrometo de piridínio por meio do derivado de $\Delta^{5(10)}$. Em seguida o derivado de 17 β -nitróxi 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 -formilóxi-13-etil-18,19-dinorpregna-4,9-dieno-3,20-diona, que é hidrolizada com carbonato ácido de potássio para produzir 17 α -hidróxi-13-etil-18,19-dinorpregna-4,9-dieno-3,20-diona, sendo esta última transformada em derivado 3,3,20,20-bis(etileno-dióxi). As etapas de reação seguintes na síntese do composto da fórmula (I) são iguais às apresentadas acima (formação do epóxido, reação de Grignard, hidrólise do cetal e acilação). O rendimento da síntese do derivado de 17 β -nitróxi e da formação da cadeia lateral é de 29%, sendo o rendimento total da síntese 3,5%. Uma outra desvantagem do processo consiste no fato de que os intermediários das síntese são purificados por cromatografia de coluna, o que é muito dispendioso em escala industrial.

Na publicação abaixo: Bioorg. Med. Chem. Lett., 1997, 2229-2234, é descrita a síntese do derivado de 17 α -etinila, e a partir deste 5 α ,10 α -epóxido, a partir de 3,3-(etileno-dióxi)-19-norandrosta-5(10),9(11)-dieno-17-ona - que é usado como material de partida no processo da nossa invenção também.

Um processo para a síntese de cadeia lateral de pregnano - na série de corticóides - é descrita na patente U.S. No. 4.041.055 de acordo com a qual o derivado de 21-(fenilsulfinil)-pregnano é obtido a partir do derivado de 17 α -etnil-androstano com cloreto de fenilsulfenila na presença de trietilamina, seguido por adição de Michael para fornecer o derivado de 20-metóxi-21-(fenilsulfinil). Faz-se este último reagir com fosfito de trimetila, obtendo-se o derivado de 17 α -hidróxi-20-ceto-pregnano o

17 α -hidróxi-20-ceto-pregnano é obtido por hidrólise ácida.

É conhecido o fato de que 3-(etileno-dióxi)-17 α -
etinil-17 β -hidróxi-estra-5(10),9(11)-dieno da fórmula (IX)
pode ser sintetizado a partir de 3-(etileno-dióxi)-estra-
5 5(10),9(11)-dieno-17-ona da fórmula (X), que é um produto
industrial disponível facilmente em grandes quantidades. A
base da nossa invenção é a descoberta de que o novo 3-
(etileno-dióxi)-21-(fenilsulfinil)-19-norpregna-
5(10),9(11),17(20),20-tetraeno da fórmula (VIII) pode ser
10 sintetizado a partir de 3-(etileno-dióxi)-17 α -etinil-17 β -
hidróxi-estra-5(10),9(11)-dieno da fórmula (IX) com cloreto
de fenilsulfenila na presença de trietilamina e ácido
acético com um bom rendimento e a uma temperatura mais
elevada do que é descrito na patente U.S. No. 4.041.055 (-
15 70°C). O novo 3-(etileno-dióxi)-17 α -hidróxi-20-metóxi-19-
norpregna-5(10),9(11),20-trieno da fórmula (VII) pode ser
obtido do composto da fórmula (VIII) acrescentando-se
metanol seguido por reação com fosfito de trimetila. A nova
3-(etileno-dióxi)-17 α -hidróxi-19-norpregna-5(10),9(11)-
20 dieno-20-ona da fórmula (VI) é sintetizada a partir de
derivado de 20-metóxi por hidrólise com ácido clorídrico. O
3,3,20,20-bis(etileno-dióxi)-17 α -hidróxi-19-norpregna-
5(10),9(11)-dieno conhecido da fórmula (V) é obtido a
partir do composto da fórmula (VI) em uma reação de
25 formação de cetal com etileno glicol na presença de
ortoformiato de trimetila 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 -
30 epóxido da fórmula (IV), em seguida este é transformado em

derivado de 5 α -hidróxi-11-[4-(N,N-dimetilamino)-fenil] da fórmula (III) por reação de Grignard na presença de catalisador de CuCl. Depois da hidrólise ácida, é obtida 17 α -hidróxi-11 β -[4-(N,N-dimetil-amino)-fenil]-pregna-4,9-
5 dieno-3,20-diona da fórmula (II) e esta última é acilada com uma mistura de anidrido acético e ácido perclórico para se obter o composto desejado da fórmula (I), que é transformado na forma isenta de solvato.

O processo de acordo com a presente invenção pode
10 ser conduzido fazendo-se reagir a 3-(etileno-dióxi)-estra-5(10),9(11)-dieno-17-ona da fórmula (X) com acetilida potássica - formada *in situ* a partir de *terc*-butóxido de potássio e acetileno - em tetraidrofurano anidro a uma temperatura entre -5 e +5°C, de preferência entre 0 e -2°C.
15 Faz-se reagir o 3-(etileno-dióxi)-17 α -etinil-17 β -hidróxi-estra-5(10),9(11)-dieno obtido da fórmula (IX) em solução de diclorometano com uma solução de 1,3 equivalente de cloreto de sulfenila em clorofórmio a uma temperatura entre -10 e +5°C, de preferência entre 0 e -5°C, na presença de
20 1,3 equivalente de trietilamina e 1,2 equivalente de ácido acético. Faz-se reagir o 3-(etileno-dióxi)-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
25 equivalente de fosfato de trimetila a uma temperatura entre 50 e 60°C, de preferência entre 62 e 64°C. O 3-(etileno-dióxi)-17 α -hidróxi-20-metóxi-19-norpregna-5(10),9(11),20-trieno da fórmula (VII) obtido é hidrolisado com 0,08 equivalente de cloreto de hidrogênio em metanol a uma
30 temperatura entre 20 e 25°C. Faz-se reagir o 3-(etileno-

dióxi)-17 α -hidróxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno-20-ona da fórmula (VI) obtido com 10 equivalentes de etileno glicol e 6 equivalentes de ortoformiato de trimetila em diclorometano na presença de ácido p-toluenossulfônico a 5 uma temperatura entre 20 e 25°C. Faz-se reagir o 3,3,20,20-bis(etileno-dióxi)-17 α -hidróxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno da fórmula (V) obtido com 5 equivalentes de solução de peróxido de hidrogênio a 50% em uma mistura de piridina e diclorometano na presença de 0,25 equivalente de 10 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-dióxi)-17 α -hidróxi-5,10-epóxi-19-norpregn-9(11)-eno da fórmula (IV) obtido, contendo uma mistura a 15 55:45 de 5 α ,10 α - e 5 β ,10 β -epóxidos, na seguinte etapa sem purificação e separação dos isômeros. 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 tetraidrofurano na presença de catalisador de CuCl a uma 20 temperatura entre 15 e 20°C. Faz-se reagir o 3,3,20,20-bis(etileno-dióxi) - 5 α ,17 α - diidróxi - 11 β - [4-(N,N-dimetilamino) -fenil]-19-norpregn-9(11)-eno da fórmula (III) obtido com 2,5 equivalentes de sulfato ácido de potássio em água a uma temperatura entre 0 e 5°C, 25 extraíndo-se então a mistura de reação com diclorometano. A solução de 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-17 α -hidróxi-19-norpregn-4,9-dieno-3,20-diona da fórmula (II) obtido em diclorometano é diretamente usada na etapa final da síntese, na acilação do grupo 17-hidróxi. Faz-se reagir a 30 solução do composto da fórmula (II) obtido com 10

equivalentes de anidrido acético na presença de 1,5 equivalente 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 -acetóxi-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 liberado do composto contendo solvato da fórmula (I) obtido em uma mistura de etanol e água a 1:1.

10 As vantagens da presente invenção são as seguintes:

1) Ela pode ser conduzida em escala industrial usando-se material de partida disponível no comércio.

2) Ela consiste em um processo de nove etapas, mas é necessário somente o isolamento de 7 intermediários.

15 3) Um novo processo é aplicado na série de noresteróides suando-se cloreto de fenilsulfenila na síntese da cadeia lateral. Do ponto de vista da aplicabilidade industrial a vantagem disto é que a reação é conduzida por meio dos novos intermediários das fórmulas
20 (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 se separar a mistura isomérica de 5 α ,10 α - e 5 β ,10 β -epóxidos do composto da fórmula (IV),
25 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 em um solvente, uma mistura de etanol e água a 1:1 a 70°C, que é menos perigoso 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).

5 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).

10 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 limitantes.

15 Exemplo 1

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

Sob uma atmosfera de nitrogênio, dissolveu-se *terc*-butóxido de potássio (60 g) em tetraidrofurano anidro (1500 mL) e borbulhou-se acetileno para dentro da solução a 20°C durante 30 minutos, sendo então a solução resfriada 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 reação foi agitada durante 1 hora e borbulhou-se nitrogênio dentro da mistura para se remover o excesso de acetileno. Acrescentou-se uma solução saturada de cloreto de amônio (750 mL) e a mistura de reação foi agitada durante 10 minutos. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi

20
25
30

extraída com tetraidrofurano (300 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de amônio (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 secado a 40°C, obtendo-se 122,8 g (95%) do composto título. A pureza do produto foi de no mínimo 95% (de acordo com HPLC).

Exemplo 2

10 3-(Etileno-dióxi)-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 sulfenila (67,9 g, 0,47 mol) em clorofórmio (170 mL), mantendo-se a temperatura entre 0 e -5°C. A mistura de reação 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, secada sobre sulfato de sódio e concentrada até um volume de 185 mL. Acrescentou-se éter diisopropílico (120 mL) ao resíduo e resfriou-se a mistura até 5°C. Os cristais precipitados foram filtrados fora e secados abaixo de 60°C, obtendo-se 144 g (88%) do composto título. A pureza do produto foi de no mínimo 95% (de acordo com HPLC).

Ponto de fusão: 176-180°C.

Exemplo 3

30 3-(Etileno-dióxi)-17 α -hidróxi-20-metóxi-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 reação foi agitada a 62-64°C durante 3 horas, sendo então acrescentado 5 fosfito de trimetila (42 mL, 0,35 mol) e continuou-se com a agitação a 62-64°C durante 2 horas. A mistura de reação foi resfriada até 20°C e vertida em uma solução de cloreto de sódio (288 g) em água (14 L). O produto precipitado cristalino foi filtrado fora, lavado com água e secado a 10 40°C, obtendo-se 80,2 g (67%) do composto título. A pureza do produto foi de no mínimo 95% (de acordo com HPLC).

Ponto de fusão: 128-132°C.

Exemplo 4

3-(Etileno-dióxi)-17 α -hidróxi-19-norpregna-
15 5(10),9(11)-dieno-20-ona (VI)

Uma suspensão do composto da fórmula (VII) (80 g, 0,27 mol) em uma mistura de ácido clorídrico a 1N (18 mL) e metanol (800 mL) foi agitada a 20-25°C durante 40 minutos, acrescentando-se então água a 10°C (800 mL) e a mistura de 20 reação foi agitada durante 30 minutos. O produto cristalino precipitado foi filtrado fora, lavado com água e secado a 60°C, obtendo-se 73 g (95%) do composto título. A pureza do produto foi de 98% (de acordo com HPLC).

Ponto de fusão: 140-140°C.

25 Exemplo 5

3,3,20,20-Bis(etileno-dióxi)-17 α -hidróxi-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 etileno 30 glicol (126 mL, 2,26 mol), ortoformiato de trimetila (132

mL, 1,21 mol) e ácido p-toluenossulfônico (4,85 g). A mistura de reação foi agitada a 20-25°C durante 2 horas, sendo então acrescentada uma solução saturada de carbonato ácido de sódio (380 mL) e continuou-se com a agitação durante 30 minutos. A fase orgânica foi separada, lavada com água (400 mL), secada sobre 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 resfriada até 0-2°C, agitada durante 2 horas, o produto precipitado foi filtrado fora e secado a 50°C, obtendo-se 71,5 g (87%) do composto 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-dióxi)-17 α -hidróxi-5 α ,10 α -epóxi-19-norpregn-9(11)-eno (IV)

Sob um atmosfera de nitrogênio, acrescentou-se a uma solução do composto da fórmula (V) (71 g, 0,176 mol) em diclorometano (360 mL) e piridina (1,8 mL), acrescentou-se hexacloroacetona (6,5 mL, 0,043 mol) e uma solução de peróxido de hidrogênio a 50% (51,5 mL, 0,9 mol) a 0-(-2)°C e a mistura de reação foi agitada a 0-2°C durante 3 horas. Acrescentou-se então diclorometano (1800 mL) e água de 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), secada sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida, obtendo-se 83 g do produto, que consistia em uma mistura a 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-dióxi)-5 α ,17 α -diidróxi-11 β -

5 [4-(N,N-dimetilamino)-fenil-19-norpregn-9(11)-eno (III)]

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

15 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 reação foi agitada a 20-25°C durante 15 minutos, sendo então resfriada até 15°C e a solução do reagente de
20 Grignard foi acrescentada durante um período de 45 minutos. A mistura de reação foi agitada a 20- 25°C durante 2 horas, sendo então vertida em água (1400 mL) contendo cloreto de amônio (170 g). A fase orgânica foi separada, a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 200 mL), as fases
25 orgânicas foram lavadas com água (5 x 500 mL), secadas sobre sulfato de sódio e concentradas. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (200 mL) à temperatura de refluxo, a solução foi resfriada até -5°C e a suspensão cristalina foi mantida a esta temperatura durante 5 horas.
30 O produto precipitado foi filtrado fora e secado a 60°C,

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

Ponto de fusão: 228-232°C.

Exemplo 8

5 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-17 α -hidróxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona

A uma solução de sulfato ácido 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
10 reação 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
15 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 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-17 α -hidróxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona foi usada na etapa seguinte.

20 Exemplo 9

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

Resfriou-se anidrido acético (73 mL, 0,77 mol) até -10°C e acrescentou-se ácido perclórico a 70% (10,8 mL,
25 0,124 mol). A solução deste modo obtida foi resfriada 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 reação foi agitada a esta
30 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), secada sobre 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 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 nitrogênio através da solução deste modo obtida que foi mantida a 70°C durante 14 horas. O produto cristalino isento de solvato se precipitou gradualmente da solução. Os cristais foram filtrados a 70°C e secados a 40°C, obtendo-se 24 g (66%) do composto título. A pureza do produto foi de 99% (de acordo com HPLC).

Ponto de fusão: 184-186°C.

Exemplo 10

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

Dissolveu-se, sob uma atmosfera de nitrogênio, *terc*-butóxido de potássio (22,6 kg) em tetraidrofurano anidro (565 L) e borbulhou-se acetileno para dentro da solução a 20°C durante 30 minutos, sendo então a solução resfriada a 0-(-2)°C e continuou-se com o borbulhamento com 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 reação foi agitada durante 1 hora e borbulhou-se nitrogênio pela mistura para se remover o excesso de acetileno. Acrescentou-se uma solução de cloreto de amônio

(280 L) e a mistura de reação foi agitada durante 20 minutos. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com tetraidrofurano (110 L). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de amônio (55 L), concentradas até um volume de 220 L e vertidas em gelo-água (1500 L). A mistura obtida foi agitada durante 30 minutos, o produto cristalino precipitado foi filtrado e secado a 40°C, obtendo-se 47,4 kg (97,2%) do composto título. A pureza do produto foi de no mínimo 95% (de acordo com HPLC).

Exemplo 11

3-(Etileno-dióxi)-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 sulfenila (22,1 kg, 153 mol) em clorofórmio (55 L) gota a gota, mantendo-se a temperatura entre 0 e -5°C. A mistura de reação 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, secada sobre sulfato de sódio e concentrada até um volume de 28 L. Acrescentou-se éter isopropílico (40 L) ao resíduo e a mistura foi resfriada até 5°C. Os cristais precipitados foram filtrados e secados abaixo de 60°C, obtendo-se 45,8 kg (87,3%) do composto título. A pureza do produto foi de no mínimo 95% (de acordo com HPLC).

Ponto de fusão: 176-180°C.

Exemplo 12

3-(Etileno-dióxi)-17 α -hidróxi-20-metóxi-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 reação foi
5 agitada a 62-64°C durante 3 horas, sendo então acrescentado fosfito de trimetila (5,8 L, 48,6 mol) e continuando-se com a agitação a 62-64°C durante 2 horas. A mistura de reação foi resfriada até 20°C e vertida em uma solução de cloreto de sódio (40 kg) em água (1940 L). O produto cristalino
10 precipitado foi filtrado fora, lavado com água e secado a 40°C, obtendo-se 12,5 kg (75,3%) do composto título. A pureza do produto foi de no mínimo 95% (de acordo com HPLC).

Ponto de fusão: 128-132°C.

15 Exemplo 133-(Etileno-dióxi)-17 α -hidróxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno-20-ona (VI)

Uma suspensão do composto da fórmula (VII) (56 kg, 150 mol) em uma mistura de ácido clorídrico a 1N (12,6 L) e
20 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 reação foi agitada durante 30 minutos. O produto cristalino precipitado foi filtrado, lavado com água e secado a 60°C, obtendo-se 51,1 kg (95%) do composto título. A pureza do
25 produto foi de 98% (de acordo com HPLC).

Ponto de fusão: 140-140°C.

Exemplo 143,3,20,20-Bis(etileno-dióxi)-17 α -hidróxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno (V)

30 A uma solução do composto da fórmula (VI) (49,3 kg,

137 mol) em diclorometano (390 L), acrescentou-se etileno glicol (85 L, 1527 mol), ortoformiato de trimetila (89 L, 818 mol) e ácido p-toluenossulfônico (3,28 kg). A mistura de reação foi agitada a 20-25°C durante 2 horas, sendo
5 então acrescentada uma solução saturada de carbonato ácido de sódio (260 L) e continuou-se com a agitação durante 30 minutos. A fase orgânica foi separada, lavada com água (270 L), secada sobre sulfato de sódio e concentrada até um volume de 118 L. Acrescentou-se metanol (150 L) contendo
10 0,5% piridina e fez-se evaporar para se remover diclorometano. A suspensão cristalina obtida foi resfriada até 0-(-2)°C, agitada durante 2 horas, o produto precipitado foi filtrado e secado a 50°C, obtendo-se 48,33 kg (87%) do composto título. A pureza do produto foi de 98%
15 (de acordo com HPLC).

Ponto de fusão: 172-174°C.

Exemplo 15

3,3,20,20-Bis(etileno-dióxi)-17 α -hidróxi-5 α ,10 α -epóxi-19-norpregn-9(11)-eno (IV)

20 Sob nitrogênio, 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 hidrogênio a 50% (14,5 L, 253 mol) a 0-(-2)°C e a mistura de reação foi agitada a 0-2°C
25 durante 3 horas. Em seguida acrescentou-se diclorometano (500 L) e gelo-água (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), secada sobre sulfato de sódio e concentrada a pressão
30 reduzida, obtendo-se 23,3 kg do produto, que consiste em

uma mistura a 55:45 e 5 α ,10 α - e 5 β ,10 β -epóxidos. A mistura bruta de epóxidos foi usada na etapa seguinte sem outra purificação.

Exemplo 16

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

Uma mistura de lascas de magnésio (6,55 kg, 272 mol) e 1,2-dibromoetano (0,1 L) em tetraidrofurano (13 L) foi agitada a 40-50°C durante 5 minutos, sendo então a
10 mistura de reação resfriada até 15°C e acrescentou-se uma solução de 4-bromo-N,N-dimetilanilina (49,5 kg, 247 mol) em tetraidrofurano (300 L) a uma taxa tal que a temperatura fosse mantida abaixo de 15°C. Em seguida a mistura de
15 reação foi agitada a 16-18°C durante 2 horas para se obter 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 reação foi agitada a 20-25°C durante 15 minutos, sendo
20 então resfriada até 15°C e acrescentou-se a solução do reagente de Grignard durante um período de 45 minutos. A mistura de reação foi agitada a 20-25°C durante 2 horas, vertendo-se então em água (400 L) contendo cloreto de amônio (48 kg). A fase orgânica foi separada, a fase aquosa
25 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 etila (60 L) à temperatura de refluxo, resfriou-se a solução até -5°C e a suspensão
30 cristalina obtida foi mantida a esta temperatura durante 5

horas. O produto precipitado foi filtrado e secado a 60°C, obtendo-se 12,6 kg (47%) do composto título. A pureza do produto foi de no mínimo 95% (de acordo com HPLC).

Ponto de fusão: 228-232°C.

5 Exemplo 17

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

A uma solução de sulfato ácido 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 reação 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 secada sobre sulfato de sódio. Acrescentou-se gel de sílica (2 kg) e agitou-se a solução de diclorometano a 20-25°C durante 30 minutos, filtrando-se em seguida. O filtrado foi concentrado até um volume de 26 L e a solução assim obtida foi usada na etapa seguinte.

Exemplo 18

20 17 α -Acetóxi-11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (1)

Resfriou-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 resfriada até -30°C e acrescentou-se a solução do composto da fórmula (II) - obtida na etapa anterior - em diclorometano (26 L) à uma taxa tal que a temperatura fosse mantida entre -20 e -30°C, sendo então a mistura de reação 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), secada sobre sulfato de sódio e concentrada a pressão reduzida. O material amarelo xaroposo foi cristalizado a partir de isopropanol (40 L), obtendo-se 5 7 kg do composto 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 nitrogênio através da solução assim obtida que foi mantida a 70°C durante 14 10 horas. O produto cristalino livre do solvato gradualmente se precipitou da solução. Os cristais foram filtrados a 70°C, lavados com água a 70°C e secados a 40°C, resultando em 6,6 kg (64%) do composto título. A pureza do produto foi de 99% (de acordo com HPLC).

15 Ponto de fusão: 184-186°C

REIVINDICAÇÕES

1. Processo industrial para a síntese de 17 α -acetóxi-11 β -[4-(N,N-dimetil-amino)-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona da fórmula (I) isento de solvato por meio da formação de cetal a partir de 3-(etileno-dióxi)-17 α -hidróxi-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-dióxi)-17 α -hidróxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno da fórmula (V) obtido, reação do 3,3,20,20-bis(etileno-dióxi) - 17 α -hidróxi- 5,10- epóxi -19-norpregna-9(11)-eno da fórmula (IV) obtido com o reagente de Grignard obtido a partir de bromo-N,N-dimetil-anilina, desproteção do 3,3,20,20-bis(etileno-dióxi)-5 α ,17 α -diidróxi-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 -hidróxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona da fórmula (II) obtida e finalmente a liberação da forma isenta de solvato do produto desejado, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

20 i) se faz reagir 3-(etileno-dióxi)-estra-5(10),9(11)-dieno-17-ona da fórmula (X) com acetilida potássica formado *in situ* em tetraidrofurano anidro por um método conhecido,

25 ii) se faz o 3-(etileno-dióxi)-17 α -etnil-17 β -hidróxi-estra- 5(10),9(11)-dieno da fórmula (IX) obtido com cloreto de fenil sulfenila em diclorometano na presença de trietilamina e ácido acético,

30 iii) se faz reagir a mistura isomérica obtida de 3-(etileno-dióxi)-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 trimetila,

iv) se faz reagir o 3-(etileno-dióxido)-17 α -hidróxi-20-metóxi-19-norpregna-5(10),9(11),20-trieno da fórmula (VII) obtido com cloreto de hidrogênio em metanol e em seguida

v) se faz reagir a 3-(etileno-dióxido)-17 α -hidróxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno-20-ona da fórmula (VI) obtida com etileno glicol em diclorometano na presença de ortoformiato de trimetila e de ácido p-toluenossulfônico por um método conhecido,

vi) se faz reagir o 3,3,20,20-bis(etileno-dióxido)-17 α -hidróxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno da fórmula (V) obtido com peróxido de hidrogênio em uma mistura de piridina e diclorometano na presença de hexacloroacetona por um método conhecido,

vii) se faz reagir o 3,3,20,20-bis(etileno-dióxido)-17 α -hidróxi-5,10-epóxi-19-norpregn-9(11)-eno da fórmula (IV) obtido, contendo aproximadamente uma mistura a 1:1 de 5 α ,10 α - e 5 β ,10 β -epóxidos, com um reagente de Grignard obtido a partir de 4-bromo-N,N-dimetil-anilina em tetraidrofurano na presença de catalisador de cloreto de cobre(I) sem separação dos isômeros por um método conhecido,

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

ix) acetilação da 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-17 α -hidróxi-19-norpregn-4,9-dieno-3,20-diona da fórmula

(II) obtida com anidrido acético na presença de ácido perclórico por método conhecido, finalmente

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

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO pelo fato de que se usa uma solução de cloreto de fenil sulfenila em clorofórmio na etapa ii).

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO pelo fato de que a reação é conduzida com cloreto de fenil sulfenila a 0-5°C na etapa ii).

4. Processo, de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO pelo fato de que a reação é conduzida com cloreto de fenil sulfenila na presença de 1,2 equivalente de ácido acético na etapa ii).

5. Processo, de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO pelo fato de que a reação é conduzida com metóxido de sódio e fosfito de trimetila a 62-64°C na etapa iii).

6. 3-(Etileno-dióxi)-17 α -hidróxi-20-metóxi-19-norpregna-5(10),9(11),20-trieno, CARACTERIZADO pelo fato de que é da fórmula (VII).

7. 3-(Etileno-dióxi)-21-(fenil-sulfinil)-19-norpregna-5(10),9(11),17(20),20-tetreno, CARACTERIZADO pelo fato de que é da fórmula (VIII).

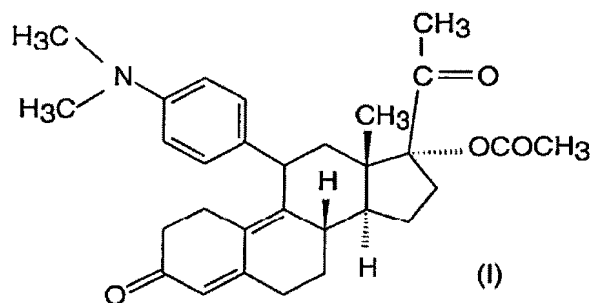


Fig. 1

Fig. 2

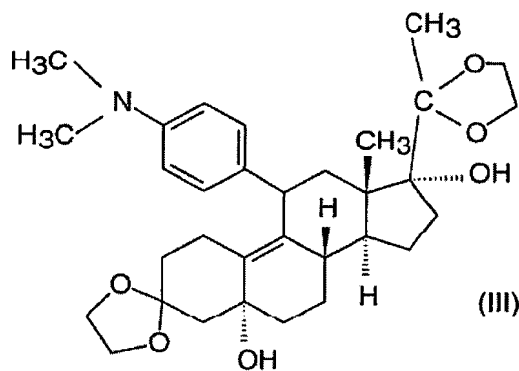
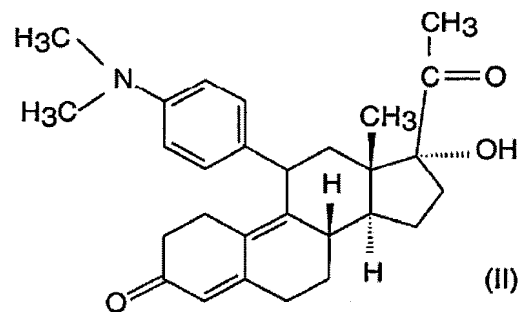


Fig. 3

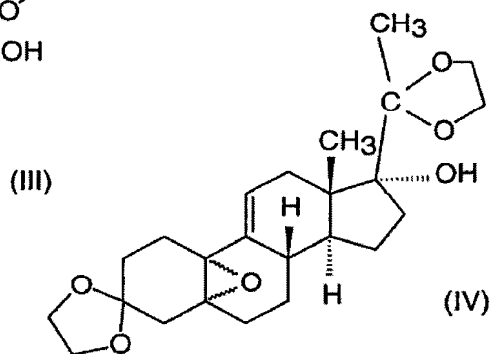


Fig. 4

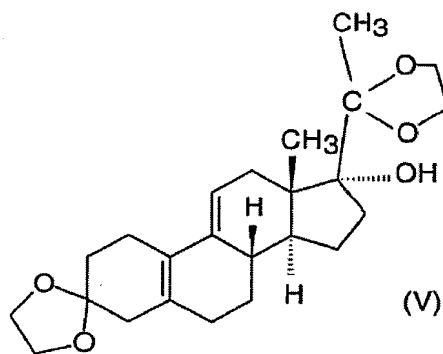


Fig. 5

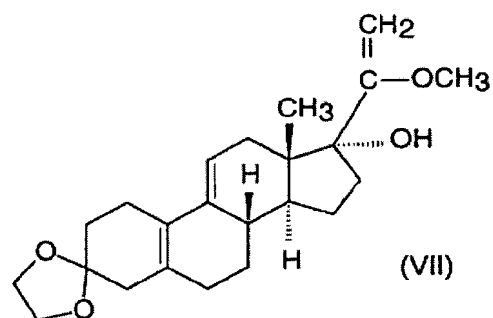
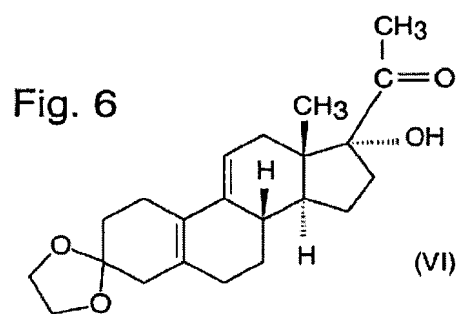


Fig. 7

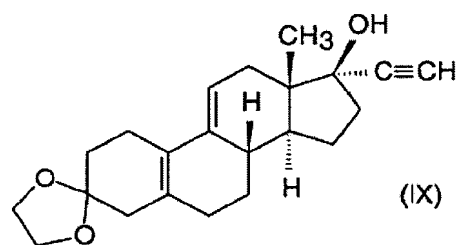


Fig. 9

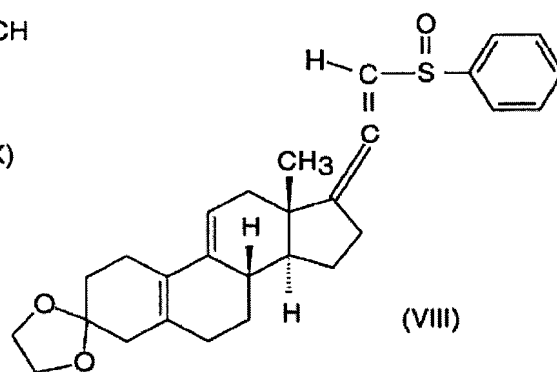


Fig. 8

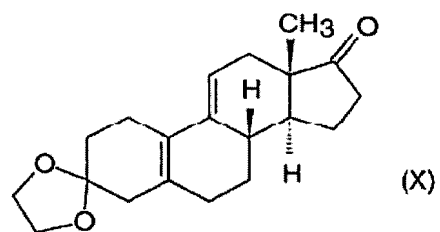


Fig. 10

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

A presente invenção se refere a um processo industrial novo para a síntese de 17 α -acetóxi-11 β -[4-(N,N-dimetil-amino)-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona [CDB0-2914] isento de solvato da fórmula (I) que é um antiprogestógeno e agente antiglicocorticóide forte. A invenção também se refere a composto da fórmula (VII) e (VIII) usados como intermediários no processo. O processo de acordo com a invenção é o seguinte: i) faz-se reagir 3-(etileno-dióxi)-estra-5(10),9(11)-dieno-17-ona da fórmula (X) com acetilida potássica formada in situ em tetraidrofurano anidro por um método conhecido, ii) faz-se reagir o 3-(etileno-dióxi)-17 α -etinil-17 β -hidróxi-estra-5(10),9(11)-dieno obtido da fórmula (IX) com cloreto de fenil sulfenila em diclorometano na presença de trietilamina e ácido acético, iii) faz-se reagir a mistura isomérica de 3-(etileno-dióxi)-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 trimetila, iv) faz-se reagir o 3-(etileno-dióxi)-17 α -hidróxi-20-metóxi-19-norpregna-5(10),9(11),20-trieno obtido da fórmula (VII) com cloreto de hidrogênio em metanol, em seguida v) faz-se reagir o 3-(etileno-dióxi)-17 α -hidróxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno-20-ona da fórmula (VI) obtido com etileno glicol em diclorometano na presença de ortoformiato de trimetila e ácido p-toluenossulfônico por um método conhecido, vi) faz-se reagir o 3,3,20,20-bis(etileno-dióxi)-17 α -hidróxi-19-

norpregna-5(10),9(11)-dieno da fórmula (V) obtido com peróxido de hidrogênio em uma mistura de piridina e diclorometano na presença de hexacloroacetona por um método conhecido, vii) o 3,3,20,20-bis(etileno-dióxi)-17 α -hidróxi-5,10-epóxi-19-norpregn-9(11)-eno da fórmula (IV) obtido, contendo aproximadamente uma mistura a 1:1 de 5 α ,10 α -epóxi e 5 β ,10 β -epóxi, é isolada da solução e faz-se a mesma reagir com um reagente de Grignard obtido a partir de 4-bromo-N,N-dimetil-anilina em tetraidrofurano na presença de catalisador de cloreto de cobre I) sem separação dos isômeros por um método conhecido, viii) faz-se reagir o 3,3,20,20-bis(etileno-dióxi)-5 α ,17 α -diidróxi-11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregn-9(11)-eno da fórmula (III) obtido com sulfato ácido de potássio em água por um método conhecido, ix) o 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-17 α -hidróxi-19-norpregn-4,9-dieno-3,20-diona da fórmula (II) obtido é acetilado com anidrido acético na presença de ácido perclórico por um método conhecido, finalmente x) o composto isento de solvato da fórmula (I) é liberado do solvato obtido contendo o composto da fórmula (I) em uma mistura de etanol e água a 1:1 a 70°C.