



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3083655 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07J 1/00 (2006.01)
C07J 7/00 (2006.01)
C07J 41/00 (2006.01)
C07J 51/00 (2006.01)

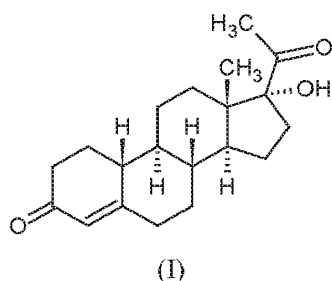
Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.07.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.02.07
(86)	European Application Nr.	14833541.7
(86)	European Filing Date	2014.12.15
(87)	The European Application's Publication Date	2016.10.26
(30)	Priority	2013.12.16, HU, P1300722
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Richter Gedeon Nyrt., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, HU-Ungarn
(72)	Inventor	CSÖRGEI, János, Párnás u. 5/A, H-1213 Budapest, HU-Ungarn HORVÁTH, Anita, Törökvári út 120., H-8800 Nagykanizsa, HU-Ungarn SÁNTA, Csaba, Szentmihályi út 25-27., H-1144 Budapest, HU-Ungarn MAHÓ, Sándor, Rím u. 20., H-1183 Budapest, HU-Ungarn BÉNI, Zoltán, Bercsényi utca 20., H-2234 Maglód, HU-Ungarn HORVÁTH, János, Ecseri út 6., H-1098 Budapest, HU-Ungarn
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Víka, 0125 OSLO, Norge
(54)	Title	A PROCESS FOR THE PRODUCTION OF 19-NORPREGN-4-EN-3,20-DIONE-17.ALPHA-OL (GESTONORONE) AND INTERMEDIATES THEREFOR.
(56)	References Cited:	DD-A5- 289 540, US-A- 3 423 435, E. V. POPOVA ET AL: "Synthesis of pregnane derivatives", CHEMISTRY OF NATURAL COMPOUNDS, vol. 20, no. 3, 1 January 1984 (1984-01-01), pages 302-304, XP055157966, ISSN: 0009-3130, DOI: 10.1007/BF00575752, EMILIE CLAUDEL ET AL: "An Efficient Hemisynthesis of 20- and 21-[13C]-Labeled Cortisol: A Model for the Study of Skin Sensitization to Corticosteroids", SYNTHESIS, no. 20, 3 September 2009 (2009-09-03), pages 3391-3398, XP055157974, ISSN: 0039-7881, DOI: 10.1055/s-0029-1216986, CÉCILE ARBEZ-GINDRE ET AL: "Methyl exchange on silicon during the addition of methylmagnesium iodide to a cyanohydrin O-silyl ether", CHEMICAL COMMUNICATIONS, no. 5, 1 January 1999 (1999-01-01), pages 431-432, XP55175439, ISSN: 1359-7345, DOI: 10.1039/a809782h, RUI-REN TANG: "Stereoselective asymmetric synthesis and characterization of 17a-acetoxy- 19-nor-progesterone", J. CENT. SOUTH UNIV. TECHNOL. SEP, vol. 11, no. 3, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 300-303, XP55175119, cited in the application

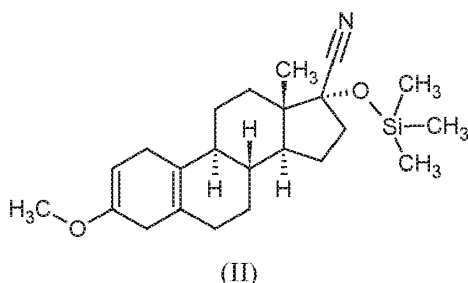
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for syntese av **(17a)-17-acetyl-17-hydroksy-estr-4-en-3on** med formel (I)



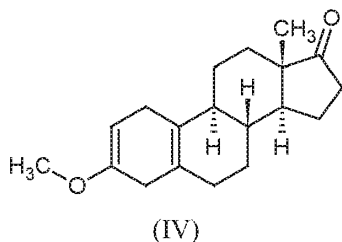
karakterisert ved å reagere forbindelsen med formel (II)



med 1,5–10 molekvivalenter av metyllitium i nærvær av substituert 1,2-diamin-
etan i et løsemiddel av typen eter eller formaldehyd-diacetal eller en blanding
derav ved en temperatur mellom -78 og -10 °C, deretter å reagere det
beskyttede iminderivatet oppnådd som mellomprodukt med mineralsyrer eller
sterke organiske syrer ved en temperatur mellom 0 °C og kokepunktet til det
anvendte organiske løsemiddelet.

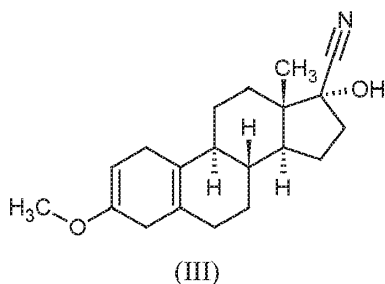
2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, **karakterisert ved** å syntetisere forbindelsen
med formel (II) på følgende måte:

i) å reagere forbindelsen med formel (IV)



med 1,5–10 molekvivalenter av alkalicyanid i et løsemiddel av typen kortkjedet
alifatisk alkohol i nærvær av en mild organisk syre, deretter

ii) å reagere den oppnådde forbindelsen med formel (III)



med 2–10 molekvivalenter av trimetylklorasilan i nærvær av imidazol i et løsemiddel av etertype ved en temperatur mellom 0 og +40 °C.

5

3. Fremgangsmåten ifølge krav 2, **karakterisert ved** å utføre reaksjonen i trinn i) i etanol.

10

4. Fremgangsmåten ifølge krav 2, **karakterisert ved** å bruke kaliumcyanid eller natriumcyanid som reagens i trinn i).

5. Fremgangsmåten ifølge krav 2, **karakterisert ved** fortrinnsvis å bruke 2–4 mol overskudd av cyanidreagens i trinn i).

15

6. Fremgangsmåten ifølge krav 2, **karakterisert ved** fortrinnsvis å bruke eddiksyre som mild organisk syre i trinn i).

7. Fremgangsmåten ifølge krav 2, **karakterisert ved** fortrinnsvis å bruke 1,5–3 mol overskudd av eddiksyre i trinn i).

20

8. Fremgangsmåten ifølge krav 2, **karakterisert ved** å utføre reaksjonen i trinn ii) fortrinnsvis ved en temperatur mellom 0 og +10 °C.

9. Fremgangsmåten ifølge krav 2, **karakterisert ved** å utføre reaksjonen i trinn ii) i metyl-tert-butyleter eller tetrahydrofuran.

25

10. Fremgangsmåten ifølge krav 2, **karakterisert ved** fortrinnsvis å bruke 2,5–4 mol overskudd av reagens i trinn ii).

30

11. Fremgangsmåten ifølge krav 1, **karakterisert ved** å bruke 2,5–5 mol overskudd av metyllitium.

12. Fremgangsmåten ifølge krav 1, **karakterisert ved** å bruke N,N,N',N'-tetrametyletylendiamin som substituert 1,2-diamin-etan.

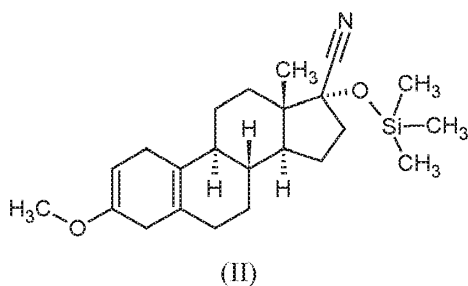
5 **13.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, **karakterisert ved** å utføre reaksjonen ved en temperatur mellom -40 og -20 °C.

10 **14.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, **karakterisert ved** å bruke saltsyre i omdanningen av det beskyttede iminet oppnådd som mellomprodukt til forbindelsen med formel (I).

15 **15.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, **karakterisert ved** å utføre omdanningen av det beskyttede iminet oppnådd som mellomprodukt til forbindelsen med formel (I) i en blanding av vann og tert-butylmetyleter, eller dietoksymetan som løsemiddel.

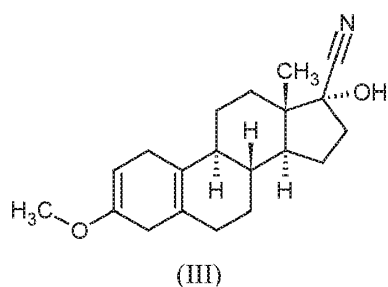
16. Fremgangsmåten ifølge krav 1, **karakterisert ved** å utføre hydrolysen og den sure omleiringen ved en temperatur mellom +5 og +40 °C.

20 **17. (17a)-3-metoksy-17-[(trimetylsilyl)-oksy]-estr-2,5(10)-dien-17-karbonitril** med formel (II)



25 **18.** Fremgangsmåte for syntese av **(17a)-3-metoksy-17-[(trimetylsilyl)-oksy]-estr-2,5(10)-dien-17-karbonitril** med formel (II), **karakterisert ved** å reagere forbindelsen med formel (III)

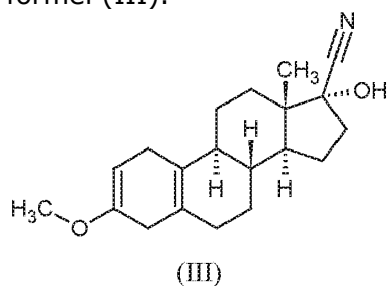
4



med 2–10 molekvivalenter av trimetylklorasilan i nærvær av imidazol i et løsemiddel av etertype ved en temperatur mellom 0 og +40 °C.

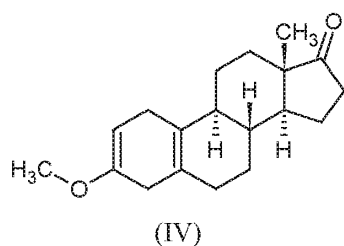
5

19. (17α)-17-hydroksy-3-metoksyestra-2,5(10)-dien-17-karbonitril med formel (III).



10

20. Fremgangsmåte for syntese av **(17α)-17-hydroksy-3-metoksyestra-2,5(10)-dien-17-karbonitril** med formel (III), **karakterisert ved** å reagere forbindelsen med formel (IV)



15

med 1,5–10 molekvivalenter av alkalicyanid i et løsemiddel av typen kortkjedet alifatisk alkohol i nærvær av en mild organisk syre.

20