

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 379**

51 Int. Cl.:

**C07J 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2001 E 08150796 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 1918295**

54 Título: **Procedimiento y productos intermedios para la producción de antiestrógenos 7-sustituidos**

30 Prioridad:

**14.10.2000 GB 0025221**

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

**05.09.2016**

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)  
Global Intellectual Property  
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**STEVENSON, ROBERT;  
KERR, FRASER WITTON;  
LANE, ANTHONY RAYMOND;  
BRAZIER, EVE JOANNE;  
HOGAN, PHILIP JOHN y  
LAFFAN, DAVID DERMOT PATRICK**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 581 379 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

Procedimiento y productos intermedios para la producción de antiestrógenos 7-sustituídos

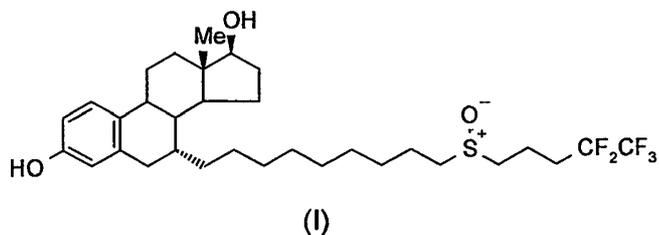
La invención se refiere a un nuevo procedimiento útil en la preparación de compuestos farmacéuticos tales como fulvestrant, y a nuevos productos intermedios para usar en el procedimiento.

5 El documento US 4659516 describe un grupo de derivados esteroideos que tienen actividad antiestrogénica.

Fulvestrant (Faslodex™, ZD9238, ICI 182,780) (Wakeling AE. J. Steroid Biochemistry 1990c; 37: 771-5, Wakeling AE, et al. J. Endocrinology 1987; 112: R7-10 and Wakeling AE et al. J. Steroid Biochemistry 1988; 3: 141-7) es un ejemplo particular de tales derivados esteroideos y es el primero de una nueva clase de potentes antiestrógenos puros que está completamente libre de la actividad agonista parcial, similar a la estrogénica, asociado a antiestrógenos disponibles actualmente como el tamoxifeno.

10 Fulvestrant ha demostrado ya eficacia en un ensayo en fase II realizado en mujeres cuyo cáncer de pecho ha progresado siguiendo una terapia con tamoxifeno (Howell et al., The Lancet, 1995, 345. 29-30). Fulvestrant tiene un nuevo mecanismo de acción, descrito como un regulador descendente de receptores estrogénicos, con evidencia clara de actividad antitumoral en cáncer avanzado de pecho.

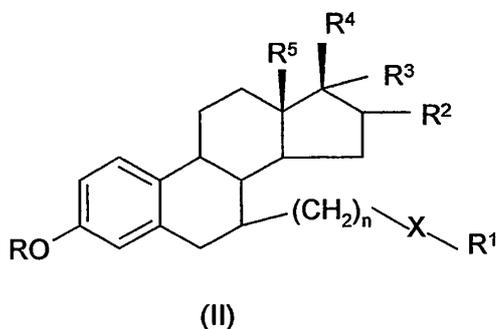
15 El nombre químico para fulvestrant es 7-alfa-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfonil)nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol y éste se representa con la fórmula (I).



20 En el documento US 4659516, columna 4 y siguientes, se describe una ruta de procedimiento para la preparación de compuestos de tipo similar a fulvestrant. En el Esquema 1 se describe un compendio del procedimiento general como se aplicaría a la preparación de fulvestrant. También se describe una ruta de procedimiento en Bowler J. (co-inventor del trabajo del documento US 4659516) Steroids (1989) 71-99 que es una ruta similar al Esquema 1 mostrado más adelante.

Los solicitantes han encontrado en particular rutas mejoradas para estos compuestos.

25 De acuerdo con la presente invención, se ha proporcionado un procedimiento para preparar un compuesto intermedio de fórmula (II),



en donde X es S,

n es 9;

R es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilos,

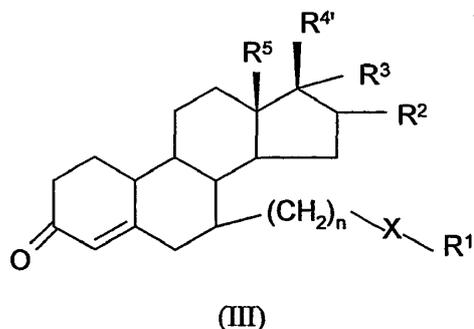
30 R<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o hidroxilo,

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>4</sup> es hidroxilo, alcanilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), carboxi-alcanilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o aroilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) (tal como benzoilo);

R<sup>5</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); procedimiento que comprende aromatización de un compuesto de fórmula (III)



5

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, n, X y R<sup>5</sup> son como se han definido con relación a la fórmula (II) y R<sup>4</sup> es un grupo R<sup>4</sup> o un grupo precursor del mismo, y, posteriormente si es necesario o se desea, realizar una o más de las etapas siguientes:

(i) separar grupos cualesquiera R protectores de grupos hidroxilo;

10 (ii) convertir un grupo precursor R<sup>4</sup> en un grupo R<sup>4</sup>, o cuando R<sup>4</sup> es un grupo R<sup>4</sup> convertirlo en un tal grupo diferente.

En particular, R<sup>4</sup> es un grupo OR<sup>10</sup> en donde R<sup>10</sup> es un grupo protector, por ejemplo un grupo protector de grupos hidroxilo tal como acilo, en particular acetilo. En este caso, separación del grupo protector usando métodos convencionales tales como los descritos en Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, por Green et al., publicado por John Wiley & Sons. En particular la desprotección, por ejemplo por hidrólisis, preferentemente hidrólisis alcalina con una base tal como un hidróxido de metal alcalino, producirá un compuesto de fórmula (II) en donde R<sup>17</sup> es hidroxilo.

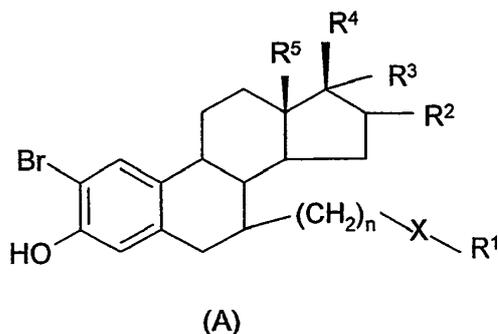
15

La aromatización del compuesto de fórmula (III) se puede realizar por diversos métodos convencionales, tales como los descritos en Steroids (1989) 71-99 y Steroids (1994) 621-627. En una realización particularmente preferida, la reacción se realiza usando una sal de cobre tal como bromuro cúprico. Más preferentemente la reacción se realiza en presencia de un agente acilante tal como un anhídrido de ácido, por ejemplo anhídrido acético. La sal de cobre, y preferentemente también anhídrido acético, se añaden adecuadamente a una disolución de un compuesto de fórmula (III) en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo a temperaturas moderadas, por ejemplo de alrededor de 0°-40°C y convenientemente a alrededor de 20°C. Al mismo tiempo se añade adecuadamente una sal, en particular un haluro de metal alcalino tal como bromuro de litio, con el fin de contribuir a la solubilización de la sal de cobre y reducir así la cantidad de disolvente requerida.

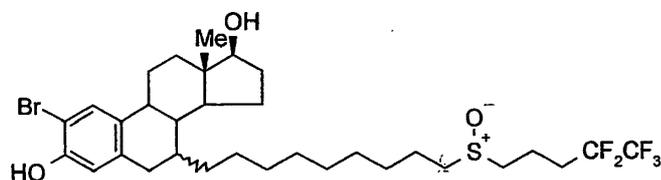
20

25

Se ha encontrado que el uso de un agente acetilante tal como anhídrido acético en la etapa de aromatización protege el fenol *in situ* y evita la formación de impurezas halogenadas, en particular 2-halo-impurezas (derivados halogenados en la posición 2) tales como 2-bromo-impurezas de fórmula (A).



Esto es probablemente una consecuencia del hecho de que se producen grupos acetiloxi en vez de grupos hidroxilo en el producto intermedio. Por ejemplo, se encontró presente la siguiente 2-bromo-impureza usando la ruta al fulvestrant publicada anteriormente.

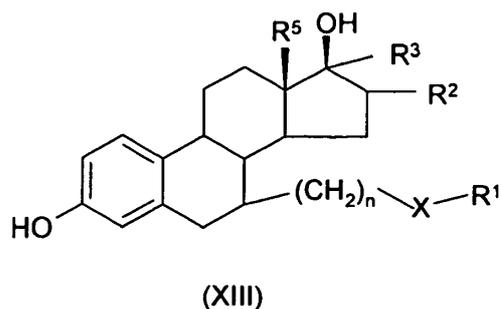


- 5 Se encontró que esta impureza era muy difícil de separar por cristalización en la purificación de fulvestrant. La formación de este producto se elimina en gran medida usando anhídrido acético en el procedimiento.

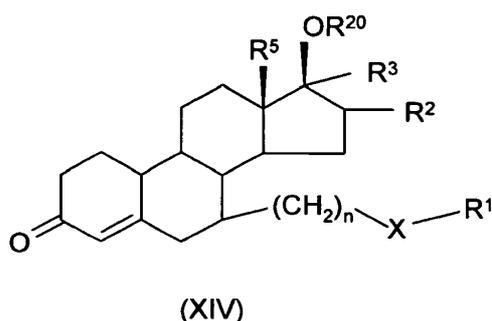
Además, usando un agente acetilante en la reacción, el producto de la reacción de aromatización es un compuesto de fórmula (II) en donde R es acetilo. Este se puede separar convenientemente en la etapa opcional (i), que, cuando R<sup>12</sup> es también un grupo acilo tal como acetilo, se puede combinar con la etapa (ii) en una sola reacción.

- 10 En una realización adicional preferida, se añade tiourea tras la reacción de aromatización para precipitar el residuo de cobre de la mezcla de reacción antes de la etapa de desacetilación.

Así, en una realización adicional la invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (XIII)

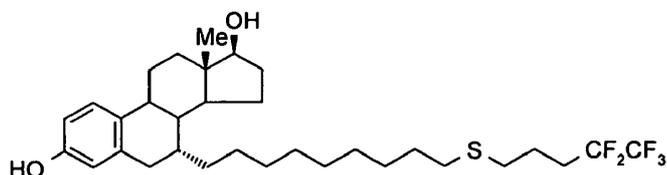


- 15 en donde X, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido con relación a la fórmula (II), haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIV)



en donde X, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido con relación a la fórmula (II), y R<sup>20</sup> es hidrógeno o un grupo protector, en particular un grupo acetilo, con una sal de cobre en presencia de anhídrido acético, e hidrolizando después los grupos acetiloxi así formados.

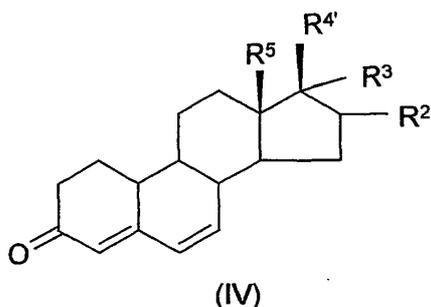
- 20 Un compuesto particular de fórmula (II) que se puede preparar por el método de la invención es un producto intermedio usado en la preparación de fulvestrant de fórmula (I). Tal compuesto es un compuesto de fórmula (IIA).



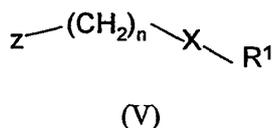
(IIA)

Los compuestos de fórmula (III) son intermedios novedosos y forman un aspecto adicional de la invención.

- 5 De acuerdo con el proceso de la presente invención, estos compuestos se preparan adecuadamente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



en donde  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^5$  son como se han definido con relación a la fórmula (II), y  $R^{4'}$  es como se ha definido con relación a la fórmula (III), con un compuesto de fórmula (V)



- 10 en donde  $n$ ,  $X$  y  $R^1$  son como se han definido con relación a la fórmula (II) y  $Z$  es un haluro metálico de fórmula  $R^{11}-M$  en donde  $M$  es un ión metálico y  $R^{11}$  es un átomo de halógeno.

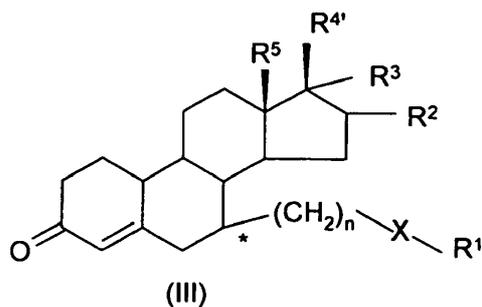
$M$  se selecciona preferentemente de magnesio, zinc, aluminio y titanio. Un átomo metálico  $M$  preferido es magnesio.

- 15  $R^{11}$  se selecciona preferentemente de cloro, bromo y yodo. Un halógeno  $R^{11}$  preferido es bromo. Así, en una realización preferida el compuesto de fórmula (V) es un reactivo organometálico y en particular un reactivo de Grignard.

La reacción de copulación entre el reactivo organometálico (V) y un compuesto de fórmula (IV) se favorece por la adición de una sal cuprosa, tal como un haluro o un cianuro (en donde preferentemente la sal es un cloruro), opcionalmente complejada con un ligando que contiene azufre o fósforo, todo disuelto en un disolvente adecuado.

- 20 En una realización particular, se ha encontrado que son necesarias solamente cantidades catalíticas de la sal cuprosa, por ejemplo inferiores a 0,01 equivalentes. Un disolvente adecuado es un éter, preferentemente tetrahidrofurano.

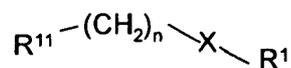
Usando esta reacción, se ha encontrado que hay mayor preponderancia de una forma isómera preferida del compuesto de fórmula (III). Específicamente, el enlace indicado por un asterisco en la copia siguiente de la fórmula (III) puede estar en dos orientaciones estereoquímicas que dan lugar a una forma  $\alpha$  y  $\beta$  del producto.



- 25 Se ha encontrado, en particular en el caso de fulvestrant, que se prefiere la forma  $\alpha$ . La ruta publicada anteriormente para este compuesto dio por resultado una mezcla de las formas  $\alpha/\beta$  de alrededor de 1,9:1, mientras que usando un

compuesto organometálico de fórmula (V) como se ha descrito anteriormente se logran mayores niveles de la forma  $\alpha$  preferida, por ejemplo en una relación de  $\alpha/\beta$  de 2,5:1.

El reactivo organometálico de fórmula (V) se forma convenientemente por la adición de elemento metálico M al haluro de alquilo de fórmula (VI),



(VI)

5 en donde n, R<sup>1</sup> y X son como se han definido con relación a la fórmula (II) y R<sup>11</sup> es como se ha definido anteriormente con relación a la fórmula (V), en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o éter.

Los compuestos de fórmula (VI) son o compuestos conocidos (ver por ejemplo WO93/06124 Ejemplo 4c) o se pueden preparar a partir de compuestos conocidos por métodos convencionales.

10 La reacción entre compuestos de fórmula (IV) y (V) es un método novedoso y forma un aspecto adicional de la invención.

Ejemplos adecuados de R<sup>2</sup> son hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), pero preferentemente hidrógeno.

Preferentemente R<sup>3</sup> es hidrógeno.

15 Un ejemplo particular de un grupo adecuado R<sup>4</sup> es hidroxilo o alcaniloxi tal como acetoxi. En particular en estos compuestos R<sup>4</sup> es hidroxilo y R<sup>4'</sup> es acetoxi.

Convenientemente R<sup>5</sup> es un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), y en particular metilo.

20 Los compuestos de fórmula (II) son derivados esteroideos terapéuticos o productos intermedios usados en la preparación de tales compuestos. En particular, en los compuestos de fórmula (II) el S se puede oxidar, en particular usando agentes oxidantes tales como peróxido de hidrógeno o peryodato, para convertir el grupo X en un grupo SO, y después someterlos a purificación adicional como sea necesario. Los productos se pueden obtener en forma de compuestos libres, de sus sales farmacéuticamente aceptables, de sus ésteres, o de cualquier solvato posible de cualquiera de éstos.

25 Los métodos y productos intermedios de la invención forman una nueva ruta económica para la preparación de ciertos derivados esteroideos que incluyen fulvestrant. Esta ruta para la preparación de fulvestrant se compendia convenientemente en el Esquema 2 más adelante.

La ruta del Esquema 1 tiene los inconvenientes siguientes cuando se compara con la ruta del Esquema 2:

1. Hay siete etapas a partir del producto intermedio caro "dienónico".
2. No hay productos intermedios cristalinos entre el material de partida y el producto final. Por tanto, son difíciles el aislamiento y purificación entre etapas.
- 30 3. El rendimiento es bajo - necesitando aproximadamente una relación en peso de 11 de dienona para producir 1 de fulvestrant.
4. La etapa de añadir la cadena lateral a la posición 7 del esteroide dienónico es favorable a la posición  $\alpha$  preferida en comparación con la indeseada posición  $\beta$  en una relación de 1,9:1.

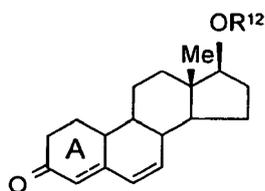
El procedimiento del Esquema 2 ofrece varias ventajas cuando se compara con el procedimiento del Esquema 1.

- 35 1. Hay solamente cuatro etapas a partir del producto intermedio dienónico.
2. Aunque en el caso de fulvestrant ninguno de los productos intermedios puede ser cristalizado, haciendo difícil el aislamiento y purificación, la reacción global puede realizarse en disolución hasta que se obtiene el producto final que puede cristalizarse de la disolución.
- 3 El rendimiento se mejora en gran medida - necesitando aproximadamente una relación en peso de 2 de dienona para producir 1 de fulvestrant.
- 40 4. La relación  $\alpha/\beta$  mejora a alrededor de 2,5:1.

La forma  $\beta$  indeseada de fulvestrant se separa después de la etapa de oxidación como la etapa final previa a la purificación por recristalización.

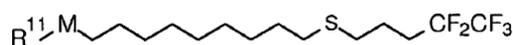
En una realización particular, el procedimiento de la invención se usa para producir un compuesto de fórmula (IIA) como se ha definido anteriormente, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) como se define más adelante, y separación del grupo protector  $R^{12}$ . En este caso  $R^{12}$  es convenientemente acetilo y se separa por hidrólisis alcalina.

- 5 Por tanto, en un aspecto adicional la invención proporciona un procedimiento para la preparación de fulvestrant que comprende copular un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

en donde  $R^{12}$  es un grupo protector, con un compuesto de fórmula (XI),



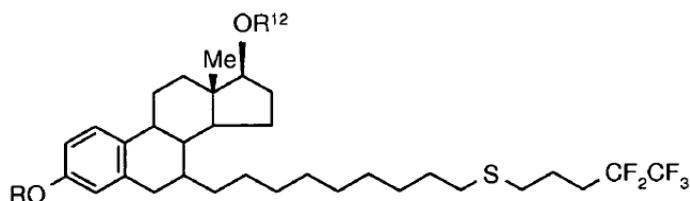
(XI)

- 10 en donde M y  $R^{11}$  son como se han definido con relación a la fórmula (V), y realizar las tres etapas siguientes al producto formado

- (1) aromatización del anillo-A
- (2) separar el grupo protector  $R^{12}$
- (3) oxidación del sulfuro al sulfóxido para formar fulvestrant.

- 15 Grupos protectores  $R^{12}$  preferidos son los grupos acilo tales como acetilo.

Como se ha descrito anteriormente, la aromatización del anillo A se realiza adecuadamente en presencia de un agente acetilante tal como anhídrido acético. Este protege al anillo fenólico *in situ*, y además produce un compuesto intermedio de fórmula (IX)

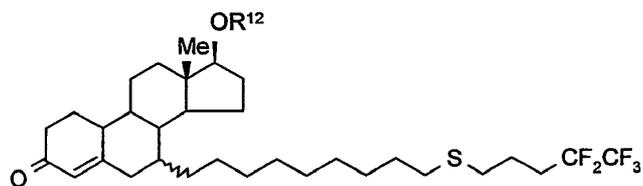


(IX)

- 20 en donde R es acetilo y  $R^{12}$  es como se ha definido anteriormente. Entonces el grupo R puede separarse simultáneamente con el grupo  $R^{12}$  en la etapa (2) en particular cuando el último es acetilo.

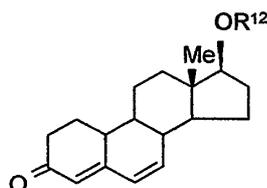
- 25 La etapa de oxidación puede realizarse también por el usuario experto de acuerdo con técnicas conocidas. Se debe tener cuidado en la elección de reactivos y condiciones usadas para evitar formación de la sulfona. Se puede usar cualquier agente conocido en la técnica para la oxidación de sulfuro a sulfóxido, por ejemplo peróxido de hidrógeno, un perácido (tal como peryodato o ácido 3-cloroperóxibenzoico o peroxiacético), oxígeno gaseoso en presencia de platino o halógenos y fuentes de halógeno positivo tal como hipoclorito sódico y sales de cerio IV. La oxidación se realiza generalmente bajo condiciones tan suaves como sea posible con el fin de reducir el riesgo de oxidación excesiva. En un procedimiento preferido se usan 2,0 equivalentes de peróxido de hidrógeno.

- 30 Una característica particular adicional de la invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VIII),



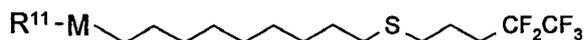
(VIII)

en donde  $R^{12}$  es un grupo protector, que comprende copular un compuesto de fórmula (VIII)



(VII)

en donde  $R^{12}$  es un grupo protector, con un compuesto de fórmula (XI),



(XI)

5

en donde M es un átomo metálico y  $R^{11}$  es un átomo de halógeno. La reacción se realiza adecuadamente como se ha descrito anteriormente con relación a la reacción entre compuestos de fórmula (IV) y (V). Así, preferentemente M se selecciona de magnesio, zinc, aluminio y titanio. Un átomo metálico M preferido es magnesio.  $R^{11}$  se selecciona preferentemente de cloro, bromo y yodo. Un halógeno  $R^{11}$  preferido es bromo. Preferentemente el reactivo organometálico es un reactivo de Grignard.

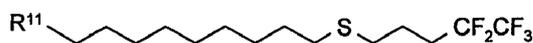
10

La reacción de copulación entre el reactivo organometálico de fórmula (XI) y un compuesto de fórmula (VII) se favorece por la adición de una sal cuprosa, tal como haluro o cianuro (en donde preferentemente la sal es un cloruro), opcionalmente complejada con un ligando que contiene azufre o fósforo, todo disuelto en un disolvente adecuado. Se ha encontrado que son necesarias solamente cantidades catalíticas de la sal cuprosa.

15

Un disolvente adecuado es un éter, preferentemente tetrahidrofurano.

El reactivo organometálico (XI) se forma convenientemente por adición de elemento metálico M al haluro de alquilo de fórmula (XII)



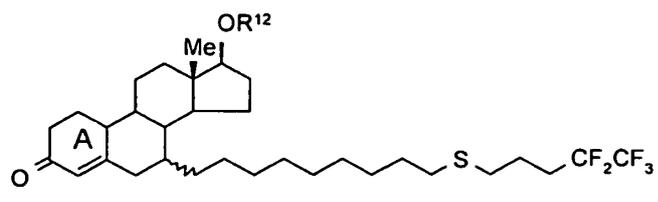
(XII)

en donde  $R^{11}$  es como se ha definido anteriormente, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o éter.

20

La invención proporciona además un procedimiento para la preparación de fulvestrant, o una sal o éster del mismo aceptable farmacéuticamente, o un hidrato de cualquiera de éstos, que comprende

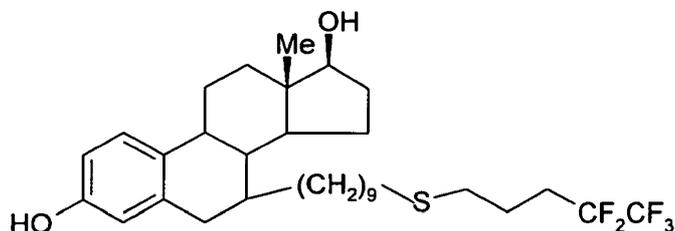
- (a) copular un compuesto de fórmula (VII) como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula (XI) como se ha definido anteriormente; por la adición de una sal cuprosa; siendo todo disuelto en un disolvente adecuado para formar un producto de fórmula (VIII)



(VIII)

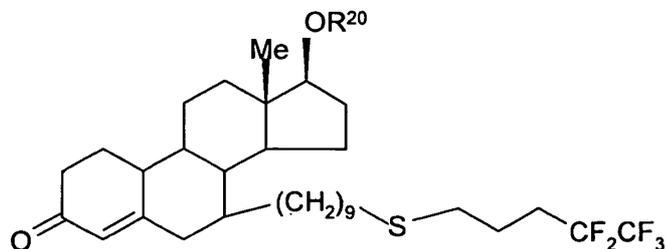
- (b) aromatización del anillo A;
- (c) separar el grupo protector R<sup>12</sup> y
- (d) oxidar el grupo sulfuro a sulfóxido para formar fulvestrant.

5 Aún una realización específica adicional implica una aromatización y desacetilación para producir compuestos intermedios de fulvestrant. En particular, comprende un método para preparar un compuesto de fórmula (XIIIA)



(XIIIA)

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIVA)



(XIVA)

10 en donde R<sup>20</sup> es hidrógeno o un grupo protector, en particular un grupo acetilo, con una sal de cobre en presencia de anhídrido acético, e hidrolizando después los grupos acetiloxi así formados.

La invención se ilustra por los ejemplos siguientes no limitantes, en donde las anotaciones tales como EAS y PHS son como en el Esquema 2 mostrado más adelante.

#### Ejemplo 1

#### 15 Preparación de Iniciador de Grignard

Las expresiones volumen relativo y peso relativo se refieren al peso de bromuro.

Se añade bromuro (0,2 equivalentes) a raspaduras de magnesio (1,15 equivalentes) y tetrahidrofurano (2,0 volúmenes relativos), después se añade yodo (0,001 de peso relativo) para iniciar la reacción. La mezcla se diluye con más tetrahidrofurano (2,75 volúmenes relativos) y la temperatura se eleva a alrededor de 45°C. Se añade más bromuro (0,8 equivalentes) en varias porciones. La mezcla se enfría, el exceso de magnesio se deja sedimentar y la disolución de iniciador de reactivo de Grignard se decanta antes de usar en la próxima etapa.

20

#### Ejemplo 2

#### Preparación de Fulvestrant EAS

La expresión volumen relativo se refiere al peso de dienona.

5 A una disolución de iniciador de reactivo de Grignard (alrededor de 0,05 equivalentes) mantenida bajo una atmósfera de nitrógeno se añaden raspaduras de magnesio (2,19 equivalentes) y tetrahidrofurano (8,4 volúmenes relativos) y la mezcla se calienta a alrededor de 45°C. Se añade bromuro (0,247 equivalentes) para iniciar la reacción, después la mezcla se diluye con tetrahidrofurano (2,2 volúmenes relativos) y se añade más bromuro (1,54 equivalentes) en varias porciones manteniendo la temperatura a alrededor de 45°C. La mezcla se enfría y el exceso de magnesio se deja sedimentar. Para iniciar subsiguientes lotes de reactivo de Grignard se retiene 17% de la disolución y el restante 83% de la disolución se decanta para usar en la próxima etapa.

10 La disolución de reactivo de Grignard (1,35 equivalentes) en tetrahidrofurano se diluye con más tetrahidrofurano (2,1 volúmenes relativos) y se enfría a -34°C. Se añade cloruro cuproso (0,078 equivalentes) seguido por una disolución de dienona (1,00 equivalente) en tetrahidrofurano (4,7 volúmenes relativos). La reacción se extingue con una disolución de ácido acético (4,47 equivalentes) en tetrahidrofurano (1,3 volúmenes relativos) y la mezcla se calienta a 20°C, después se diluye con agua (7,0 volúmenes relativos). El tetrahidrofurano se separa por destilación y, tras la adición de más agua (3,0 volúmenes relativos), el producto se extrae en isohexano (5,0 volúmenes relativos). La fase orgánica se separa y se lava con cloruro potásico acuoso al 25% peso/volumen (4,9 volúmenes relativos). La disolución de Fulvestrant EAS en isohexano así obtenida es adecuada para usar directamente en la próxima etapa. El rendimiento de Fulvestrant EAS está en el intervalo de 90-95%.

### Ejemplo 3

#### Preparación de Fulvestrant PHS

20 La expresión volumen relativo se refiere al peso de Fulvestrant EAS. Se destila isohexano de la disolución de Fulvestrant EAS (nominalmente 1,00 equivalente) y se reemplaza por acetonitrilo (3,0 volúmenes relativos). Se añade una disolución de bromuro cúprico (2,36 equivalentes), bromuro de litio (1,66 equivalentes) y anhídrido acético (1,15 equivalentes) en acetonitrilo (3,0 volúmenes relativos) durante alrededor de tres horas manteniendo la temperatura a alrededor de 20°C. Se añade una porción adicional de anhídrido acético (0,85 equivalentes) y después de cuatro horas se vierte la disolución en una mezcla de tiourea (3,78 equivalentes), tolueno (3,0 volúmenes relativos) y agua (5,0 volúmenes relativos) enfriada por debajo de 10°C. El pH de la mezcla se ajusta a alrededor de 3 por adición de hidrogenofosfato dipotásico (2,20 equivalentes) y el complejo de cobre precipitado se separa por filtración. La torta de filtro se lava con tolueno (4,0 volúmenes relativos) y la disolución de tolueno que contiene Fulvestrant Acetil PAS se lava tres veces con disolución de cloruro sódico al 10% peso/volumen (3,0 volúmenes relativos) a alrededor de 60°C. El tolueno se separa por destilación y se reemplaza por metanol (3,0 volúmenes relativos). Se añade disolución de hidróxido sódico al 47% peso/peso (2,80 equivalentes) y la mezcla se mantiene a 30°C durante cinco horas. Al final de la hidrólisis la disolución metanólica acuosa se extrae tres veces con isohexano (2,7 volúmenes relativos) y se neutraliza con ácido acético (2,37 equivalentes). El metanol se separa por destilación y el residuo se reparte entre agua (1,3 volúmenes relativos) y acetato de etilo (4,0 volúmenes relativos). La fase orgánica se concentra por destilación para proporcionar fulvestrant PHS como una disolución de aproximadamente 50% peso/peso en acetato de etilo que es adecuada para usar directamente en la próxima etapa. El rendimiento de Fulvestrant PHS está en el intervalo de 80-85%.

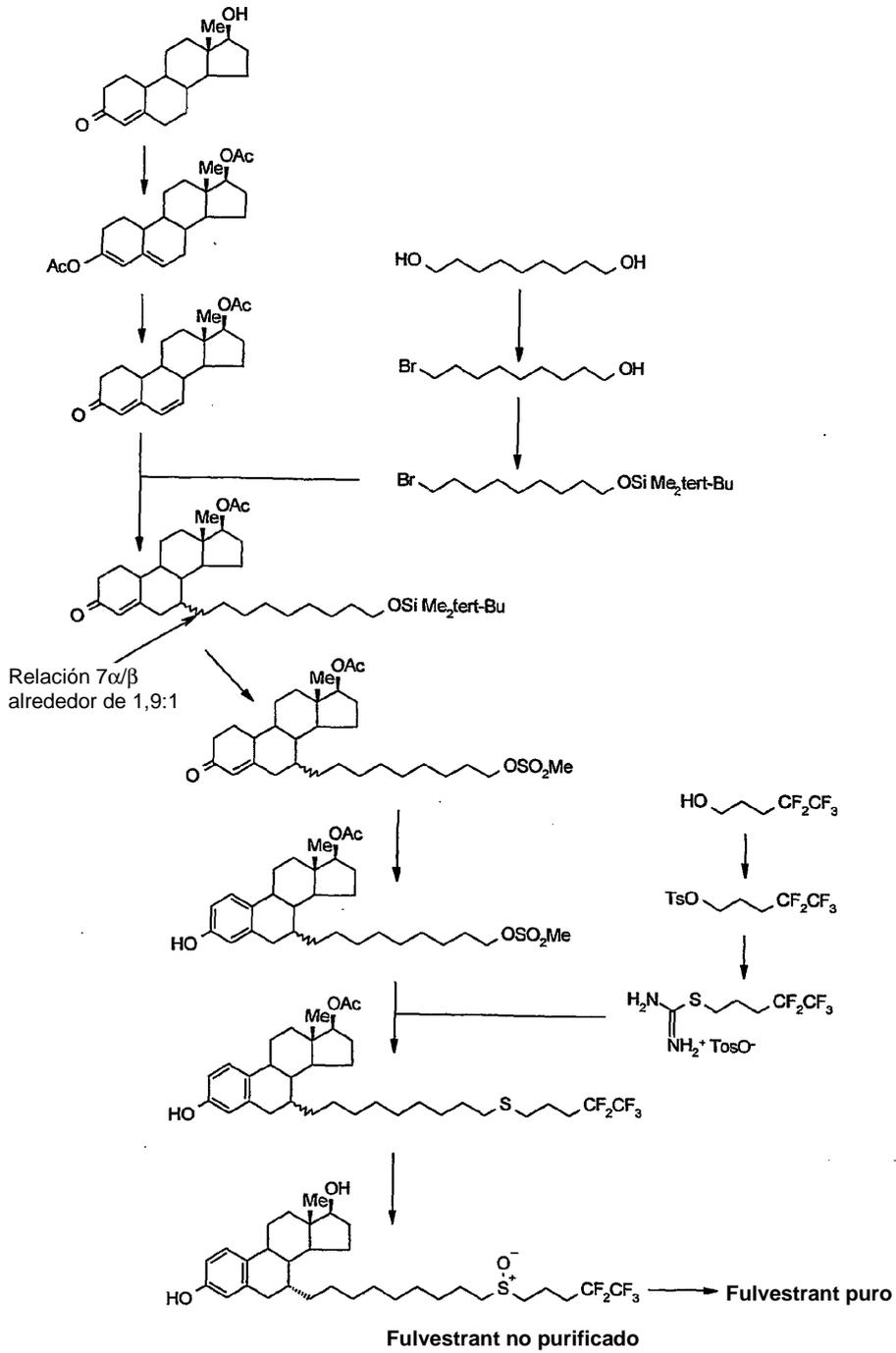
### Ejemplo 4

#### Preparación de Fulvestrant

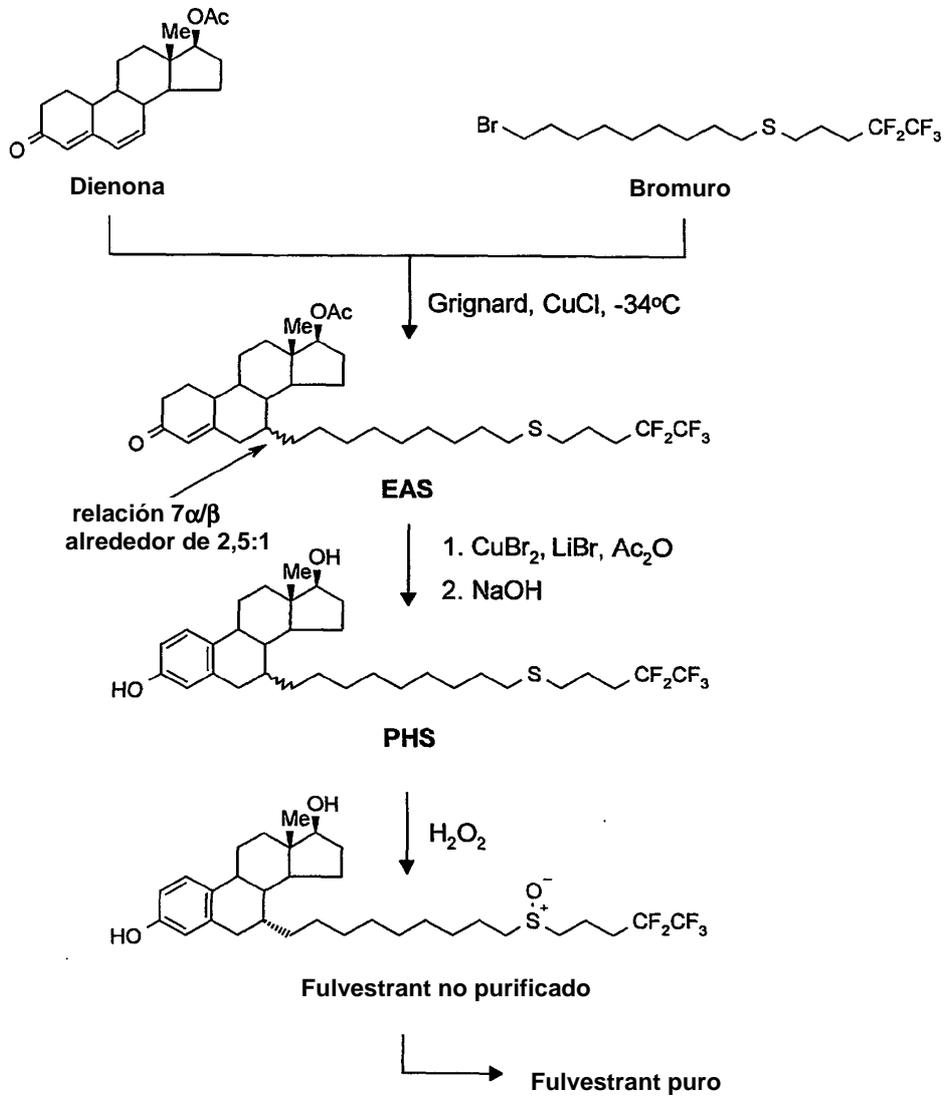
40 La expresión volumen relativo se refiere al peso de Fulvestrant PHS.

45 La disolución de Fulvestrant PHS (nominalmente 1,00 equivalente) en acetato de etilo se diluye con acetato de etilo (2,5 volúmenes relativos). Se añade ácido acético (6,00 equivalentes) seguido por peróxido de hidrógeno acuoso al 17% peso/volumen (2,00 equivalentes) y la mezcla se agita a 23°C durante 8 horas. Se añade una porción adicional de acetato de etilo (2,0 volúmenes relativos) y el peróxido de hidrógeno en exceso se elimina con una disolución de sulfito sódico (1,50 equivalentes) en agua (3,5 volúmenes relativos). La mezcla se neutraliza con hidróxido sódico acuoso diluido (6,30 equivalentes) y la fase orgánica se separa y se lava con agua (2,0 volúmenes relativos). La disolución de acetato de etilo se seca y se concentra por destilación (a alrededor de 2,5 volúmenes relativos), después se enfría a 10°C con siembra de cristales para favorecer la cristalización. El sólido se separa por filtración y se lava con acetato de etilo frío (1,0 volumen relativo). Se realizan cristalizaciones adicionales en acetato de etilo (alrededor de 2,5 volúmenes relativos) para lograr la pureza requerida. El rendimiento total de Fulvestrant a partir de dienona es de alrededor de 30%.

**Esquema 1**

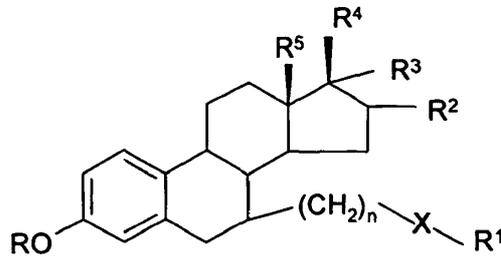


**Esquema 2**



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto intermedio de fórmula (II)



(II)

en donde X es S;

5 n es 9;

R es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilos,

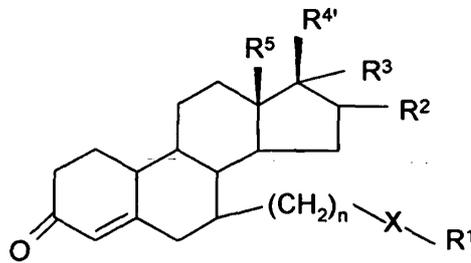
R<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o hidroxilo,

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>);

10 R<sup>4</sup> es hidroxilo, alcanoiloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), carboxi-alcanoiloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o aroiloxi (tal como benzoiloxi);

R<sup>5</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); procedimiento que comprende aromatización de un compuesto de fórmula (III)

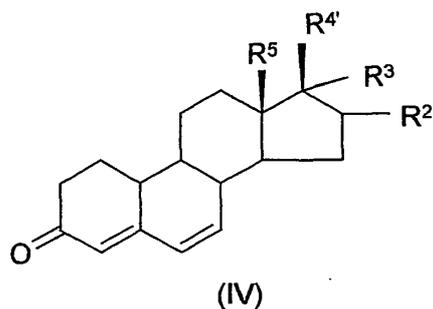


(III)

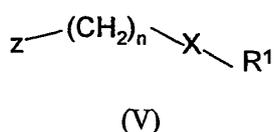
en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, n, X y R<sup>5</sup> son como se han definido con relación a la fórmula (II) y R<sup>4'</sup> es un grupo R<sup>4</sup> o un grupo precursor del mismo, y, posteriormente si es necesario o se desea, realizar una o más de las etapas siguientes:

- 15
- (i) separar grupos cualesquiera R protectores de grupos hidroxilo;
  - (ii) convertir un grupo precursor R<sup>4'</sup> en un grupo R<sup>4</sup>, o cuando R<sup>4'</sup> es un grupo R<sup>4</sup> convertirlo en un tal grupo diferente;

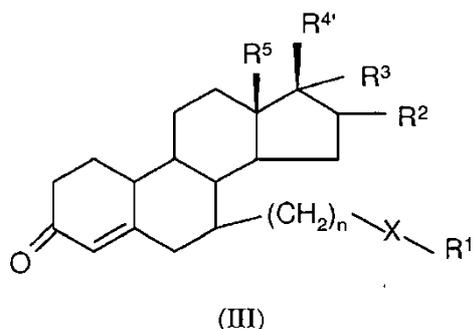
en donde el compuesto de fórmula (III) se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



en donde  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^5$  son como se han definido con relación a la fórmula (II), y  $R^{4'}$  es como se ha definido con relación a la fórmula (III), con un compuesto de fórmula (V)

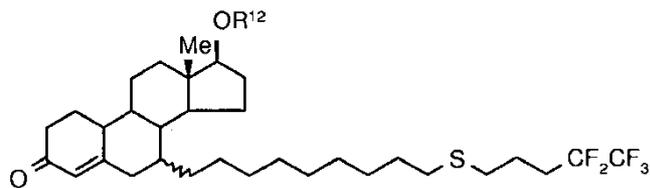


- 5 en donde  $n$ ,  $X$  y  $R^1$  son como se han definido con relación a la fórmula (II) y  $Z$  es un haluro metálico de fórmula  $R^{11}-M$  en donde  $M$  es un ión metálico y  $R^{11}$  es un átomo de halógeno.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R$  es un grupo acilo.
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde  $R^{4'}$  es un grupo  $OR^{10}$  en donde  $R^{10}$  es un grupo acilo, separable por hidrólisis alcalina.
- 10 4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en donde tanto  $R$  como  $R^{10}$  son acetilo, y las etapas opcionales (i) y (ii) se dirigen conjuntamente en una sola etapa de desacilación.
5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la aromatización se realiza usando una sal de cobre.
- 15 6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la reacción de aromatización se realiza en presencia de una sal de metal alcalino.
7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en donde se usa tiourea para precipitar residuo de cobre tras la aromatización.
8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en donde  $M$  es magnesio.
9. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la reacción de copulación se dirige en presencia de una cantidad catalítica de una sal cuprosa.
- 20 10. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde en el compuesto de fórmula (II) el grupo  $X$  se oxida a un grupo  $SO$ .
11. Un compuesto de fórmula (III):



- 25 en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $n$ ,  $X$  y  $R^5$  son como se han definido con relación a la fórmula (II) de la reivindicación 1 y  $R^{4'}$  es un grupo  $R^4$  como se ha definido con relación a la fórmula (II) de la reivindicación 1 o uno de sus grupos precursores.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, que tiene la fórmula (VIII)

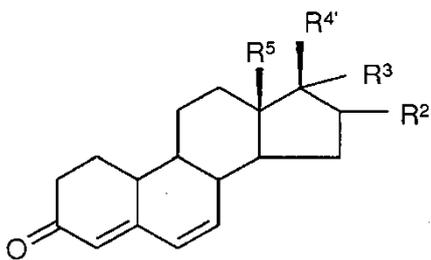


(VIII)

en donde R<sup>12</sup> es un grupo protector.

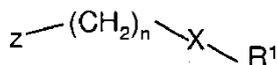
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R<sup>12</sup> es un grupo acetilo.

5 14. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en donde el proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



(IV)

en donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (V)



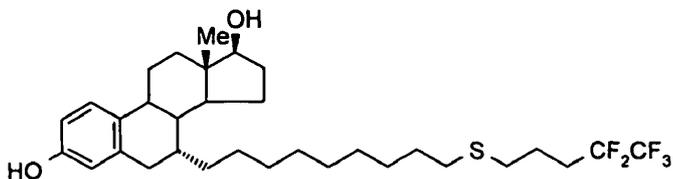
(V)

10 en donde n, X y R<sup>1</sup> son como se han definido en la reivindicación 1 y Z es un haluro metálico de fórmula R<sup>11</sup>-M, en donde M es un ion metálico y R<sup>11</sup> es un átomo de halógeno.

15. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en donde M es magnesio.

16. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14 o la reivindicación 15, en donde la reacción de copulación se realiza en presencia de una cantidad catalítica de una sal cuprosa.

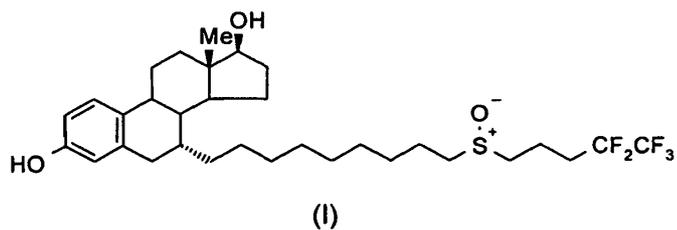
15 17. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de fórmula (IIA)



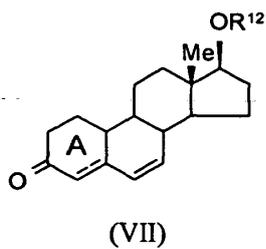
(IIA)

procedimiento que comprende aromatización de un compuesto de fórmula (VIII) como se ha definido en la reivindicación 12, y separación del grupo protector R<sup>12</sup>.

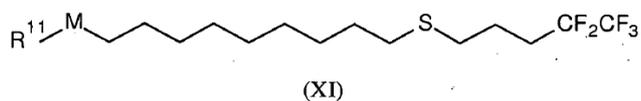
18. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17 para la preparación de fulvestrant de fórmula (I)



que comprende copular un compuesto de fórmula (VII)



en donde R<sup>12</sup> es un grupo protector, con un compuesto de fórmula (XI),



5

en donde M y R<sup>11</sup> son como se han definido en la reivindicación 1 con relación a la fórmula (V), y realizar las tres etapas siguientes al producto formado

(1) aromatización del anillo-A

(2) separar el grupo protector R<sup>12</sup>

10 (3) oxidación del sulfuro al sulfóxido para formar fulvestrant.