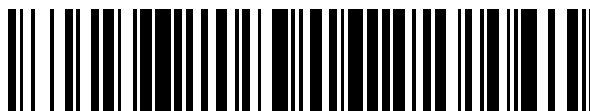


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 579 175**

51 Int. Cl.:

**C07J 1/00** (2006.01)

**C07J 13/00** (2006.01)

**C07J 51/00** (2006.01)

**A61K 31/565** (2006.01)

**A61P 5/30** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2012 E 12729054 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2714710**

54 Título: **Proceso para la producción de intermediarios de estretrol**

30 Prioridad:

**01.06.2011 EP 11168561**

**01.06.2011 US 201161492300 P**

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

**05.08.2016**

73 Titular/es:

**ESTETRA S.P.R.L. (100.0%)**

**Rue Saint Georges 5**

**4000 Liège, BE**

72 Inventor/es:

**PASCAL, JEAN-CLAUDE**

74 Agente/Representante:

**ANGOLOTI BENAVIDES, Joaquín**

**ES 2 579 175 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).

## DESCRIPCION

## PROCESO PARA LA PRODUCCION DE INTERMEDIARIOS DE ESTETROL

5

## CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invencion se refiere a un nuevo proceso para la síntesis de un intermediario clave en la síntesis del estetrol.

10

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Es común la utilización de sustancias estrogénicas en métodos de terapia sustitutiva hormonal (HRT) y en métodos anticonceptivos femeninos. El estetrol es un estrógeno biogénico que se produce endogenamente por el hígado fetal durante el embarazo humano. Recientemente, se ha descubierto que el estetrol es efectivo como sustancia estrogénica en HRT. Otras aplicaciones importantes del estetrol es en los campos de contraceptivos, terapia de enfermedades auto-inmunes, prevención y terapia de tumores de pecho y colon, aumento de la libido, cuidado de la piel y curación de heridas.

15

[0003] La síntesis del estetrol y de sus derivados es conocida en la técnica. Verhaar M.T; et al (WO2004/041839) describen un proceso para la preparación de estetrol a partir de 3-A-oxi-estra-1,3,5(10),15-tetraeno-17-ona, donde A es un grupo C<sub>1-5</sub>alquilo, o un grupo C<sub>7-12</sub>bencílico. En ese documento, 3-A-oxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ol es preparado en 6 etapas desde estrona donde A es un grupo bencilo, las etapas comprendiendo la protección del grupo 3-OH por un grupo bencílico, la transformación del grupo 17-ceto a un derivado 17,17-etilendioxi que es halogenado en la posición C<sub>16</sub> usando perbromuro bromuro de piridinio. La deshidrohalogenación se lleva a cabo usando *tert*-butoxido de potasio en dimetilsulfoxido. Se desprotege el grupo 17-ceto usando un monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico en acetona acuosa. La reducción del grupo 17-ceto produce el derivado 17-ol.

20

30

[0004] Una de las desventajas del proceso descrito en WO2004/041839 es la protección de la función 3-OH con un grupo bencílico que sólo puede ser retirado por hidrogenación usando Pd/C como catalizador en las últimas etapas de la síntesis del estetrol. Mas aun, la cantidad de este catalizador en la sustancia farmacéutica final debe ser medida y cumplir con las normas de la ICH.

35

[0005] Otra desventaja de la síntesis descrita en WO2004/041839 es la protección/desprotección en dos etapas de la función 17-ceto para generar el doble enlace 15-16.

[0006] Se mantiene la necesidad de una síntesis mejorada de 3-protegido-oxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ol.

40

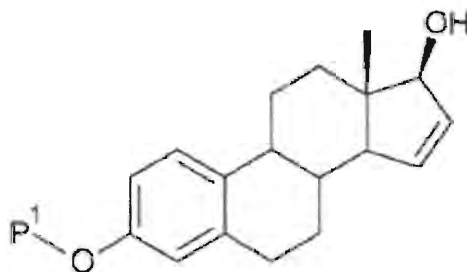
[0007] Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención suministrar un proceso para la preparación de 3-protegido-oxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ol que resuelva al menos las desventajas del estado de la técnica.

## DESCRIPCION DE LA INVENCION

45

[0008] Los inventores de la presente han encontrado que este objetivo puede ser logrado usando un proceso como el definido en las reivindicaciones adjuntas.

[0009] De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se ofrece un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) (3-P<sup>1</sup>-oxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ol):

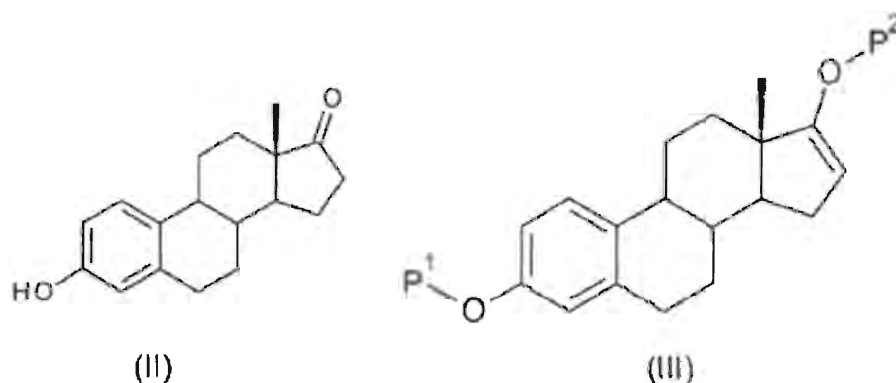


(I)

50

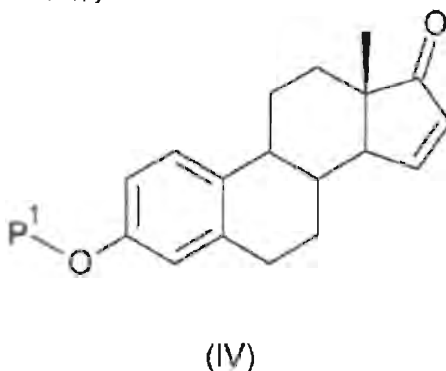
este proceso comprende las etapas de:

- 5 a) reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un agente acilante o sililante para producir un compuesto de fórmula (III), donde  $P^1$  y  $P^2$  son cada uno, independientemente, un grupo protector seleccionado entre  $R^1CO-$ , o  $R^2-Si-R^3R^4$ , donde  $R^1$  es un grupo seleccionado entre  $C_{1-6}$ alquilo o  $C_{3-6}$ cicloalquilo, cada grupo siendo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre fluoro o  $C_{1-4}$ alquilo;  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente un grupo seleccionado entre  $C_{1-6}$ alquilo o fenilo, cada grupo siendo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro o  $C_{1-4}$ alquilo;



10

- b) reaccionando el compuesto de la fórmula (III) en presencia de acetato de paladio o cloruro de paladio para producir el compuesto de la fórmula (IV); y



15

- c) reaccionando el compuesto de la fórmula (IV) con un agente reductor para producir el compuesto de la fórmula (I).

[0010] Preferentemente, la presente invención incluye un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), dicho proceso comprendiendo las etapas de:

20

- a) reaccionar un compuesto de fórmula (II), con un agente acilante o sililante para producir un compuesto de fórmula (III), donde  $P^1$  y  $P^2$  son independientemente un grupo protector seleccionado de  $R^2-Si-R^3R^4$ , o  $R^1CO-$ , donde  $R^1$  es un grupo seleccionado de  $C_{1-6}$ alquilo o  $C_{3-6}$ cicloalquilo, cada grupo siendo óptimamente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro o  $C_{1-4}$ alquilo;  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente grupos seleccionados de  $C_{1-6}$ alquilo o fenilo, cada grupo siendo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro o  $C_{1-4}$ alquilo.

25

- b) reaccionando el compuesto de fórmula (III) en presencia de acetato de paladio presente en cantidades catalíticas o sub-estequiométricas en atmósfera de oxígeno para producir un compuesto de fórmula (IV); y  
c) reaccionando el compuesto de fórmula (IV) con un agente reductor para producir el compuesto de fórmula (I).

30

[0011] La invención provee un procedimiento mejorado para producir 3- $P^1$ -oxi-estra-1, 3, 5(10),15-tetraen-17-ol de la fórmula (I) con un rendimiento significativamente mayor y/o a menor coste de lo posible con las síntesis conocidas anteriormente.

[0012] De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención también comprende un procedimiento de preparación de estetrol, que comprende preparar un compuesto de fórmula (I) con un procedimiento de acuerdo con el primer aspecto de la invención y reaccionando adicionalmente el compuesto de fórmula (I) para producir estetrol.

5

[0013] Todo lo mencionado y otras características, cualidades y ventajas de la presente invención se aclararán por la siguiente descripción detallada, que ilustra, por medio de un ejemplo los principios de la invención

#### DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

10

[0014] Se debe comprender que la terminología utilizada en esta solicitud no intenta ser limitativa, dado que el alcance de la presente invención sólo quedará limitado por las reivindicaciones anexas.

15

[0015] Tal y como se usará a continuación, las formas singulares "un", "una," "el" y "la" incluyen tanto el singular como el plural, salvo que el contexto indique claramente lo contrario.

20

[0016] Los términos "comprendiendo", "comprende", "comprende de" tal y como son utilizados en la memoria son sinónimos con "incluyendo", "incluye", "conteniendo", "contiene", y son inclusivos o abiertos y no excluyen términos, elementos o etapas de método adicionales o no expresados. Se debe tener en cuenta que los términos "comprendiendo", "comprende" incluyen los términos "consistiendo", "consiste" o "consiste en"-

25

[0017] Las indicaciones de rangos numéricos por sus extremos incluyen todos los números y fracciones contenidas en los rangos respectivos, así como los extremos indicados.

30

[0018] A no ser que se indique otra cosa, todos los términos utilizados al divulgar la invención, incluyendo términos científicos y técnicos, tienen el significado que entendería normalmente una persona con experiencia normal en la técnica a la que pertenece la invención. Para mayor aclaración, se incluyen definiciones de términos para mejor apreciar la divulgación de la presente invención.

35

[0019] En los siguientes párrafos, los diferentes aspectos de la invención se definen con más detalle. Cada aspecto así definido podrá ser combinado con cualquier otro aspecto o aspectos a no ser que se indique lo contrario. En particular, cualquier rasgo indicado como preferido o ventajoso podrá ser combinado con cualquier otro rasgo o rasgos indicados como preferidos o ventajosos.

40

[0020] Las referencias en esta memoria a "una realización" o "la realización" significa que un rasgo particular, estructura o característica descrita en relación con esa realización está incluida en al menos una realización de la presente invención. De esta forma, menciones a expresiones "en una realización" o "en la realización" en varias partes de la memoria no tiene por que referirse a la misma realización, aunque puede. Más aun, los rasgos, las estructuras o las características particulares pueden ser combinados de cualquier forma adecuada, como será aparente para una persona experta en la materia a partir de esta divulgación, en una o más realizaciones. Además, mientras algunas realizaciones descritas aquí incluyen algunos rasgos de otras realizaciones, pero no otros, combinaciones de rasgos de diferentes realizaciones se consideran incluidos en el alcance de la invención, y forman otras realizaciones, como sería entendido por la gente de la materia. Por ejemplo, en las reivindicaciones adjuntas, las realizaciones reivindicadas podrían utilizarse en cualquier combinación.

45

50

[0021] El término "alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo recto o ramificado saturado de hidrocarburos unido por enlaces simples carbono-carbono teniendo desde 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo desde 1 a 5, por ejemplo desde 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente desde 1 a 3 átomos de carbono. Cuando se utiliza un subíndice a continuación de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo nombrado puede poseer. Por ejemplo, C<sub>1-6</sub>alquilo se refiere a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, 2-metilbutil, pentilo, isoamilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros.

55

[0022] El término "C<sub>3-6</sub>cicloalquilo", como grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical alquilo cíclico saturado que contiene desde alrededor de 3 hasta alrededor de 6 átomos de carbono. Ejemplos de radicales C<sub>3-6</sub>cicloalquilo monocíclicos incluyen ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil o ciclohexil.

60

[0023] El término "C<sub>2-6</sub>alquenoilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo hidrocarbilo no saturado, que puede ser lineal o ramificado, comprendiendo uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Ejemplos de C<sub>2-6</sub>alquenoilo son etenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo y sus isómeros, 2-hexenilo y sus isómeros, 2,4-pentadienilo y similares.

5 [0024] El término "C<sub>6-10</sub>arilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarbilo aromático poliinsaturado con un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos aromáticos unidos (por ejemplo, naftilo), o unidos covalentemente, conteniendo típicamente desde 6 hasta 10 átomos de carbono, donde al menos un anillo es aromático. C<sub>6-10</sub>arilo también incluye los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas carbocíclicos enumerados aquí. Ejemplos no limitativos de C<sub>6-10</sub>arilo comprenden fenilo, naftilo, indanilo, o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo.

10 [0025] El término "C<sub>6-10</sub>arilo C<sub>1-6</sub>alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> como se ha definido previamente, donde uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido por uno o más C<sub>6-10</sub>arilos como se ha definido. Ejemplos de aralquilos incluyen bencilo, fenetilo, acetato de dibencilo, metilfenilmetilo, 3-(2-naftil)-butil, y similares.

15 [0026] El término "C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo", como grupo o parte de un grupo, representa un grupo de fórmula -CO-R<sup>a</sup>, donde R<sup>a</sup> es C<sub>1-6</sub>alquilo como se ha definido previamente.

[0027] El término "C<sub>3-6</sub>cicloalquilcarbonil", como grupo o parte de un grupo, representa un grupo de fórmula -CO-R<sup>c</sup>, donde R<sup>c</sup> es C<sub>3-6</sub>cicloalquilo como se ha definido en esta memoria.

20 [0028] El término "C<sub>2-6</sub>alquenil C<sub>1-6</sub>alcanoato" se refiere a un compuesto que tiene la fórmula R<sup>b</sup>-O-CO-R<sup>a</sup>, donde R<sup>a</sup> es C<sub>1-6</sub>alquilo como se ha definido en esta memoria y R<sup>b</sup> es C<sub>2-6</sub>alquenilo como se ha definido.

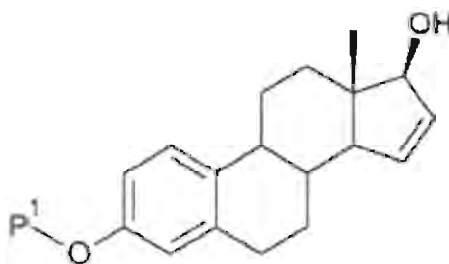
[0029] El término "C<sub>2-6</sub>alquenil C<sub>3-6</sub>cicloalcanoato" se refiere a un compuesto que tiene la fórmula R<sup>b</sup>-O-CO-R<sup>c</sup>, donde R<sup>c</sup> es C<sub>3-6</sub>cicloalquilo como se ha definido en esta memoria y R<sup>b</sup> es C<sub>2-6</sub>alquenilo como se ha definido.

25 [0030] El término "C<sub>1-6</sub>alquilencarbonato" se refiere a un compuesto que tiene la fórmula R<sup>b</sup>-O-CO-O-R<sup>a</sup>, donde R<sup>a</sup> es C<sub>1-6</sub>alquilo como se ha definido en esta memoria y R<sup>b</sup> es C<sub>2-6</sub>alquenilo como se ha definido.

30 [0031] La presente invención se refiere a un proceso para preparar 3-P<sup>1</sup>-oxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ol de fórmula (I), donde P<sup>1</sup> es un grupo protector escogido entre R<sup>1</sup>CO-, R<sup>2</sup>Si-R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, donde

35 [0032] R<sup>1</sup> es un grupo seleccionado entre C<sub>1-6</sub>alquilo o C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, cada grupo siendo opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre fluoro o C<sub>1-4</sub>alquilo; preferentemente R<sup>1</sup> es seleccionado entre el grupo que comprende metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada grupo siendo opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente sustituidos entre fluoro o C<sub>1-4</sub>alquilo; más preferentemente R<sup>1</sup> es metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, aun más preferentemente R<sup>1</sup> es metilo o etilo.

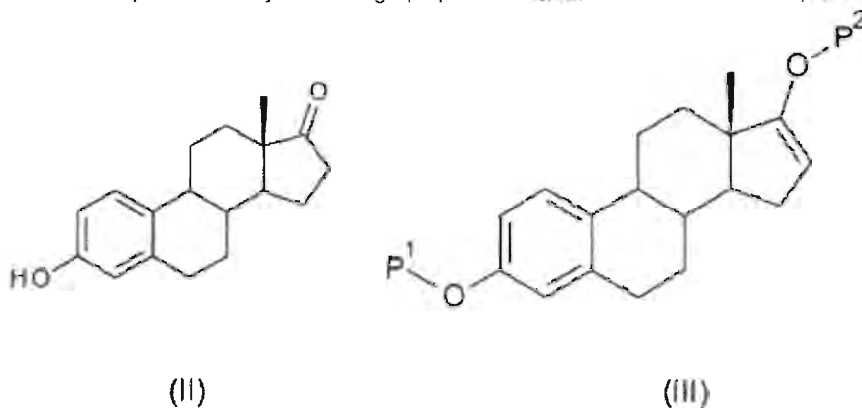
40 [0033] R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno un grupo independientemente seleccionado entre C<sub>1-6</sub>alquilo o fenilo, este C<sub>1-6</sub>alquilo o fenilo siendo optimamente seleccionado entre fluoro o C<sub>1-6</sub>alquilo; preferentemente R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que comprende metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, y fenilo, cada grupo siendo optimamente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionados del grupo que comprende metilo, etilo, propilo, isopropilo, o terc-butilo y fenilo, cada grupo siendo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes cada uno independientemente  
45 seleccionado entre fluoro o C<sub>1-2</sub>alquilo,



(I)

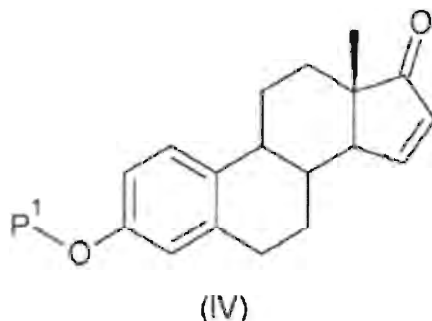
dicho proceso incluyendo las etapas de

a) proteger el hidroxilo y la cetona de estrona de fórmula (II) para producir un compuesto de fórmula (III), donde P<sup>1</sup> es como se ha definido previamente y P<sup>2</sup> es un grupo protector seleccionado entre R<sup>1</sup>CO-, R<sup>2</sup>-Si-R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>,



5

b) reaccionar el compuesto de fórmula (III) en presencia de acetato de paladio o cloruro de paladio para producir un compuesto de fórmula (IV), preferentemente en presencia de una atmósfera de oxígeno; y



10 c) reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con un agente reductor para producir el compuesto de fórmula (I); y si es necesario cualquier grupo protector usado en las reacciones descritas arriba se escinde simultánea o posteriormente; y si se desea, el compuesto de fórmula (I) es a continuación convertido en otro compuesto por procesos rutinarios aplicables para conversión de grupos funcionales, si se desea un compuesto de fórmula (I) así obtenido se resuelve en sus estereoisómeros.

15 [0034] En una realización, P<sup>1</sup> es R<sup>1</sup>CO-; preferiblemente P<sup>1</sup> es un grupo seleccionado entre C<sub>1-4</sub>alquilcarbonilo o C<sub>4-6</sub>cicloalquilcarbonilo, cada grupo siendo opcionalmente sustituido por 1,2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre fluoro o C<sub>1-4</sub>alquilo; más preferentemente P<sup>1</sup> es un grupo seleccionado entre C<sub>1-2</sub>alquilcarbonilo o C<sub>5-6</sub>cicloalquilcarbonilo, cada grupo siendo opcionalmente sustituido por 1,2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre fluoro o C<sub>1-2</sub>alquilo; por ejemplo P<sup>1</sup> es seleccionado entre acetilo o ciclohexilcarbonilo, preferentemente P<sup>1</sup> es acetilo.

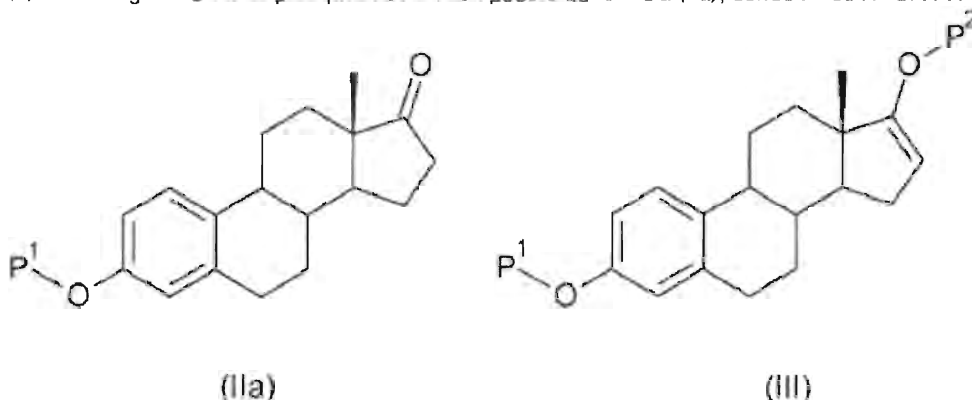
20 [0035] En una realización, P<sup>2</sup> es R<sup>1</sup>CO-; preferiblemente P<sup>2</sup> es un grupo seleccionado entre C<sub>1-4</sub>alquilcarbonilo o C<sub>4-6</sub>cicloalquilcarbonilo, cada grupo siendo opcionalmente sustituido por 1,2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre fluoro o C<sub>1-4</sub>alquilo; más preferentemente P<sup>2</sup> es un grupo seleccionado entre C<sub>1-2</sub>alquilcarbonilo o C<sub>5-6</sub>cicloalquilcarbonilo, cada grupo siendo opcionalmente sustituido por 1,2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre fluoro o C<sub>1-2</sub>alquilo; por ejemplo P<sup>2</sup> es seleccionado entre acetilo o ciclohexilcarbonilo, preferentemente P<sup>2</sup> es acetilo.

25 [0036] En una realización, P<sup>1</sup> y P<sup>2</sup> son independientemente R<sup>1</sup>CO-.

30

[0037] En una realización, P<sup>1</sup> es R<sup>2</sup>-Si-R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>. Preferiblemente P<sup>1</sup> es seleccionado entre el grupo comprendiendo terc-butil-dimetil-sililo, difenil-metil-sililo, dimetil-fenil-sililo, trimetil-sililo, trietil-sililo y triisopropil-sililo, cada grupo siendo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre fluoro o C<sub>1-4</sub>alquilo; más preferentemente P<sup>1</sup> es terc-butil-dimetil-sililo.

[0038] En una realización, la etapa (a) comprende las etapas de (a1) proteger el hidroxilo del compuesto de fórmula (I) con un agente sililante para producir un compuesto de fórmula (IIa), donde  $P^1$  es  $R^2-Si-R^3R^4$ ; y



5 (a2) proteger la cetona del compuesto de fórmula (IIa) en presencia de un agente de acilación para producir un compuesto de fórmula (III), donde  $P^2$  es  $R^1CO-$ .

[0039] En una realización,  $P^2$  es  $R^2-Si-R^3R^4$ ; preferiblemente  $P^2$  es seleccionado entre el grupo que comprende terc-butil-dimetil-sililo, difenil-metil-sililo, dimetil-fenil-sililo, trimetil-sililo, trietil-sililo y triisopropil-sililo, cada grupo siendo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro o  $C_{1-4}$ alquilo, más preferiblemente  $P^2$  es terc-butil-dimetil-sililo.

10

[0040] En una realización,  $P^1$  y  $P^2$  son independientemente  $R^2-Si-R^3R^4$ .

15 [0041] En una realización,  $P^1$  es  $R^2-Si-R^3R^4$ ; y  $P^2$  es  $R^1CO-$ . Preferiblemente  $P^1$  es seleccionado entre el grupo que comprende terc-butil-dimetil-sililo, difenil-metil-sililo, dimetil-fenil-sililo, trimetil-sililo, trietil-sililo y triisopropil-sililo, cada grupo siendo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro o  $C_{1-4}$ alquilo, más preferiblemente  $P^1$  es terc-butil-dimetil-sililo; y preferiblemente  $P^2$  es un grupo seleccionado entre  $C_{1-6}$ alquilcarbonilo o  $C_{3-6}$ cicloalquilcarbonilo, cada grupo siendo opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre fluoro o  $C_{1-4}$ alquilo; preferiblemente  $P^2$  es un grupo seleccionado entre  $C_{1-4}$ alquilcarbonilo o  $C_{5-6}$ cicloalquilcarbonilo, cada grupo siendo opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre fluoro o  $C_{1-2}$ alquilo; más preferiblemente  $P^2$  es  $C_{1-2}$ alquilcarbonil o  $C_{5-6}$ cicloalquilcarbonil, por ejemplo  $P^2$  es acetilo o ciclohexilcarbonilo, preferiblemente acetilo.

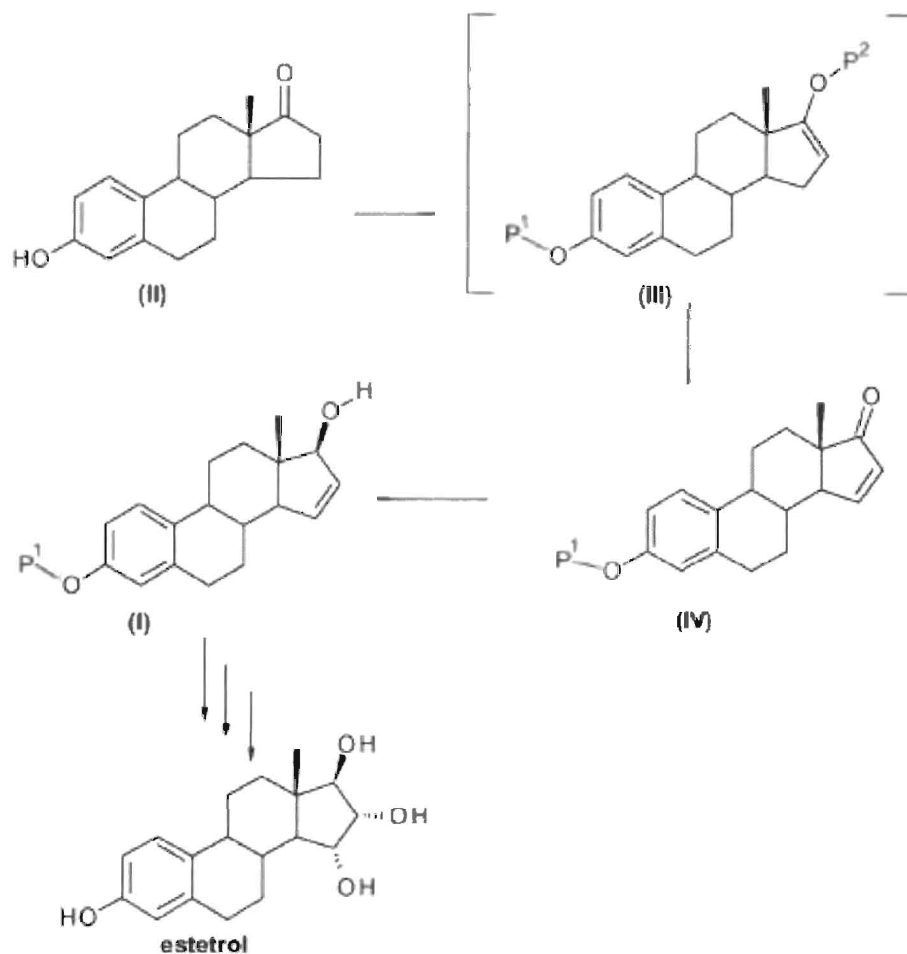
20

25

[0042] En una realización, el agente sililante puede ser seleccionado de un grupo que comprende cloruro de  $C_{1-6}$ alquilsililo, triflato de  $C_{1-6}$ alquilsililo, cloruro de fenilsililo, triflato de fenilsililo, cloruro de  $C_{1-6}$ alquilfenilsililo, triflato de  $C_{1-6}$ alquilfenilsililo, cada grupo pudiendo ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre fluoro o  $C_{1-4}$ alquilo.

30

[0043] En una realización, el proceso para la preparación de 3- $P^1$ -estra 1, 3, 5(10),15-tetraene-17-ol de la fórmula (I) a partir de la estrona de fórmula (II) puede ser preformado en tres etapas como se muestra en el esquema 1. El compuesto de fórmula (I) puede entonces ser reaccionado aun más para preparar estretol.



Esquema 1

De acuerdo con el esquema 1, el hidroxilo y la cetona de la estrona de la fórmula (II) están ambos protegidos, preferiblemente en un solo paso, para producir el compuesto de fórmula (III).

[0044] En una realización, donde P<sup>1</sup> y P<sup>2</sup> son independientemente R<sup>1</sup>CO-, la estrona es reaccionada con un agente acilante. Preferentemente este agente acilante es C<sub>2-6</sub>alquencil<sub>1-6</sub>alcanoato o C<sub>2-6</sub>alquencil<sub>3-6</sub>cicloalcanoato. Preferiblemente, el agente acilante es seleccionado entre el grupo que comprende C<sub>2-6</sub>alquencilpropanoato, C<sub>2-6</sub>alquencilbutanoato, C<sub>2-6</sub>alquencilpentanoato, C<sub>2-6</sub>alquencilhexanoato, C<sub>2-6</sub>alquencilciclopropanoato, C<sub>2-6</sub>alquencilciclobutanoato, C<sub>2-6</sub>alquencilciclopentanoato y C<sub>2-6</sub>alquencilciclohexanoato. Más preferentemente, el agente acilante es seleccionado entre el grupo que comprende acetato de isopropenilo, propionato de isopropenilo, butirato de isopropenilo, isobutirato de isopropenilo, acetato de vinilo, propionato de vinilo, ciclohexanocarboxilato de prop-2-enilo, ciclopentanocarboxilato de etenilo y ciclohexanoato de vinilo. Más preferentemente, el agente acilante es seleccionado entre el grupo que comprende acetato de isopropenilo, propionato de isopropenilo, butirato de isopropenilo, isobutirato de isopropenilo, acetato de vinilo y propionato de vinilo.

[0045] La acilación puede ser llevada a cabo en presencia de un ácido, como la presencia de ácido sulfúrico, o en presencia de un ácido C<sub>6-10</sub>arilosulfónico, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes de cloro. Ejemplos no limitativos de ácidos adecuados incluyen ácido para-toluenosulfónico y ácido sulfúrico.

[0046] Por ejemplo, la estrona de fórmula (III) puede ser reaccionada con acetato de isopropenilo en presencia de ácido sulfúrico o ácido para-toluenosulfónico para dar el estra-1,3,5(10), 16-tetraeno-3,17-diol, 3,17-diacetato. La reacción puede ser realizada a reflujo, opcionalmente en atmósfera inerte, como atmósfera de nitrógeno. El producto puede ser utilizado como tal en la siguiente etapa o purificado mediante técnicas conocidas en la materia como cromatografía, por ejemplo en sílice con un eluyente adecuado como cloruro de metileno/hexano o acetato de etilo/hexano.

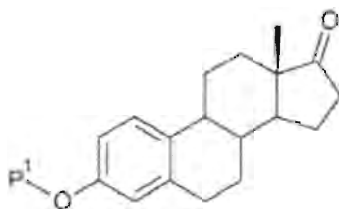


- 5 [0047] En una realización, donde  $P^1$  y  $P^2$  son independientemente  $R^2-Si-R^3R^4$ , la estrona de fórmula (II) es reaccionada con un agente sililante. El agente sililante puede ser seleccionado entre el grupo formado triflato de  $C_{1-6}$ alquilsililo, triflato de fenilsililo, triflato de  $C_{1-6}$ alquilefenilsililo, cloruro de  $C_{1-6}$ alquilsililo, cloruro de  $C_{1-6}$ fenilsililo, cloruro de  $C_{1-6}$ alquilfenilsililo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro o  $C_{1-4}$ alquilo.
- 10 [0048] Por ejemplo, la formación de éter de estrona sililo protegida puede ser llevada a cabo con la reacción de un agente sililante como triflato de terc-butildimetilsililo, triflato de difenilmetilsililo, triflato de dimetilfenilsililo, triflato de trimetilsililo, triflato de trietilsililo o triflato de triisopropilsililo. La reacción se puede ejecutar en presencia de una base adecuada como imidazol, 2,6-lutidina, colidina, trietilamina o 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU). La reacción puede ejecutarse a temperatura ambiente o a reflujo. La reacción puede ser ejecutada en presencia de un disolvente adecuado como diclorometano, tolueno o trimetilformamida o una mezcla de éstos. La formación de éter de estrona sililo puede ser también ejecutada por reacción de un agente sililante como
- 15 cloruro de terc-butildimetilsililo, cloruro de difenilmetilsililo, cloruro de dimetilfenilsililo, cloruro de trimetilsililo, cloruro de trietilsililo o cloruro de triisopropilsililo en presencia de una base adecuada como diisopropilamida de litio (LDA), Terc-butilo de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio o potasio (NaHMDS, KHMDS) o tetrametilpiperidina de litio.
- 20 [0049] La etapa (b) de este proceso comprende reaccionar el compuesto de fórmula (III) en presencia de acetato de paladio o cloruro de paladio, de preferencia acetato de paladio, para producir un compuesto de fórmula (IV). En una realización, este acetato de paladio o cloruro de paladio puede estar presente en cantidades estequiométricas, cantidades catalíticas sub-estequiométricas.
- 25 [0050] Por ejemplo, la reacción de la etapa (b) puede ser ejecutada usando cantidades estequiométricas de acetato de paladio o cloruro de paladio, preferiblemente cantidades estequiométricas de acetato de paladio, preferiblemente en un disolvente adecuado como acetonitrilo, benzonitrilo o dimetilsulfóxido, preferiblemente benzonitrilo.
- 30 [0051] Esta reacción se puede ejecutar a temperatura ambiente.
- [0052] En otro ejemplo, dicha etapa (b) puede ser ejecutada usando cantidades catalíticas sub-estequiométricas de acetato de paladio o cloruro de paladio, preferiblemente cantidades catalíticas sub-estequiométricas de acetato de paladio, en presencia de un carbonato de  $C_{1-6}$ alquileo como carbonato de alilo y en presencia de un
- 35 compuesto de organoestaño como catalizador. Preferentemente el carbonato de  $C_{1-6}$ alquileo es carbonato de alilmetilo. La reacción puede ejecutarse en condiciones de reflujo, opcionalmente bajo atmósfera inerte como atmósferas de nitrógeno o argón.
- 40 [0053] En otro ejemplo, dicha etapa (b) puede ser llevada a cabo usando cantidades catalíticas sub-estequiométricas de acetato de paladio bajo una atmósfera de oxígeno. En otro ejemplo, esa etapa (b) puede ser ejecutada usando cantidades catalíticas sub-estequiométricas de cloruro de paladio, bajo atmósfera de oxígeno.
- 45 [0054] Preferentemente, esta atmósfera de oxígeno es oxígeno molecular puro u oxígeno atmosférico (aire, o aire circulante o aire renovable).
- [0055] Preferentemente, en la etapa (b) la cantidad de acetato de paladio o cloruro de paladio es como mucho 0,50 equivalentes, preferiblemente como mucho 0,40 equivalentes, mas preferiblemente como mucho 0,30 equivalentes, aun más preferiblemente como mucho 0,20 equivalentes, aun mas preferentemente como mucho 0,10 equivalentes, aun más preferentemente como mucho 0,05 equivalentes, aun más preferentemente como mucho 0,03 equivalentes por equivalente de compuesto de fórmula (III).
- 50 [0056] En un ejemplo preferido, la etapa (b) se lleva a cabo con como mucho 0,10 equivalentes de acetato de paladio, preferentemente como mucho 0,05 equivalentes, preferentemente como mucho 0,03 equivalentes por equivalente de compuesto de fórmula (III), en presencia de oxígeno puro molecular u oxígeno atmosférico.
- 55 [0057] La siguiente etapa en el proceso comprende la reducción del compuesto de fórmula (IV) con un agente reductor para producir el compuesto de fórmula (I). Preferentemente, este agente reductor es un compuesto de hidruro metálico. Por ejemplo, el hidruro metálico puede ser escogido entre el grupo que comprende  $LiAlH_4$ ,  $NaBH_4$ ,  $NaBH(OAc)_3$ ,  $ZnBH_4$ , y  $NaBH_4/CeCl_3$ . Preferiblemente, el agente reductor es  $NaBH_4/CeCl_3$ .
- 60

[0058] Por ejemplo dicha reducción puede ser llevada a cabo en un disolvente adecuado o una mezcla de los mismos, como en tetrahidrofurano, o una mezcla de metanol y tetrahidrofurano. La reacción puede ser ejecutada a bajas temperaturas por debajo de 15°C, por ejemplo por debajo de 10°C.

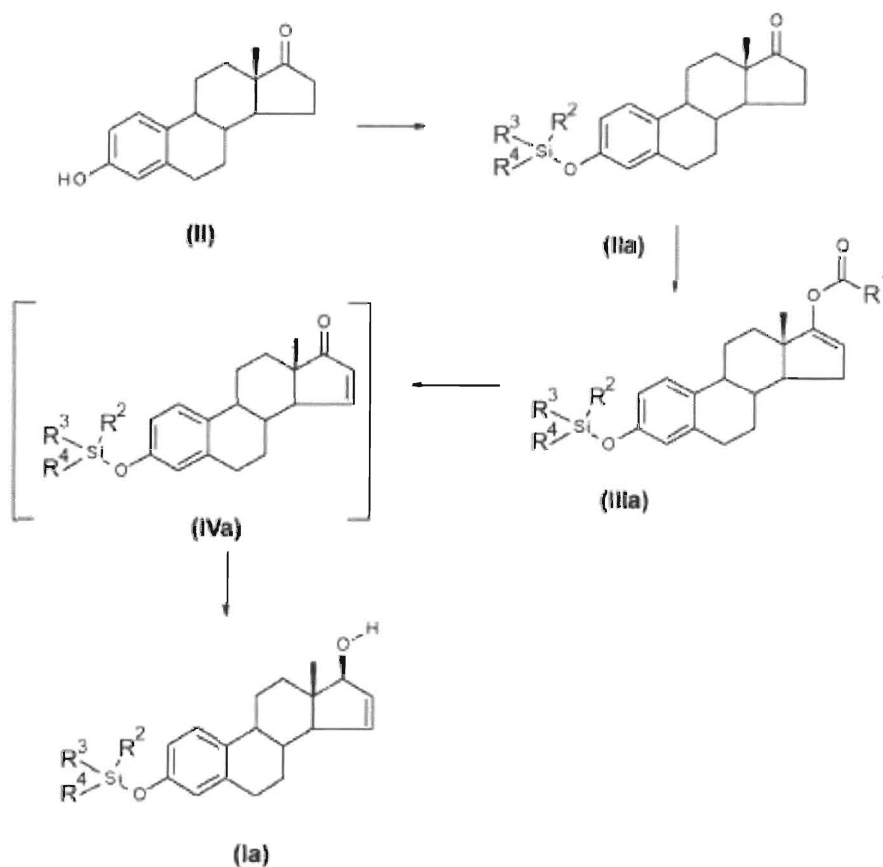
- 5 [0059] En una realización, el compuesto de fórmula (IV) no es aislado sino que se reduce directamente al alcohol usando dicho agente reductor. En esa realización, la etapa (b) y la etapa (c) son llevadas a cabo en el mismo recipiente. Este procedimiento de un recipiente/dos etapas es la vía química mas corta descrita para obtener el compuesto de fórmula (I).
- 10 [0060] Este proceso ofrece la ventaja de que la función 17-hidroxido del compuesto de fórmula (I) puede ser también protegida por un grupo protector como un grupo acilo, mas preferiblemente un grupo acetilo que puede ser eliminado al mismo tiempo que el grupo protector de la posición 3, como el 3-acetilo, preferiblemente un grupo 3-acetoxi ofreciendo una síntesis del estetrol en seis etapas nunca descrita. La función 17-hidroxi del compuesto de fórmula (I) puede también ser protegida por un grupo sililo, que puede ser eliminado a la vez que el grupo sililo que protege la posición 3, ofreciendo una síntesis del estetrol en seis etapas nunca descrita.
- 15

[0061] De acuerdo con otras realización, la etapa (a) puede ser realizada en dos etapas y comprende la etapa (a1) de proteger el hidroxilo del compuesto de fórmula (II) usando un agente sililante para producir un compuesto de fórmula (IIa), donde  $P^1$   $R^2$ -Si- $R^3R^4$ ; y



(IIa)

- 20 (a2) convertir la cetona del compuesto de fórmula (IIa) en su éter de enol en presencia de un agente acilante para producir el compuesto de fórmula (III):
- 25 [0062] De acuerdo con esta realización, el proceso para la preparación de 3- $P^1$ -estra 1, 3, 5(10),15-tetraen-17-ol de fórmula (I) a partir de la estrona de fórmula (II) puede ser ejecutada como se muestra en el esquema 2.



Esquema 2

- 5 [0063] En esta realización, ilustrada en el esquema 2, donde P<sup>1</sup> es independientemente R<sup>2</sup>-Si-R<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y P<sup>2</sup> es CO-R<sup>1</sup>, la estrona de fórmula (II) es reaccionada con un agente sililante para producir el compuesto de fórmula (IIa). El agente sililante puede ser escogido entre el grupo que comprende cloruro de C<sub>1-6</sub>alquilsililo, cloruro de fenilsililo, cloruro de C<sub>1-6</sub>alquilfenilsililo; cada grupo siendo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro o C<sub>1-4</sub>alquilo.
- 10 [0064] Por ejemplo, la formación de sililo de estrona protegido puede ser ejecutada por reacción de un agente sililante como terc-butildimetilsililo, cloruro de difenilmetilsililo, cloruro de dimetilfenilsililo, cloruro de trimetilsililo, cloruro de trietilsililo o cloruro de triisopropilsililo. La reacción puede ser ejecutada en presencia de una base como imidazol, 2,6-lutidina, colidina, trietilamina o 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU).
- 15 [0065] La siguiente etapa comprende, convertir la acetona del compuesto de fórmula (IIa) en presencia de un agente acilante para producir un compuesto de fórmula (II) donde P<sup>2</sup> es acilo (compuesto de fórmula (IIIa)). Los agentes acilantes adecuados y las condiciones son como la descritas más arriba.
- 20 [0066] La siguiente etapa en el proceso del esquema 2 comprende reaccionar el compuesto de fórmula (IIIa) en presencia de acetato de paladio o cloruro de paladio para producir el compuesto de fórmula (IV) donde P<sup>1</sup> es R<sup>2</sup>-Si-R<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (compuesto de fórmula (IVa)). Esta reacción puede ser ejecutada como se ha descrito anteriormente.
- 25 [0067] La siguiente etapa del proceso comprende la reducción del compuesto de fórmula (IVa) con un agente reductor para producir el compuesto de fórmula (I) donde P<sup>1</sup> es R<sup>2</sup>-Si-R<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (compuesto de fórmula (Ia)). Esta reacción puede ser ejecutada como se ha descrito anteriormente. Los procesos de acuerdo con la presente invención tienen la ventaja de que el grupo protector puede ser eliminado in situ al final de la síntesis por métodos convencionales como la eliminación de grupos protectores sililo con iones de fluoruro, como fluoruro de tetra-n-butilamonio, como se describe en Coppola, G.M. Org Prep Proced, 2007, 39 (2), 199-292; o retirada de grupos protectores sililo usando 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona como se describe en Tanemura, K. J Chem Soc, Perkin Trans 1 1992, (22), 2997-2998.
- 30

[0068] El proceso presente tiene la ventaja que el 3-P<sup>1</sup>-oxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ol de fórmula (I), y subsecuentemente el estetrol, puede ser obtenido desde estrona en un número reducido de pasos comparado con los procesos del estado de la técnica, lo que es más conveniente para una síntesis económica e industrial.

5 [0069] La presente invención también cubre un proceso para preparar estetrol, este proceso comprendiendo preparar un proceso de fórmula (I) usando el proceso de la invención y reaccionar además el compuesto de fórmula (I) para producir estetrol.

10 [0070] La presente invención también cubre el uso de estetrol directamente obtenido por el procedimiento de la invención para la fabricación de una composición farmacéutica, preferentemente para uso en un método seleccionado entre un método de terapia sustitutiva hormonal, un método para tratar sequedad vaginal, un método anticonceptivo, un método para estimular la libido, un método para tratar la piel, un método para promover la curación de heridas y un método para tratar o prevenir un desorden seleccionado entre el grupo consistente en enfermedades autoinmunes, tumores de pecho y colorectales.

15 [0071] La invención se ilustra pero no se limita con los siguientes ejemplos.

#### EJEMPLOS

20 Ejemplo 1: Preparación de un compuesto de fórmula (I) donde P<sup>1</sup> es acetilo de acuerdo con una realización de la invención.

Etapa 1: Estra-1, 3, 5 (10), 16-tetraeno-3, 17-diol, 3,17-diacetato

25 [0072] 100g de 3-hidroxi-estra-1, 3, 5(10)-trien-17-ona (0,370 mol) se vuelcan en 500ml de acetato de isopropenilo y 10g de ácido para-tolueno-sulfónico. La mezcla se calienta a reflujo. La acetona y el acetato de isopropenilo se fueron destilando hasta que la temperatura alcanzó 98°C. Entonces se enfrió la mezcla a 0°C y se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

30 [0073] Tras una hora a 0°C se filtró la mezcla, la disolución resultante se concentró y se añadió éter de diisopropilo. Se recogió y secó el precipitado mediante filtración. Pesó 111,5g (rendimiento 85%)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub> at C-18), 1.30-1.50 (m, 11H), 2.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetato), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetato), 2.30-2.50 (m, 2H), 5.54 (amplio s, 1 H), 6.80 (amplio s, 1 H, H4), 6.82 (dd, 1H, H2), 7.27 (d, 1H, H1) mp = 148.3°C

35

Etapa 2: 3-acetoxi-estra-1, 3, 5 (10), 15-tetraeno-17-ona

40 [0074] A una solución de 115,5g (0,315 mol) de estra-1,3,5 (10)-tetraeno-3,17-diol, 3,17, diacetato en 1500ml de acetonitrilo se añadieron 30,4g (0,095 mol) de metóxido de tri-n-butilestano y 11,2g (0,05 mol) de acetato de paladio (II) y 20 ml de carbonato de alimtilo. La mezcla se calentó por reflujo durante 2 horas para luego enfriar a temperatura ambiente y filtrar por una almohadilla de gel de sílice. La reacción se diluyó con agua y extrajo con acetato de etilo. Después de concentrarlo a un tercio del volumen inicial se añadió lentamente 1000 ml de éter de diisopropilo. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter de diisopropilo y se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

45 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub> at C-18), 1.30-2.60 (m, 9H), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub> 3-acetato), 2.90-3.00 (m, 2H), 6.00-6.15 (m, 1H, H15), 6.80 (amplio s, 1H, H4), 6.85 (dd, 1H, H2), 7.29 (d, 1 H, H1), 7.60 (d, 1 H, H16), pf: 177.7°C

50 Etapa 3: 3-acetoxi-estra-1, 3, 5 (10), 15-tetraen-17-ol

55 [0075] El material recogido se disolvió en 300ml de tetrahidrofurano (THF) y se añadió 300ml de una solución de cloruro de cerio heptahidratado (123g, 0,33 mol) en metanol. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió borohidruro de sodio (17,4g, 0,47 mol, 1.5q) en porciones manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Al final de la adición, se agitó la mezcla durante una hora y se inactivó añadiendo una solución 2N de HCl (100ml). La solución se evaporó parcialmente in situ y se añadió agua (4l). El precipitado se recogió por filtración y secó. Después de la cristalización se aisló 3-acetoxi-estra-1, 3, 5(10),15-tetraen-17-ol a partir de una mezcla de etanol/éter de diisopropilo con rendimiento de 75%.

60 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub> at C-18), 1.20-2.50 (m, 8H), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub> 3-acetato), 2.80-3.05 (m, 2H), 4.40 (amplio s, 1H, H17), 5.75 (amplio s, 1H), 6.04 (amplio s, 1H), 6.80 (amplio s, 1H, H4), 6.84 (amplio s, 1H, H2), 7.29 (d, 1H, H1), pf: 120.7°C

Ejemplo 2: Preparación de un compuesto de fórmula (I) donde P<sup>1</sup> es t-butildimetilsililo de acuerdo con una realización de la invención.

5 Etapa 1: 3,17-di-t-butildimetilsiloxi-estra-1, 3, 5(10)-16-tetraen-17-ol

[0076] A una disolución de estrona (50g, 0,185mol) y 2,6-lutidina (62g, 0,58mol) en 400ml de diclorometano se añadió t-butil-dimetil-triflato (102,6g, 0,39mol) en porciones. La solución se removió a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua (300ml) y la capa orgánica se lavo con una solución diluida de carbonato de sodio. La solución de diclorometano fue parcialmente evaporada y se añadió acetato de etilo. Se añadió éter de diisopropilo a la solución. La mezcla fue removida durante 2 horas a 0°C. El precipitado se recogió por filtración y se seco. Se obtuvieron 83g del compuesto del título (90% de rendimiento)

10 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.20 (s, 12H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Si-), 0.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub> at C-18), 0.95 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-C-Si-), 1.00 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-CSi-), 1.20-2.40 (m, 11H), 2.75-2.95 (m, 2H), 4.48 (m, 1H, H16), 6.58 (amplio s, 1H, H4), 6.62 (dd, 1H, H2), 7.12 (d, 1H, H1), pf: 97.6°C

15 Etapa 2: 3-t-butildimetilsiloxi-estra-1, 3, 5(10)-15-tetraen-17-ona

[0077] A una solución de 83g (0,017mol) de 3, 17-di-t-butildimetilsiloxi-estra-1, 3, 5(10)-16-tetraen-17-ol en 400ml de acetonitrilo se añadió 23,8g de Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,017 mol) en atmósfera de oxígeno. La mezcla se agitó a 40°C durante 12h y se filtró a través de una almohadilla de celite. Se añadió una solución diluida de carbonato de sodio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo.

[0078] Tras la concentración, se añadió éter de diisopropilo y la mezcla se removió a 0°C durante una hora. El producto (54,7g, 86% de rendimiento) se recogió por filtración y se utilizó en el siguiente paso sin más purificación.

25 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.20 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Si-), 1.00 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-C-Si-), 1.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub> at C-18), 1.20-2.70 (m, 11H), 2.80-3.00 (m, 2H), 6.10 (dd, 1H, H15), 6.58 (amplio s, 1H, H4), 6.62 (dd, 1H, H2), 7.11 (d, 1H, H1), 7.63 (dd, 1H, H16), pf: 165°C

30 Etapa 3: 3-t-butildimetilsiloxi-estra-1, 3, 5(10)-15-tetraen-17-ol

[0079] El material recogido (54,7g, 0,143 mol) se disolvió en 300ml de THF y se añadió una solución (300ml) de cloruro de cerio heptahidratado (53,3g, 0,143 mol) en metanol. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió borohidruro de sodio (8,12g, 0,213 mol, 1.5eq) en porciones manteniendo la temperatura por debajo de 9°C. Al final de la adición se conservó la mezcla durante una hora antes de inactivarla con la adición de una disolución 2N de HCl (100ml). Se evaporó parcialmente la mezcla in situ y se añadió agua (4l). Se recogió el precipitado por filtración y se seco. Tras la cristalización a partir de una mezcla de etanol / éter de diisopropilo se recogió el producto por filtración y se seco. Peso 46,6g (85% de rendimiento)

35 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.20 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Si-), 0.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub> en el C-18), 1.00 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-C-Si-), 1.20-2.40 (m, 10H), 2.75-2.95 (m, 2H), 4.40 (amplio s, 1H, H17), 5.65-5.75 (m, 1H), 5.95-6.10 (m, 1H), 6.57 (amplio s, 1H, H4), 6.60 (dd, 1H, H2), 7.13 (d, 1H, H1) pf: 107.5°C

Ejemplo 3: Preparación de un compuesto de fórmula (I) donde P<sup>1</sup> es t-butildimetilsililo de acuerdo con una realización de la invención.

45 Etapa 1: 3-t-butildimetilsiloxi-estra-1, 3, 5(10)-triene-17-one

[0080] Se añadió 400ml de diclorometano, imidazol (50,36g, 0,74 mol) y cloruro de t-butil-dimetilsililo (61,3g, 0,41mol) a una solución de estrona (100g, 0,37mol). La solución se removió a temperatura ambiente durante 24 horas. Luego se añadió agua (200ml). La capa orgánica fue parcialmente evaporada y se añadió éter de diisopropilo. Se recogió por filtración el sólido blanco formado y se seco. Peso 135,2g, rendimiento 95%, punto de fusión 172°C.

50 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.20 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Si-), 0.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub> at C-18), 1.00 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-C-Si-), 1.20-2.60 (m, 13H), 2.75-2.95 (m, 2H), 5.65-5.75 (m, 1H), 6.58 (amplio s, 1H, H4), 6.63 (dd, 1H, H2), 7.12 (d, 1H, H1) pf: 171.6°C

55 Etapa 2: 3-t-butildimetilsiloxi-estra-1, 3, 5(10)-16-tetraeno-17-acetato

[0081] Se vertieron 135g (0,351mol) de 3-t-butildimetilsiloxi-estra-1, 3, 5(10)-triene-17-one y 12g de ácido para-tolueno-sulfónico en 600ml de acetato de isopropenilo. La mezcla se calentó a reflujo. Se destiló de forma continua la acetona y el acetato de isopropenilo hasta que la temperatura interna alcanzó 98°C. Entonces se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió carbonato de potasio. Tras una hora a 0°C se filtró la mezcla. La solución resultante fue parcialmente concentrada y se añadió éter de diisopropilo. El precipitado se recogió por filtración

y se cristalizó a partir de una mezcla de acetato de etilo y heptano. El producto se recogió por filtración y se secó. Peso 119,5g (rendimiento 80%)

Etapa 3: 3 -t-butildimetilsiloxi-estra-1, 3, 5 (10)-15-tetraen-17-ona.

5

[0082] Se añadió 27,2g (0,085mol) de metóxido de tributilestano, 11,2g (0,05mol) de acetato de paladio y 64ml (0,560mol) de carbonato de alímetilo a una solución de 119,5g de 3-t-butildimetilsiloxi-estra-1,3,5(10)-16-tetraeno-17-acetato (0,280mol) en acetonitrilo (1500ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas tras lo que se enfrió a temperatura ambiente y se filtro en una almohadilla de gel de sílice. La mezcla fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. Tras concentrarla a un tercio del volumen inicial se añadió eter de diisopropilo y se enfrió la solución a 0°C por una hora.

10

[0083] El producto se recogió por filtración. Peso 91g (85% rendimiento) y fue usado en la siguiente etapa sin más purificación.

15

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.20 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Si-), 1.00 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-C-Si-), 1.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub> at C-18), 1.20-2.70 (m, 11H), 2.80-3.00 (m, 2H), 6.10 (dd, 1H, H15), 6.58 (amplio s, 1H, H4), 6.62 (dd, 1H, H2), 7.11 (d, 1H, H1), 7.63 (dd, 1H, H16), pf: 165°C

Etapa 4: 3 -t-butildimetilsiloxi-estra-1, 3, 5 (10)-15-tetraen-17-ol

20

[0084] Se produjo la etapa de reducción como se ha descrito en el paso 3 del ejemplo 2: el material recolectado se disolvió en THF y se agregó una solución de cloruro de sodio heptahidratado (1 eq) en metanol. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió en porciones borohidruro de sodio (1,5eq) manteniendo la temperatura por debajo de 9°C. Al final de la adición se conservó la mezcla durante una hora tras lo cual se inactivo añadiendo una solución 2N de HCl. Se evaporó parcialmente in situ la solución y se añadió agua. El precipitado se recogió por filtración y se seco. Tras la cristalización por una mezcla de etanol/éter de diisopropilo se recogió el producto por filtración y se seco.

25

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.20 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Si-), 0.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub> en el C-18), 1.00 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-C-Si-), 1.20-2.40 (m, 10H), 2.75-2.95 (m, 2H), 4.40 (amplio s, 1H, H17), 5.65-5.75 (m, 1H), 5.95-6.10 (m, 1H), 6.57 (amplio s, 1H, H4), 6.60 (dd, 1H, H2), 7.13 (d, 1H, H1) pf: 107.5°C

30

Ejemplo 4:

[0085] Se repitió la etapa 2 del ejemplo 1 usando un reactivo diferente y diferentes condiciones de reacción como se muestra en la Tabla 1. Se obtuvo 3-acetoxi-estra-1, 3, 5 (10), 15-tetraen-17-ona. Los rendimientos y ratios de conversión se muestran en la Tabla 1.

35

Tabla 1

Pd(OAc) <sub>2</sub>	Otros reactivos	Condiciones de reacción	Ratio de conversión	Rendimiento aislado (%)
1,36 eq		THF, ACN, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT	≈ 90	18
0,08 eq	Carbonato de alímetilo (1,8eq), metóxido de tributilestano (0,3eq)	ACN, 70°C	≈ 70	24
0,3 eq	Cu(OAc) <sub>2</sub> (1 eq); O <sub>2</sub>	ACN, THF, 50°C	30	ND
0,1 eq	O <sub>2</sub>	DMSO, 80°C	≈ 70	ND
0,15 eq	O <sub>2</sub>	DMSO, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 35°C	80	ND

THF: tetrahidrofurano; ACN acetonitrilo; RT: temperatura ambiente; DMSO: dimetilsulfoxido; ND no determinado.

40 Ejemplo 5:

[0086] Se repitió la etapa 2 del ejemplo 2 usando diferentes reactivos y condiciones de reacción como se muestra en la Tabla 2. Se obtuvo 3-t-butildimetilsiloxi-estra-1, 3, 5 (10)-15-tetraen-17-ona. Los rendimientos y ratios de conversión se muestran en la Tabla 2.

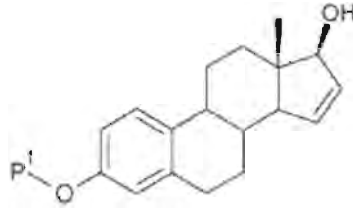
Tabla 2

<b>Pd(OAc)<sub>2</sub></b>	<b>Otros reactivos</b>	<b>Condiciones de reaccion</b>	<b>Ratio de conversión</b>	<b>Rendimiento aislado (%)</b>
1,4 eq		THF, RT	≈ 90	ND
0,1 eq	O <sub>2</sub>	DMSO, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 35°C	≈ 100	71
0,3 eq	Cu(OAc) <sub>2</sub> ; O <sub>2</sub>	DMSO, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 35°C	≈ 100	64
0,1 eq	Air	DMSO, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 35°C	≈ 95	65
0,15 eq	O <sub>2</sub>	DMSO, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 35°C	≈ 100	93

THF: tetrahidrofurano; ACN acetonitrilo; RT: temperatura ambiente; DMSO: dimetilsulfoxido; ND no determinado.

REIVINDICACIONES

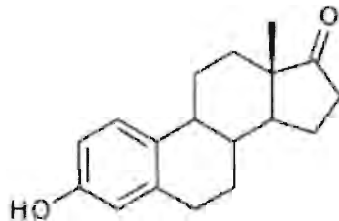
1. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



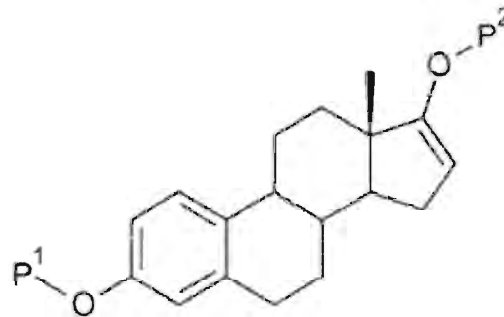
(I)

dicho proceso comprendiendo las etapas de:

- 5 a) reaccionar un compuesto de fórmula (II), con un agente silitante o acilante para producir un compuesto de fórmula (III), donde P<sup>1</sup> y P<sup>2</sup> son independientemente un grupo protector seleccionado entre R<sup>2</sup>-Si-R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, o R<sup>1</sup>CO-, donde R<sup>1</sup> es un grupo seleccionado entre C<sub>1-6</sub>alquilo o C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, cada grupo siendo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre fluoro o C<sub>1-4</sub>alquilo; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente un grupo seleccionado entre C<sub>1-6</sub>alquilo o fenilo, cada grupo siendo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre fluoro o C<sub>1-4</sub>alquilo;
- 10

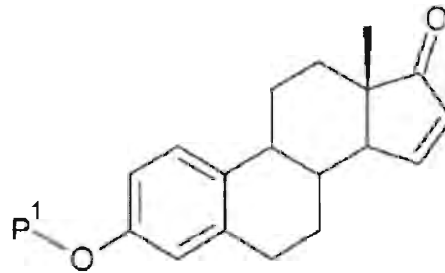


(II)



(III)

b) reaccionar el compuesto de fórmula (III) en presencia de acetato de paladio o cloruro de paladio para producir el compuesto de fórmula (IV); y

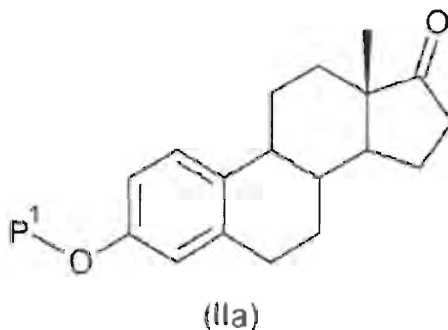


(IV)

- 15 c) reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con un agente reductor para producir el compuesto de fórmula (I).
2. El proceso según la reivindicación 1, donde P<sup>1</sup> es R<sup>1</sup>CO-.
- 20 3. El proceso según la reivindicación 1, donde P<sup>1</sup> es R<sup>2</sup>-Si-R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>.
4. El proceso según la reivindicación 3, donde P<sup>2</sup> es R<sup>2</sup>-Si-R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>.
- 5- El proceso, según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde P<sup>2</sup> es R<sup>1</sup>CO-.
- 25



6. El proceso según la reivindicación 5, donde la etapa (a) comprende la etapa de (a1) proteger el hidroxilo del compuesto de fórmula (II) con un agente sililante para producir un compuesto de fórmula (IIa), donde P<sup>1</sup> tiene el mismo significado que se ha definido en la reivindicación 3; y



- 5 (a2) proteger la cetona del compuesto de fórmula (IIa) en presencia de un agente acilante para producir el compuesto de fórmula (III).
7. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 5 y 6 donde el agente acilante es C<sub>2-6</sub>alqueniilC<sub>1-6</sub>alcanoato o C<sub>2-6</sub>alqueniilC<sub>3-6</sub>cicloalcanoato.
- 10 8. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 7, donde el agente sililante es seleccionado entre el grupo que comprende cloruro de C<sub>1-6</sub>alquilsililo, triflato de C<sub>1-6</sub>alquilsililo, cloruro de fenilsililo, triflato de fenilsililo, cloruro de C<sub>1-6</sub>alquilfenilsililo, triflato de C<sub>1-6</sub>alquilfenilsililo, cada grupo siendo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente elegidos entre fluoro o C<sub>1-4</sub>alquilo.
- 15 9. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde la etapa (b) se realiza en presencia de carbonato de C<sub>1-6</sub>alquileo de fórmula R<sup>b</sup>-O-CO-O-R<sup>a</sup>, donde R<sup>a</sup> es C<sub>1-6</sub>alquilo y R<sup>b</sup> es C<sub>2-6</sub>alqueniilo, y un compuesto de organoestaño.
- 20 10. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde dicho acetato de paladio o cloruro de paladio está presente en cantidades estequiométricas.
- 25 11. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la reacción se ejecuta con acetato de paladio o cloruro de paladio en cantidades catalíticas o sub-estequiométricas, preferentemente la reacción es ejecutada en atmósfera de oxígeno.
- 12- El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el agente reductor de la etapa (c) es seleccionado entre el grupo de compuestos de hidruros de metal.
- 30 13. El proceso según la reivindicación 12, donde el compuesto de hidruro de metal es seleccionado entre el grupo que comprende NaBH<sub>4</sub>/CeCl<sub>3</sub>, LiAlH<sub>4</sub>, NaBH<sub>4</sub>, NaBH(OAc)<sub>3</sub>, y ZnBH<sub>4</sub>.
- 35 14. Proceso para la preparación de estetrol, dicho proceso comprende preparar un compuesto de fórmula (I) por un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y además reaccionar el compuesto de fórmula (I) para producir estetrol.