

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 679**

51 Int. Cl.:

C07J 31/00 (2006.01)

C07J 1/00 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 5/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2008 E 08786343 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 2183267**

54 Título: **Proceso para preparar 7-alfa-[9-(4,4,5,5,5-pentafluorotiopentil)nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17-beta-diol**

30 Prioridad:

23.07.2007 IT MI20071479

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.11.2014

73 Titular/es:

**INDUSTRIALE CHIMICA S.R.L. (100.0%)
VIA ABBONDIO SANGIORGIO 12
20145 MILAN, IT**

72 Inventor/es:

**PIROVANO, SILVIO;
MENNA, LORENZO y
LENNA, ROBERTO**

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

ES 2 523 679 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para preparar 7-alfa-[9-(4,4,5,5,5-pentafluorotiopentil)nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol

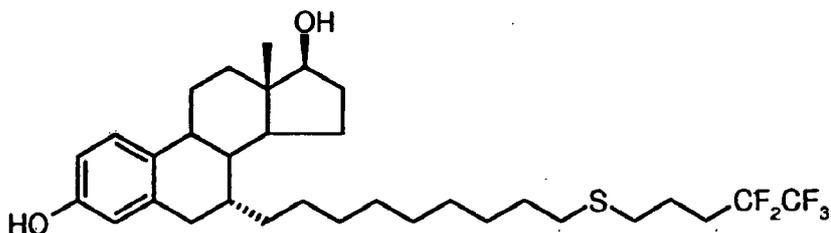
5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere al campo de procesos para la síntesis de esteroides y, en particular, a un proceso para preparar 7α-[9-(4,4,5,5,5-pentafluorotiopentil)nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol, un precursor de esteroides con actividad hormonal, y de Fulvestrant en particular.

10

Estado de la técnica

[0002] El esteroide de la fórmula indicada a continuación, cuyo nombre químico es 7α-[9-(4,4,5,5,5-pentafluorotiopentil)nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol



15

es un producto conocido en la bibliografía, y se describe con su síntesis relativa en las patentes EP 0138504 B1 y DE 4218743 A1 y en la solicitud de patente WO 2005/077968.

20

[0003] Los productos de partida para preparar 7α-[9-(4,4,5,5,5-pentafluorotiopentil)nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol son, respectivamente, 17β-acetiloxiestra-4,6-dien-3-ona para el documento EP 0138504 y 17β-acetiloxi-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-6-ona para el documento DE 4218743.

25

[0004] El punto crítico en ambas rutas de síntesis es la introducción de un sustituyente alquilo adecuado en la posición 7 que, cuando se transforme adicionalmente, dará lugar a la cadena en el producto de esta invención.

[0005] En el documento DE 4218743, la 17β-acetiloxi-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-6-ona debe transformarse en el 17β-acetiloxi-3-metoxi-6-(fenilsulfonyl)estra-1,3,5(10),6-tetraeno correspondiente antes de alquilarse con 9-(t-butildimetilsililoxi)non-1-ina con un rendimiento de alquilación del 43% después de la cromatografía en columna.

30

[0006] No se proporciona ninguna información sobre la relación α/β de la mezcla obtenida.

35

[0007] En el documento EP 0138504, la alquilación tiene lugar mediante la adición en la posición 7 de un reactivo de Grignard, obtenido a partir de bromuro de 9-t-butildimetilsililoxi-nonilo. En este caso, se proporciona información sobre la relación α/β de la mezcla obtenida gracias al documento WO 02/32922 A1, en el que, en la descripción general, la síntesis descrita en el documento US 4.659.516, correspondiente al documento EP 0138504, confirma una relación α/β de 1,9:1.

40

[0008] Se ha de apreciar que en la misma solicitud de patente, WO 02/32922, la obtención de un producto de alquilación en el que la relación α/β es igual a 2,5:1, se indica como una mejora.

[0009] De acuerdo con lo indicado en el documento WO 02/32922, la síntesis puede proceder en cuanto a Fulvestrant en bruto trabajando con la mezcla α/β, para eliminar entonces el producto 7β no deseado por cristalización simple.

45

[0010] Incluso si se acepta esta conclusión como correcta, el hecho es que un porcentaje de aproximadamente el 30% del producto final, el isómero β, es un producto perdido y no puede recuperarse de ningún modo.

50

[0011] Por lo tanto, es evidente la ventaja de que puede obtenerse a partir de un proceso que minimiza la formación del isómero β no deseado.

55

[0012] En la solicitud de patente internacional WO 2005/077968, el producto de partida usado es 3,17β-dihidroxiestra-1,3,5(10)-trieno, que está protegido en las posiciones 3 y 17 como tetrahidropiraniol éter antes de hidroxilarse en la posición 6 para dar 6-hidroxi-3,17β-di(tetrahidropiranioloxi)estra-1,3,5(10)-trieno, mediante una reacción conocida en la bibliografía y descrita en Synthesis, diciembre de 1995, páginas 1493-1495. Dicha reacción, además de ser considerablemente compleja, requiere una oxidación posterior que transforme el hidroxilo en la posición 6 en un grupo carbonilo. A este respecto, la función del grupo carbonilo en la posición 6 es la de dirigir la

alquilación en la posición adyacente 7 de una forma estereoespecífica, es decir α .

[0013] El reactivo usado en Synthesis, diciembre de 1995, páginas 1493-1495, es una solución acuosa de hipoclorito sódico que proporciona un rendimiento del 73%, mientras que el reactivo usado en el documento WO 2005/077968 es clorocromato de piridinio, que proporciona un rendimiento del 51%.

[0014] El clorocromato de piridinio es un derivado de cromo VI, un compuesto notablemente cancerígeno cuya aplicabilidad industrial parece ser problemática desde el punto de vista ecológico y normativo.

[0015] El rendimiento de reacción de 3,17 β -di(tetrahidropiraniloxi)estra-1,3,5(10)-trieno con respecto a 3,17 β -di(tetrahidropiraniloxi)-6-cetoestra-1,3,5(10)-trieno es del 43% de acuerdo con el proceso descrito en el documento WO 2005/077968, y del 64% de acuerdo con el proceso descrito en Synthesis, diciembre de 1995, páginas 1493-1495. No se proporciona ninguna información en Synthesis acerca de la alquilación posterior en la posición 7 ni sobre la descarbonilación en la posición 6.

[0016] El documento WO 2005/077968 describe la obtención de 7 α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluorotiopentil)nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol por medio de dos reacciones adicionales, con un rendimiento total del 34%.

[0017] La solicitud de patente internacional WO 2006/015081 reivindica como inventivo un proceso para obtener intermedios útiles para la síntesis de Fulvestrant con una relación del epímero 7- α con respecto a β de tal forma que 7 α :7 β = 12,1:1. Esto es una mejora sobre lo descrito en el documento WO 02/32922, pero sigue existiendo el problema del isómero β , un producto perdido no recuperable que se va a eliminar, y la necesidad de aromatizar el sustrato después de la primera alquilación (etapa f, del intermedio 9341 al intermedio 9342).

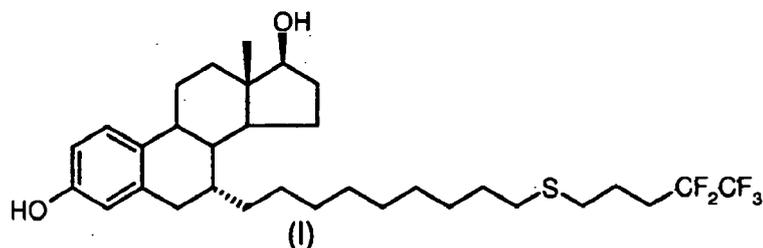
[0018] Todavía se percibe la necesidad de proporcionar un nuevo proceso para obtener 7 α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluorotiopentil)nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol de alta pureza que minimice las desventajas destacadas en las síntesis de la técnica conocida.

Resumen de la invención

[0019] Ahora, el solicitante ha establecido un nuevo proceso que permite la preparación del producto a escala industrial 7 α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluorotiopentil)nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol a una alta pureza y con una alquilación altamente estereoselectiva en la posición 7 α , superando así las desventajas de la técnica conocida, por ejemplo, minimizando el recurrir a purificaciones cromatográficas, eliminando el uso de compuestos de cromo VI, y usando como el producto de partida un esteroide ya aromático en el primer anillo.

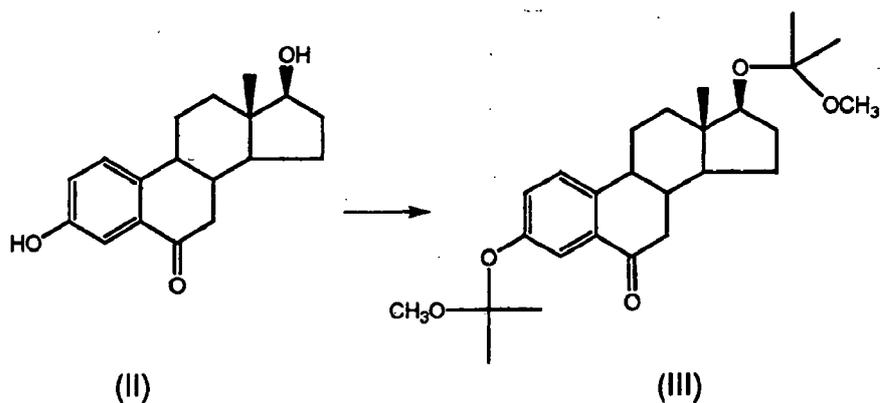
[0020] En particular, la calidad del intermedio 7 α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluorotiopentil)nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol que puede obtenerse con el nuevo proceso de la invención, es tal que permita obtener Fulvestrant de calidad farmacéutica.

[0021] Por lo tanto, un aspecto de la invención es un proceso para preparar 7 α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluorotiopentil)nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol de fórmula (I)

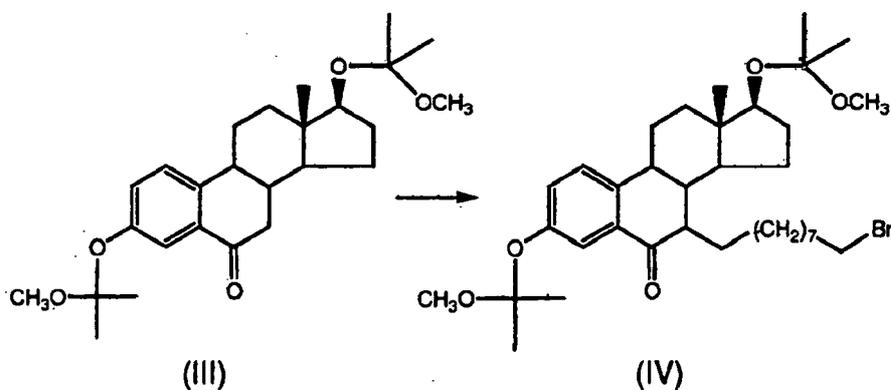


que comprende las siguientes etapas:

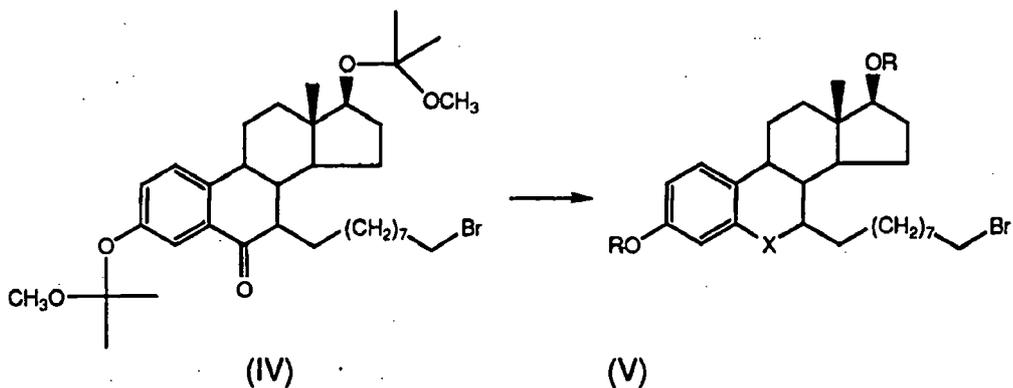
- a) protección de los grupos hidroxilo de 3,17 β -dihidroxi-estra-1,3,5(10)tetraen-6-ona de fórmula (II) con 2-metoxipropeno, para obtener el derivado protegido de fórmula (III):



b) alquilación estereoespecífica en la posición 7 α del compuesto de fórmula (III) con 1,9-dibromononano, en un disolvente adecuado en presencia de una base, para obtener el derivado alquilado de fórmula (IV):

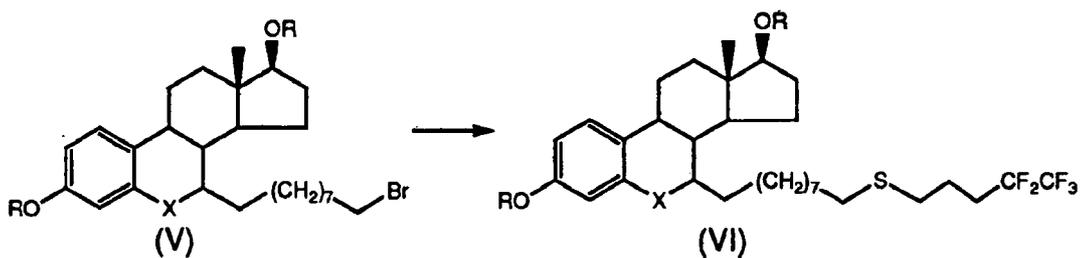


5 c) descarbonilación en la posición 6 o desprotección de los grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 17 del derivado de fórmula (IV), para obtener el compuesto de fórmula (V):



en la que R es 2-metoxipropilo y X es CH₂ si la descarbonilación se realiza en la posición 6, o R es H y X es C=O si se realiza la hidrólisis de los grupos hidroxilo;

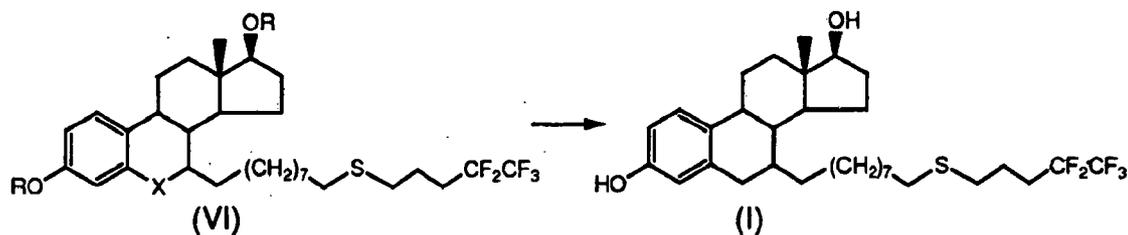
10 d) reacción del compuesto de fórmula (V) con las sales de S-alkilisotiouonio adecuadas para obtener el compuesto de fórmula (VI)



en la que R y X son como se han mencionado anteriormente;

e) desprotección de los grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 17 o descarbonilación en la posición 6 del

compuesto de fórmula (VI) para obtener el producto deseado de fórmula (I)



donde R y X son como se han mencionado anteriormente.

- 5 **[0022]** Los intermedios en el proceso que se ha mencionado anteriormente, que tienen las fórmulas generales (IV), (V) y (VI), constituyen un aspecto adicional de la invención.

Breve descripción de la figura

- 10 **[0023]** Las características y ventajas del presente proceso se ilustrarán en detalle en la siguiente descripción y en la figura 1, en la que se muestra el perfil cromatográfico por HPLC del producto del Ejemplo 6.

Descripción detallada de la invención

- 15 **[0024]** El producto de partida que se ha dado anteriormente 3,17 β -dihidroxi-estra-1,3,5(10)tetraen-6-ona de fórmula (II), puede obtenerse, por ejemplo, mediante la oxidación de 19-nortestosterona, un esteroide disponible en el mercado, que cuando se trata como se describe en Steroids 66 (2001) 117-126 con un flujo de oxígeno puro a 120 °C en dimetilformamida en presencia de acetato potásico anhidro, produce el producto de fórmula (II). Dicha reacción en 19-nortestosterona se realiza preferiblemente en dimetilformamida pura aunque puede usarse un disolvente elegido entre dimetilsulfóxido, sulfolano, N-metilpirrolidina, dimetilformamida y mezclas de los mismos como disolvente.

- 20 **[0025]** De la misma manera, la temperatura de reacción, que es preferiblemente mayor de 100 °C, puede estar entre 50 °C y el punto de ebullición del disolvente de reacción o la mezcla de disolvente.

- 25 **[0026]** La reacción también se realiza en presencia de una base, seleccionada, por ejemplo, entre sales de metales alcalinos con ácidos débiles o alcoholes, preferiblemente acetato potásico anhidro; y en presencia de oxígeno, introducida en el entorno de la reacción como un flujo de aire o, preferiblemente, como un gas puro desde un cilindro a una presión entre 1 y 25 bar.

- 30 **[0027]** En el proceso de la invención, el producto de partida de fórmula (II) se somete a protección en el grupo hidroxilo en las posiciones 3 y 17, con 2-metoxipropeno, por ejemplo, de acuerdo con el proceso conocido en la técnica y descrito en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" 4^a Ed., Wiley, página 77. La producción con 2-metoxipropeno de acuerdo con la invención tiene las ventajas de un rendimiento cuantitativo, un bajo coste del reactivo protector y sencillez para obtener este último; por lo tanto, es una mejora con respecto al indicado, por ejemplo, en Steroids 66 (2001) 117-126, donde la protección se realiza con cloruro de t-butildimetilsililo.

- 35 **[0028]** La presente reacción de protección se realiza preferiblemente con 2-metoxipropeno en presencia de POCl₃ como el catalizador, mientras que el disolvente de reacción es preferiblemente un disolvente desprovisto de grupos hidroxilo, escogido, por ejemplo, entre el grupo que consiste en tolueno, xileno, cloruro de metileno, éter etílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, 3-metil tetrahidrofurano, y mezclas de los mismos, siendo preferiblemente cloruro de metileno. Por ejemplo, la temperatura de reacción está comprendida entre 0 °C y 40 °C, preferiblemente entre 20 °C y 40 °C.

- 40 **[0029]** La alquilación en la etapa b) del presente proceso tiene lugar de una manera altamente estereoespecífica en la posición 7 α mediante el tratamiento del producto de fórmula (III) con 1,9-dibromononano como agente de alquilación, en un disolvente adecuado y en presencia de una base. El término "disolvente adecuado" se refiere a cualquier disolvente no alquilable resistente a las condiciones de reacción, es decir un disolvente no prótico, escogido, por ejemplo, entre dimetoxietano, tolueno, éter etílico, tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, 3-metil tetrahidrofurano, y mezclas de los mismos. El disolvente preferido es tolueno.

- 45 **[0030]** La base usada para la alquilación se elige, por ejemplo, entre el grupo que consiste en t-amilato potásico, t-amilato sódico, t-butilato potásico, t-butilato sódico, metilato potásico, metilato sódico, diisopropilamina de litio (LDA), amida sódica, hidruro sódico e hidróxido potásico en dimetilsulfóxido, sal hexametildisilazano de litio o potasio. Preferiblemente, la base empleada es t-butilato potásico.

[0031] La reacción de alquilación en la etapa b) se realiza, por ejemplo, a una temperatura de entre 50 °C y el punto de ebullición del disolvente o la mezcla de disolvente usada; preferiblemente, la reacción se realiza en el punto de ebullición del disolvente o la mezcla de disolvente.

5 **[0032]** De acuerdo con una realización particularmente preferida del presente proceso, la etapa b) de la alquilación se realiza en presencia de pequeñas cantidades de yoduro potásico, que facilitan la reacción.

10 **[0033]** El producto alquilado de fórmula (IV) se obtiene con un rendimiento de aproximadamente el 80% y alta pureza. Puede realizarse una purificación opcional del producto alquilado, antes de someterse a la siguiente etapa, mediante una simple purificación por cromatografía sobre gel de sílice.

15 **[0034]** La introducción de una cadena fluorada puede tener lugar de acuerdo con el presente proceso usando sales S-alquilisotiuronio en el producto alquilado de fórmula (IV), que se ha sometido previamente a descarbonilación en la posición 6, o a hidrólisis con desprotección de los grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 17, para obtener el producto de la fórmula (V) que se ha mencionado anteriormente.

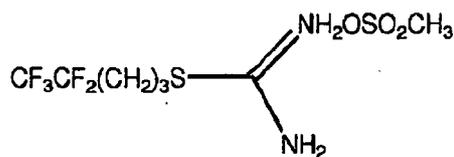
20 **[0035]** Después de la introducción de la cadena fluorada en la etapa e) del presente proceso, el producto de fórmula (VI) se somete a descarbonilación en la posición 6 o a hidrólisis con desprotección de los grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 17, dependiendo del hecho de que en la etapa c) se ha realizado una hidrólisis con desprotección de los grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 17 o una descarbonilación en la posición 6 respectivamente.

25 **[0036]** La reacción de descarbonilación en la posición 6 que puede realizarse en la etapa c) o en la etapa e) del presente proceso, se realiza preferiblemente a una temperatura de entre 0 °C y 40 °C haciendo reaccionar el producto de fórmula (IV) o de fórmula (VI) respectivamente, con trietilsilano en cloruro de metileno en presencia de eterato de trifluoruro de boro.

30 **[0037]** Cuando se realiza la descarbonilación en la etapa c) del presente proceso, al final de reacción con trietilsilano en cloruro de metileno que se ha mencionado anteriormente, el producto puede tratarse de nuevo para remediar incluso una hidrólisis parcial de los grupos protectores, sin tener aislamiento, pero, en su lugar, directamente en una solución anhidra de cloruro de metileno, con POCl₃ y 2-metoxipropeno, antes de someterse a la siguiente etapa d) de introducción de la cadena fluorada.

35 **[0038]** Independientemente, se descubrió de forma sorprendente que la reacción de descarbonilación en la etapa c) tiene lugar incluso en el producto parcial o totalmente desprotegido con buenos resultados similares.

40 **[0039]** Dicha etapa d) se realiza con el uso de sales S-alquilisotiuronio adecuadas, siendo estos productos que pueden prepararse de acuerdo con las instrucciones generales dadas en Vogel "Chimica Organica" 2ª edición. Ambrosiana Publishing House. El reactivo preferido usado en la etapa d) del presente proceso es éster mesilato de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilo del ácido carbamimidotioico, que tiene la siguiente fórmula:



en presencia de hidróxido sódico y agua.

45 **[0040]** Dicha reacción en la etapa d) del presente proceso se realiza a una temperatura comprendida entre 55 °C y 75 °C en un disolvente miscible en agua no alquilable tal como acetonitrilo, en presencia de una base tal como trietilamina.

50 **[0041]** La desprotección de los grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 17 puede realizarse en la etapa c) o en la etapa e) del presente proceso y se realiza preferiblemente a una temperatura comprendida entre 5 °C y 40 °C, tratando el producto de fórmula (IV) o fórmula (VI), respectivamente, con soluciones acuosas de una sal de ácido o un ácido prótico que tienen un pH menor de o igual a 4; la reacción se realiza preferiblemente en un entorno de solución acuosa bifásica de ácido/cloruro de metileno.

55 **[0042]** De acuerdo con una realización particularmente preferida del presente proceso, las reacciones en las etapas a), b) y c) y la reacción de descarbonilación en la etapa e) se realizan en una atmósfera inerte de argón o de nitrógeno. Además, dichas reacciones se realizan preferiblemente en condiciones tales como para minimizar la presencia de agua en el entorno de reacción.

60 **[0043]** Los siguientes ejemplos no limitantes de la presente invención se proporcionan a modo de ilustración.

Ejemplo 1Preparación del compuesto de fórmula (III) - Etapa a)

5 [0044] Se cargan 10 g de 19-nortestosterona (Nandrolona) en un autoclave con 100 ml de dimetilformamida y 5,4 g de acetato potásico anhidro a temperatura ambiente.

[0045] La presión del autoclave se lleva a 8 bar con oxígeno puro y después la temperatura se lleva a 120 °C durante 12 horas.

10 [0046] Al final de la reacción, controlada por TLC con 1/1 de heptano/acetona, la solución de reacción se vierte en 200 ml de agua, se trata con carbono y el producto se extrae con acetato de etilo.

15 [0047] La fase orgánica, lavada con agua y secada sobre sulfato sódico, proporciona, después de la evaporación del disolvente a presión reducida, 4,8 g de producto que se descubre que es la 3,17β-dihidroxi-estra-1,3,5(10)trien-6-ona de fórmula (II) que se ha mencionado anteriormente, de una calidad adecuada para la continuación de la síntesis.

20 [0048] En el producto obtenido de este modo, después de la purificación por cromatografía con fines analíticos (gel de sílice, heptano/acetato de etilo), se realizaron los análisis de ¹H RMN y espectroscopía de masas y se obtuvieron los siguientes resultados:

Masa por impacto de electrones: [M⁺] = 286

25 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0,80 (s, 3H, 13-CH₃); 3,76 (t J = 8 Hz, 1 H, 17- H); 7,04 (dd J = 8 Hz, J = 3 Hz, 2-H); 7,30 (d J = 8 Hz, 2H); 7,50 (d J = 2 Hz, 1 H) protones aromáticos

Se suspenden 30 g del producto obtenido como anteriormente en 300 ml de cloruro de metileno. Se añaden 110 ml de 2-metoxipropeno y 0,05 ml de POCl₃ y la mezcla se calienta a reflujo (T = 35 °C) durante aproximadamente 4 horas.

30 [0049] Al final de la reacción, controlada por TLC con 1/1 de heptano/acetona, se añaden 10 ml de trietilamina y toda la mezcla se descarga en 1 litro de hielo-agua-Na₂CO₃. El producto se extrae con cloruro de metileno.

[0050] La fase orgánica, basificada con piridina y lavada con agua, se evapora a presión reducida.

35 [0051] Después de la filtración de heptano y el secado a presión reducida, se obtienen 34 g del producto del título.

[0052] Tras la purificación por cromatografía con fines analíticos, el producto obtenido de esta manera se sometió a análisis de ¹H RMN y se obtuvo el siguiente resultado:

40 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0,78 (s, 3H, 13-metilo); 1,30 (d, 6H, 17-protección); 1,45 (d, 6H, 3-protección); 3,20 (s, 3H, CH₃O-17-protección); 3,40 (s, 3H, CH₃O-3-protección); 3,70 (t, J = 5 Hz, 1 H, H₁₇); 7,25 (dd, J = 8 Hz, 3 Hz, 1 H, H₂); 7,29 (d J = 8 Hz, 1 H, H₁); 7,72 (d J = 3 Hz, 1 H, H₄)

Ejemplo 2

45 Preparación del compuesto de fórmula (IV) - Etapa b)

[0053] Se disuelven 18 g del producto de fórmula (III) preparado como se ha descrito en el ejemplo 1 en 300 ml de tolueno anhidro a 20/25 °C.

50 [0054] A la solución obtenida se le añaden 5,7 g de terc-butolato potásico y se calienta a 50 °C durante 1 hora.

[0055] La temperatura se devuelve a 10 °C y se añaden 0,7 g de yoduro potásico y 34 ml de 1,9-dibromononano.

55 [0056] La temperatura se devuelve a 100 °C y se mantiene durante aproximadamente tres horas con adiciones de terc-butolato potásico.

[0057] Al final de la reacción, controlada por TLC con 1/1 de heptano/acetona, la mezcla se vierte en agua y el producto se extrae con acetato de etilo.

60 [0058] La fase orgánica, evaporada a presión reducida, proporciona 60 g de un producto semisólido que se purifica por cromatografía (gel de sílice, tolueno/acetona).

65 [0059] Después de la evaporación de las fracciones que contienen el producto de fórmula (IV), se obtienen 12 g de dicho producto.

Ejemplo 3

Preparación del compuesto de fórmula (V), en la que R es 2-metoxipropilo y X es CH₂ - Etapa c) de descarbonilación en la posición 6

[0060] Se suspenden 7,5 g del producto de fórmula (V) preparado como se ha descrito anteriormente en el ejemplo 2, en 250 ml de cloruro de metileno anhidro a 0 °C. Se añaden 58 ml de trietilsilano Et₃SiH y 74 ml de BF₃·Et₂O y se deja en agitación durante aproximadamente 4 horas permitiendo que la temperatura se eleve lentamente a 20/25 °C.

[0061] Al final de la reacción, controlada por TLC con 8/2 de tolueno/acetona, la mezcla se vierte en 1 litro de agua/NaHCO₃ y después se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a presión reducida.

[0062] Después de la filtración de heptano y el secado a presión reducida, se obtienen 7 g del producto del título, de una calidad adecuada para continuar con la síntesis. Tras la purificación por cromatografía con fines analíticos, el producto obtenido de esta manera se sometió a análisis de ¹H RMN y se obtuvo el siguiente resultado:

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0,82 (s, 3H, 13-metilo); 1,36 (s, 6H, 17-protección); 1,50 (s, 6H, 3-protección); 3,25 (s, 3H, MeO-17-protección); 3,42 (m, 2H, -CH₂-Br); 3,44 (s, 3H, MeO-17-protección); 3,75 (t J = 8 Hz, 1 H, H₁₇); 6,80 (d, J = 2 Hz, 1 H, H₄); 6,93 (dd J = 2 y 8 Hz, 1 H, H₂); 7,18 (d J = 8 Hz, 1 H, H₁).

Ejemplo 4

Preparación del compuesto de fórmula (VI), en la que R es 2-metoxipropilo y X es CH₂ - Etapa d)

[0063] Se suspenden 9 g del producto de fórmula (V), en la que R es 2-metoxipropilo y X es CH₂, preparado como se ha descrito anteriormente en el ejemplo 3, en una mezcla de disolvente de 150/1,5 ml de acetonitrilo/trietilamina.

[0064] Después, se añaden 5,8 g de éster de mesilato de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilo del ácido carbamimidotioico preparado como se describe más adelante en el ejemplo 7, se disuelve en 20 ml de agua y 3,5 g de NaOH, de nuevo en forma de una solución acuosa.

[0065] La suspensión se lleva a 70 °C durante aproximadamente 3 horas.

[0066] Al final de la reacción, controlada por TLC con 9/1 de heptano/acetato de etilo, la mezcla se vierte en 100 ml de agua y después se extrae con tolueno/piridina.

[0067] Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, se obtienen 11 g del producto del título, que puede utilizarse directamente para la siguiente reacción después del análisis por TLC.

[0068] Durante la evaporación del disolvente y todas las etapas de tratamiento, se usa piridina para impedir la hidrólisis de los grupos protectores en las posiciones 3 y 17.

Ejemplo 5

Preparación del compuesto de fórmula (I) - Etapa e) de hidrólisis con desprotección de los grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 17.

[0069] El producto de fórmula (VI), en la que R es 2-metoxipropilo y X es CH₂ obtenido como se ha descrito anteriormente en el ejemplo 4, se disuelve en un sistema bifásico de 400/200 ml de cloruro de metileno/agua.

[0070] Se añade 8,5 g de NaHSO₄·H₂O y la mezcla se calienta a reflujo en agitación durante 3 horas.

[0071] Al final de la reacción, controlada por TLC con 8/2 de tolueno/acetona, la reacción se neutraliza con una solución acuosa de NaHCO₃ y el producto se extrae con cloruro de metileno.

[0072] La fase orgánica se evapora a presión reducida.

[0073] El producto obtenido de esta manera, después de la purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando 9/1 de tolueno/acetona como eluyente y secado a presión reducida proporciona 4,8 g del producto del título.

[0074] En una muestra de este producto se realizaron análisis de ¹H RMN y de espectroscopía de masas y se obtuvieron los siguientes resultados.

Masa por impacto de electrones: [M⁺] = 590

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0,80 (s, 3H, 13-CH₃); 0,9-3,0 (Σm, protones alifáticos); 2,52 (t, J = 8 Hz, 2H, -

CH₂SCH₂-) y 2,62 (t, J = 8 Hz, 2H, -CH₂SCH₂-); 3,78 (m, 1 H, H17); 4,82 (s, 1 H, -OH fenol); 6,58 (d, J = 1 Hz, 1 H, H₄); 6,68 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1 H, H₂); 7,20 (d, J = 8 Hz, 1 H, H₁).

Ejemplo 6

5

Preparación de Fulvestrant

[0075] Se disuelven 4,5 g del producto de fórmula (I) obtenido como se ha descrito anteriormente en el ejemplo 5 en 60 ml de cloruro de metileno a 0/5 °C.

10

[0076] Se añaden en porciones 1,3 g de ácido m-cloroperbenzoico durante 2 horas de tiempo de reacción. Al final de la reacción, controlada por TLC con 7/3 de tolueno/acetona, la mezcla se vierte en una solución de 1 litro/15 g/30 g de agua/Na₂SO₃/NaHCO₃ y se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos.

15

[0077] La mezcla se extrae con cloruro de metileno a partir de la cual, después de la evaporación del disolvente, se obtienen 4 g de un sólido de color blanquecino.

[0078] El sólido se cromatografía sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla 7:3 de heptano/acetona y se cristaliza con acetato de etilo al menos dos veces.

20

[0079] Después del secado a presión reducida, se obtienen 2,35 g de Fulvestrant cuyos análisis de ¹H RMN y de espectroscopía de masas dieron resultados de acuerdo a los indicados en la bibliografía y el perfil cromatográfico por HPLC mostrado en la figura 1, en el que las impurezas observadas tienen un área porcentual de menos del 0,030%.

25

Ejemplo 7

Preparación de éster de mesilato de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilo del ácido carbamimidotioico

30

[0080] Se disuelven 20 g de pentafluoropentanol y 21 ml de trietilamina en 400 ml de cloruro de metileno a temperatura ambiente en una atmósfera inerte.

[0081] La mezcla se enfría a 0/5 °C y se añaden 9,7 ml de cloruro de mesilo seguido de agitación en un baño frío durante aproximadamente 2 horas.

35

[0082] Al final de la reacción, controlada por TLC con 7/3 de tolueno/acetato de etilo, se añaden 100 ml de agua y la mezcla se extrae con 200 ml de cloruro de metileno. El disolvente se evapora a presión reducida para obtener 27 g de 4,4,5,5,5-pentafluoropentanol mesilato en forma de un producto oleoso, que se usa tal cual.

40

[0083] Se disuelven 19 g de este producto en 100 ml de isopropanol, se añaden 5,7 g de tiourea y la mezcla se calienta a reflujo durante aproximadamente 10 horas en una atmósfera inerte. El disolvente se retira a presión reducida y se cristalizan 25 g de éster de mesilato de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilo del ácido carbamimidotioico, en primer lugar en tetrahydrofurano (65 ml) lavando el producto cristalizado con éter isopropílico y después en acetonitrilo (70 ml).

45

[0084] Después del secado a presión reducida, se obtienen 17 g del producto del título que muestran el siguiente espectro RMN.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 1,85 (m, 2H, -CH₂-); 2,37 (m, 2H, -CH₂-); 2,40 (s, 3H, -CH₃); 3,22 (t J = 8 Hz, 2H, -CH₂-); 9,15 (s, 4H, protones en el heteroátomo)

50

Ejemplo 8

Preparación del producto de fórmula (I) partiendo del producto de fórmula (IV) - Desde la Etapa c) en la que se realiza la desprotección de los grupos hidroxilo en la posición 3 y 17, a la Etapa e) en la que se realiza la descarbonilación en la posición 6

55

[0085] Se disuelven 26 g del producto de fórmula (IV) preparado como se ha descrito en el ejemplo 2, a temperatura ambiente en 400 ml de cloruro de metileno y 200 ml de agua.

60

[0086] Se añaden 17 g de NaHSO₄·H₂O y la mezcla se agita durante 3 horas a 35 °C.

[0087] Al final de la reacción, controlada por TLC con 8/2 de tolueno/acetona, la mezcla se neutraliza con 15 g de NaHCO₃ y se extrae con cloruro de metileno.

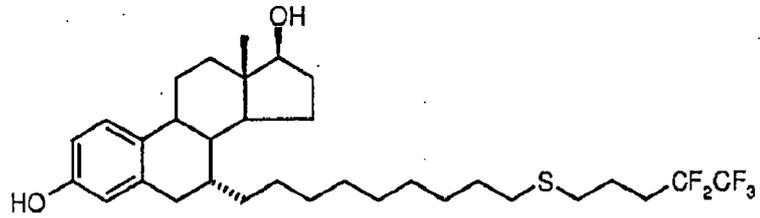
65

[0088] Después del secado con sulfato sódico, el disolvente se retira a presión reducida y el residuo se trata con heptano.

- 5 **[0089]** El producto se retira por filtración y se seca a 40 °C a presión reducida durante 8 horas para obtener 20 g del producto de fórmula (V), en la que X es C=O y R es H, de una calidad adecuada para la continuación de la síntesis. En una muestra de este producto, purificado con fines analíticos, se realizaron análisis por espectroscopía de 1H RMN y se obtuvieron los siguientes resultados.
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0,76 (s, 3H, 13 -CH₃); 3,38 (t, J = 6 Hz, 2H, -CH₂-Br); 3,75 (t, J = 6 Hz, 1 H, H₁₇); 5,5 (señal ancha, 1 H, -OH₁₇); 7,02 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1 H, H₂); 7,27 (d, J = 8 Hz, 1 H, H₁); 7,52 (d, J = 1 Hz, 1 H, H₄).
- 10 **[0090]** El espectro de masas, obtenido por impacto de electrones, mostró [M⁺] = 492 y [M⁺]-cadena 7α = 286.
- [0091]** Este producto se hace reaccionar usando un procedimiento similar al que se ha descrito anteriormente en el ejemplo 4, para obtener 24 g del producto de fórmula (VI), en la que X es C=O y R es H, que se descubre que puede utilizarse directamente para la siguiente reacción después del análisis por TLC.
- 15 **[0092]** En una muestra de este producto, purificado con fines analíticos, se realizaron análisis por espectroscopía de 1H RMN y se obtuvieron los siguientes resultados.
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0,82 (s, 3H, 13 -CH₃); 3,77 (t, J = 8 Hz, 1 H, H₁₇); 7,05 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1 H, H₂); 7,27 (d, J = 8 Hz, 1 H, H₁); 7,55 (d, J = 1 Hz, 1 H, H₄).
- 20 **[0093]** El espectro de masas, obtenido por impacto de electrones, mostró [M⁺] = 604 y [M⁺]-cadena 7α = 286.
- [0094]** Después, este producto se hace reaccionar usando un procedimiento similar al que se ha descrito anteriormente en el ejemplo 3, para obtener 18,1 g del producto de fórmula (I), que puede purificarse como se ha descrito en los ejemplos anteriores.
- 25

REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar 7 α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol de fórmula (I)

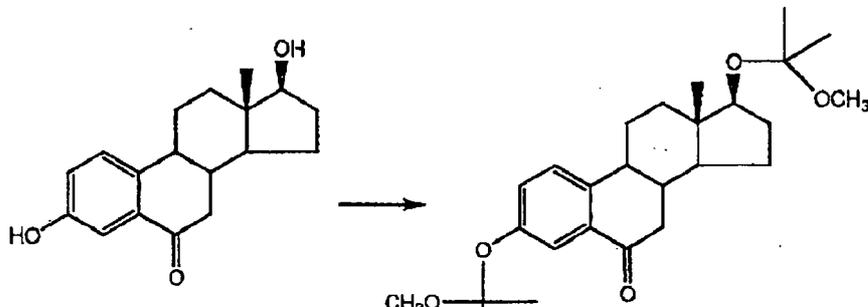


(I)

5

que comprende las siguientes etapas:

a) protección de los grupos hidroxilo de 3,17 β -dihidroxi-estra-1,3,5(10)tetraen-6-ona de fórmula (II) con 2-metoxipropeno, para obtener el derivado protegido de fórmula (III):

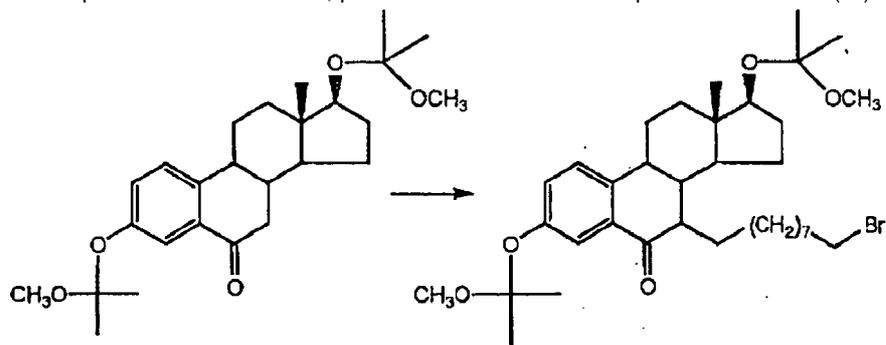


(II)

(III)

10

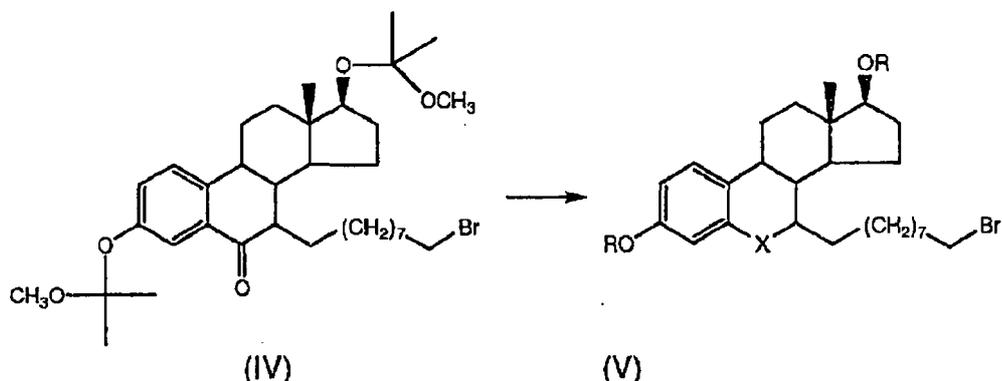
b) alquilación estereoespecífica en la posición 7 α del compuesto de fórmula (III) con 1,9-dibromononano, en un disolvente adecuado en presencia de una base, para obtener el derivado alquilado de fórmula (IV):



(III)

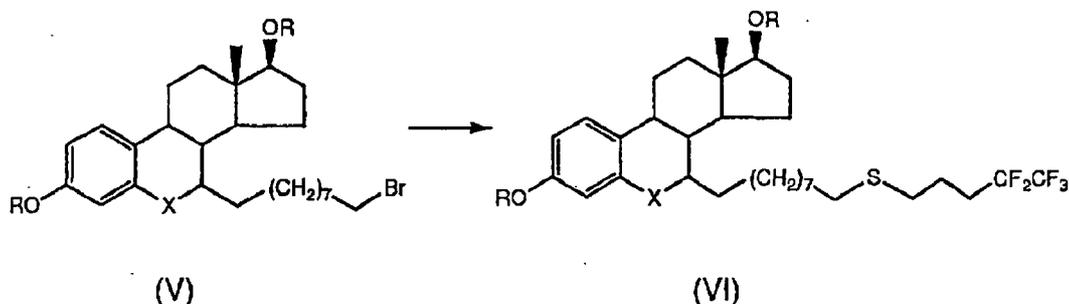
(IV)

c) descarbonilación en la posición 6 o desprotección de los grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 17 del derivado de fórmula (IV), para obtener el compuesto de fórmula (V):



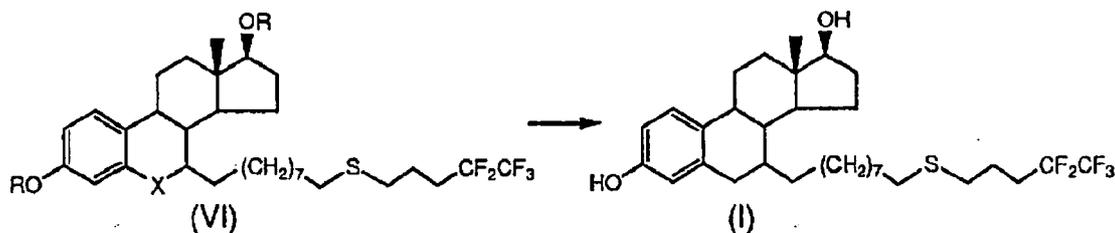
5 en la que R es 2-metoxipropilo y X es CH₂ si la descarbonilación se realiza en la posición 6, de lo contrario R es H y X es C=O si se realiza la hidrólisis de los grupos hidroxilo;

d) reacción del compuesto de fórmula (V) con las sales de S-alquilisotiuronio adecuadas para obtener el compuesto de fórmula (VI)



10 en la que R y X son como se han mencionado anteriormente;

e) desprotección de los grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 17 o descarbonilación en la posición 6 del compuesto de fórmula (VI) para obtener el producto deseado de fórmula (I)



en la que R y X son como se han mencionado anteriormente.

15 **2.** Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción de protección en la etapa a) se realiza con 2-metoxipropeno en presencia de POCl₃ como catalizador, en un disolvente desprovisto de grupos hidroxilo, a una temperatura comprendida entre 0 °C y 40 °C.

20 **3.** Proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho disolvente se elige entre el grupo que consiste en tolueno, xileno, cloruro de metileno, éter etílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, 3-metil tetrahidrofurano, y mezclas de los mismos.

25 **4.** Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en la etapa b) de alquilación dicho disolvente es un disolvente elegido entre dimetoxietano, tolueno, éter etílico, tetrahidrofurano y mezclas de los mismos.

30 **5.** Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en la etapa b) de alquilación dicha base se elige entre el grupo que consiste en t-amilato potásico, t-amilato sódico, t-butilato potásico, t-butilato sódico, metilato potásico, metilato sódico, diisopropilamida de litio (LDA), amida sódica, hidruro sódico e hidróxido potásico en dimetilsulfóxido y sal hexametildisilazano de litio o potasio.

6. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha alquilación en la etapa b) se realiza a una temperatura comprendida entre 50 °C y el punto de ebullición del disolvente usado o la mezcla de disolvente.

7. Proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicha alquilación en la etapa b) se realiza en el punto de ebullición del disolvente o la mezcla de disolvente.
- 5 8. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa b) de alquilación se realiza en presencia de yoduro potásico en una cantidad igual a aproximadamente el 5% en peso del compuesto de fórmula (III).
- 10 9. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha reacción de descarbonilación en la posición 6 en la etapa c) o en la etapa e) se realiza a una temperatura comprendida entre 0 °C y 40 °C haciendo reaccionar el producto de fórmula (IV) o de fórmula (VI) respectivamente con trietilsilano en cloruro de metileno en presencia de eterato de trifluoruro de boro.
- 15 10. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha sal S-alquilisotiuronio de la etapa d) es éster mesilato de 4,4,5,5,5-pentafluoropentil del ácido carbamimidotioico, en presencia de hidróxido sódico y agua.
- 20 11. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha etapa d) se realiza a una temperatura comprendida entre 55 °C y 75 °C, en un disolvente miscible en agua no alquilable en presencia de una base.
- 25 12. Proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicho disolvente es acetonitrilo y dicha base es trietilamina.
- 30 13. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha reacción de desprotección de los grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 17 en la etapa c) o en la etapa e), se realiza a una temperatura comprendida entre 5 °C y 40 °C, por tratamiento del producto de fórmula (IV) o fórmula (VI) respectivamente, con soluciones acuosas de una sal de ácido o un ácido prótico, que tienen un pH menor o igual a 4.
- 35 14. Proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que dicha reacción se realiza en un entorno de solución acuosa bifásica de ácido/cloruro de metileno.
15. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las reacciones de las etapas a), b) y c) y la reacción de descarbonilación de la etapa e) se realizan en una atmósfera inerte de argón o de nitrógeno.
16. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las reacciones de las etapas a), b) y c) y la reacción de descarbonilación de la etapa e) se realizan en condiciones tales como para minimizar la presencia de agua en el entorno de reacción.
17. Productos de fórmula general (IV), (V) y (VI) como intermedios en el proceso que se ha definido en las reivindicaciones 1-16.

FIGURA 1

