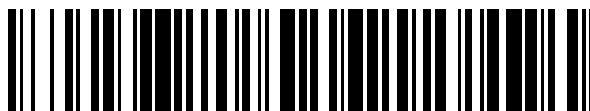


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 316**

51 Int. Cl.:

C07J 75/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.10.2012 PCT/EP2012/069761**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2013 WO13050553**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2012 E 12778664 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2764008**

54 Título: **Proceso para la producción de Estetrol**

30 Prioridad:

**07.10.2011 EP 11184278
07.10.2011 US 201161544591 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.12.2016

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

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 593 316 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso para la producción de Estetrol.

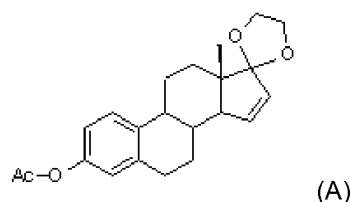
5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la síntesis de Estetrol.

Antecedentes de la invención

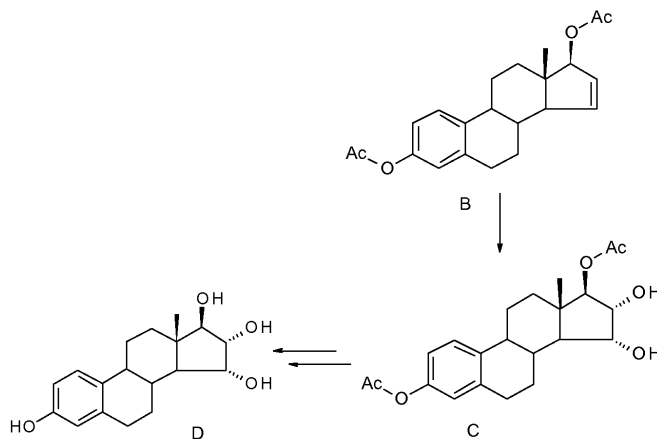
10 Las sustancias estrogénicas son comúnmente usadas en métodos de Terapia de Reemplazo Hormonal (HRT, por sus siglas en inglés) y métodos para la anticoncepción femenina. El Estetrol es un estrógeno biogénico producido de manera endógena por el hígado fetal durante el embarazo humano. Recientemente, se ha descubierto que el estetrol es efectivo como sustancia estrogénica para uso en HRT. Otras aplicaciones importantes de estetrol se encuentran en los campos de la anticoncepción, la terapia de enfermedades autoinmunes, la prevención y la terapia de tumores de mama y de colon, la estimulación de la libido, el cuidado de la piel y la cicatrización de heridas.

15 La síntesis de estetrol y derivados del mismo son conocidos en la técnica. J. FISHMAN y H. GUZIK (J.Org.Chem, Vol 33, n° 8,3133-3135, 1968) describen una vía para estra-1,3,5(10)-trieno-3,15 α ,16 α ,17 β -tetrol (estetrol) que comprende la cis-hidroxilación de un doble enlace de dioxolano α - β insaturado derivado de la fórmula A, en donde Ac es acetilo.



25 Para la cis-hidroxilación del compuesto (A) se utilizó tetróxido de osmio y se obtuvo 17,17-etilenodioxiestra-1,3,5(10)-trieno-3,15 α ,16 α -triol-3-acetato como producto principal. Sin embargo, los intentos de eliminar el grupo dioxolano fallaron por completo.

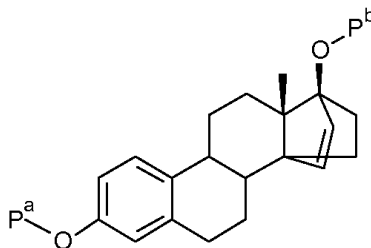
30 El grupo carbonilo en C₁₇ de 3-hidroxiestra-1,3,5(10),15-tetraeno-17-ona fue reducido con LiAlH₄ a estra-1,3,5(10),15-tetraeno-3,17-diol que fue aislado como el diacetato (compuesto B). El compuesto B fue sometido a cis-hidroxilación del doble enlace del anillo D utilizando tetróxido de osmio, lo que resultó en la formación de estra-1,3,5(10)-trieno-3,15 α ,16 α ,17 α -tetraol-3,17-diacetato (compuesto C) como producto principal relacionado con estra-1,3,5(10)-trieno-3,15 β ,16 β ,17 β -tetrol-3,17-diacetato. Estos compuestos fueron aislados mediante cromatografía de capa fina. El compuesto C bajo calentamiento con K₂CO₃ en metanol produce estetrol (compuesto D) (Esquema 1). El rendimiento total de este proceso de tres etapas fue, empezando por estrona 3-hidroxiestra-1,3,5(10),15-tetraeno-17-ona, de solamente alrededor del 7%.



Esquema 1

Verhaar M.T; et al (WO 2004/041839) describe un proceso para la preparación de estetrol por medio de cis-hidroxiación de 17-acetiloxi-3-benciloxi-estra-1,3,5(10),15-tetraeno utilizando tetraóxido de osmio y N-óxido de trimetilamina en THF a 50°C. El resultante del derivado crudo 15,16-dihidroxiado fue obtenido en 84% de rendimiento pero fueron necesarias varias cristalizaciones para purificar este intermedio. Finalmente, el rendimiento después de estas purificaciones fue de alrededor del 43%.

Bull, James R; et al en Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999),(2), 241-51; 1990 describió una cis-hidroxiación utilizando tetraóxido de osmio en un derivado de 14,17-etano de la fórmula (E) en donde Pa es un grupo metilo y Pb es un grupo acetilo. Se obtuvo una mezcla que consiste en alrededor de un 56% de derivado de α,α -dihidroxi y 27% de derivado de β,β -dihidroxi.



(E)

Además de la poca selectividad para la dihidroxilación de osmio catalizado de estos derivados de 17 β -acetiloxi, se necesitan purificaciones exhaustivas.

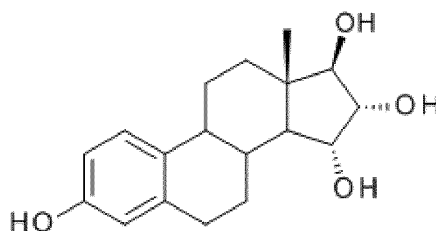
Sigue existiendo una necesidad de síntesis mejorada de estra-1,3,5(10),15 α ,16 α ,17 β -tetrol (estetrol).

Es por lo tanto un objeto de la presente invención proporcionar un proceso para la preparación de estra-1,3,5(10)-trieno,15 α ,16 α ,17 β -tetrol que supere al menos una de las desventajas de la técnica anterior.

Breve Descripción de la Invención

Los presentes inventores han encontrado ahora que este objeto puede obtenerse al utilizar un proceso según se define en las reivindicaciones anexas.

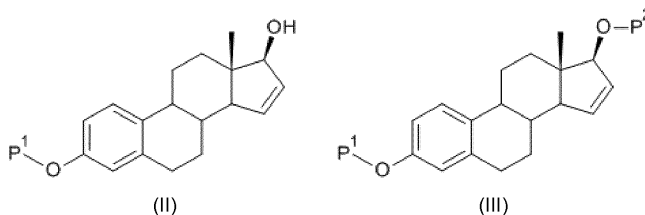
De acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) (estra-1,3,5(10)-trieno-3,15 α ,16 α ,17 β -tetrol):



(I)

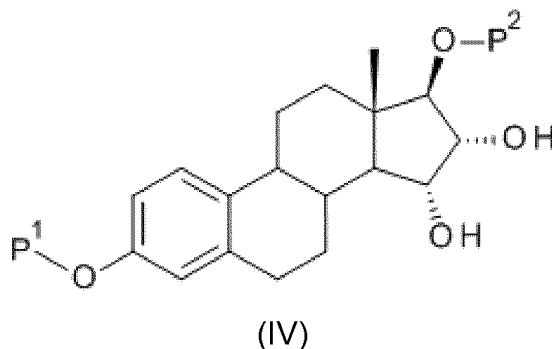
Comprendiendo tal proceso las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II), con un agente de siliación para producir un compuesto de la fórmula (III),



en donde P¹ es un grupo protector seleccionado de R¹CO-, o R²Si(R³)(R⁴)-, P² es un grupo protector seleccionado de (R²)Si(R³)(R⁴)-, en donde R¹ es un grupo seleccionado de C₁₋₆alquilo o C₃₋₆cicloalquilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C₁₋₄alquilo; R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente un grupo seleccionado de C₁₋₆alquilo o fenilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C₁₋₄alquilo;

b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (III) en presencia de al menos un agente oxidante seleccionado de una sal de permanganato, óxido de osmio, peróxido de hidrógeno o yodo y acetato de plata para producir un compuesto de la fórmula (IV); y



c) desproteger el compuesto de la fórmula (IV) para producir el compuesto de la fórmula (I).

La invención proporciona un proceso mejorado para producir un compuesto de la fórmula (I) con un rendimiento significativamente más alto y/o a un menor coste que mediante la anterior síntesis conocida. En particular, el presente proceso permite la preparación de estra-1,3,5(10)-trieno-3,15 α ,16 α ,17 β -tretol como el producto principal con poco o nada de un isómero estra-1,3,5(10)-trieno-3,15 β ,16 β ,17 β -tretol.

De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención también incluye estetrol directamente obtenido mediante el proceso de acuerdo con la presente invención, para su uso en un método seleccionado de un método para terapia de reemplazo hormonal, un método para el tratamiento de la sequedad vaginal, un método de anticoncepción, un método para estimular la libido, un método para tratamientos de la piel, un método para favorecer la cicatrización y un método para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo consistente en enfermedades autoinmunes, tumores de mama y tumores colorrectales.

Las características anteriores y otras, así como las características y las ventajas de la presente invención, serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, la cual ilustra, a modo de ejemplo, los principios de la invención.

Descripción detallada de la invención

Se debe entender, además, que la terminología utilizada en la presente invención no tiene el propósito de limitar, ya que el alcance de la presente invención estará limitado únicamente por las reivindicaciones anexas.

Según se utiliza en la presente invención, las formas en singular “un”, “una”, “el” y “la” incluyen tanto referentes singulares como plurales a menos que el contexto claramente indique otra cosa.

Los términos “que comprende”, “comprende” y “compuesto por” según se utilizan en la presente invención son sinónimos de “que incluye”, “incluye” o “que contiene”, “contiene”, y son inclusivos o no son limitados y no excluyen etapas de métodos, elementos o miembros adicionales no mencionados. Se apreciará que los términos “que comprende”, “comprende” y “compuesto por” como se utilizan en la presente invención comprenden los términos “que consiste en”, “consiste” y “consiste en”.

La lectura de intervalos numéricos mediante criterios de valoración incluye todos los números y fracciones subsumidas dentro de los respectivos intervalos, así como los criterios de valoración citados.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos utilizados en la descripción de la invención, incluyendo términos técnicos y científicos, tienen el significado que comúnmente entiende alguien con conocimiento habitual en la técnica a la cual esta invención pertenece. Por medio de orientación adicional, las definiciones de los términos están incluidas para apreciar mejor la enseñanza de la presente invención.

En el siguiente texto, se definen diferentes aspectos de la invención más detalladamente. Cada aspecto así definido puede estar combinado con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa puede ser combinada con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

Durante esta descripción se hace referencia a "una realización", que significa que un rasgo, estructura o característica particular descrito en conexión con la realización está incluida en al menos una realización de la presente invención. De este modo, la aparición de la frase "en una realización" en varias partes durante esta descripción no necesariamente indica que todas se refieran a la misma realización, pero puede ser que sí. Adicionalmente, los rasgos, estructuras o características particulares pueden ser combinados de cualquier forma adecuada, como podría ser evidente para una persona experta en la técnica a partir de esta descripción, en una o más realizaciones. Adicionalmente, mientras algunas realizaciones descritas en la presente incluyen algunos pero no otros rasgos incluidos en otras realizaciones, las combinaciones de rasgos de las diferentes realizaciones están destinadas a estar dentro del alcance de la invención, y formar diferentes realizaciones, como sería entendido por aquellos en la técnica. Por ejemplo, en las reivindicaciones adjuntas, cualquiera de las realizaciones reivindicadas puede ser utilizada en cualquier combinación.

El término "alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo de hidrocarburos lineales o ramificados saturados unidos por un solo enlace carbono-carbono que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono. Cuando un subíndice se utiliza después de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo denominado puede contener. De este modo, por ejemplo, C₁₋₆alquilo significa un alquilo de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, 2-metilbutilo, pentilo isoamílico y sus isómeros, hexilo y sus isómeros.

El término "C₃₋₆cicloalquilo", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical alquilo cíclico saturado o parcialmente saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales C₃₋₆cicloalquilo monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "C₂₋₆alqueno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarbilo insaturado, el cual puede ser lineal o ramificado, que comprende uno o más enlaces dobles de carbono-carbono. Los ejemplos de grupos C₂₋₆alqueno son etenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo y sus isómeros, 2-hexenilo y sus isómeros, 2-4-pentadienilo y similares.

El término "C₆₋₁₀arilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, como un grupo o como parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarbilo aromático poli insaturado que tiene un anillo simple (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos fusionados juntos (por ejemplo, naftaleno), o enlazados covalentemente, que generalmente contienen de 6 a 10 átomos; en donde al menos un anillo es aromático. Los ejemplos no limitantes de C₆₋₁₀arilo incluyen fenilo (C₆arilo), naftilo, indanilo, o 1,2,3,4-tetrahidro-naftilo.

El término "C₁₋₆alquilcarbonilo", como un grupo o parte de un grupo, representa un grupo de la Fórmula -CO-R^a, en donde R^a es C₁₋₆alquilo según se define en la presente invención.

El término "C₃₋₆cicloalquilcarbonilo", como un grupo o parte de un grupo, representa un grupo de la Fórmula -CO-R^c en donde R^a es C₃₋₆cicloalquilo según se define en la presente invención.

El término "C₂₋₆alquenoC₁₋₆alcanoato" se refiere a un compuesto que tiene la Fórmula R^b-O-CO-R^a en donde R^a es C₁₋₆alquilo como se define en la presente invención y R^b es C₂₋₆alqueno como se define en la presente invención.

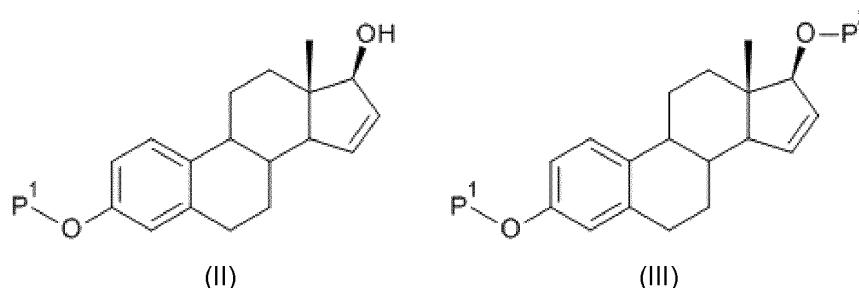
El término "C₂₋₆alquenoC₃₋₆cicloalcanoato" se refiere a un compuesto que tiene la Fórmula R^b-O-CO-R^c en donde R^c es C₃₋₆cicloalquilo según se define en la presente invención y R^b es C₂₋₆alqueno según se define en la presente.

El término "C₁₋₆alquilencarbonato" se refiere a un compuesto que tiene la Fórmula R^b-O-CO-O-R^a en donde R^a es C₁₋₆alquilo según se define en la presente y R^b es C₂₋₆alqueno según se define en la presente.

El término "heteroarilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un heterociclo monocíclico o policíclico aromático que tiene preferiblemente un anillo de 5 a 7 átomos y más preferiblemente un anillo de 5 a 6 átomos, el cual contiene uno o más miembros de anillo heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Ejemplos no limitantes de heteroarilo incluyen: piridinilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, tiatriazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, oxazinilo, dioxinilo, tiazinilo, triazinilo. Preferiblemente, el heteroarilo es seleccionado del grupo que comprende piridinilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo y pirazinilo. Más preferiblemente el heteroarilo es piridinilo.

La presente invención se refiere al proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (I); en donde tal proceso comprende las etapas de

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II), con un agente de acilación y un agente de siliación para producir un compuesto de la fórmula (III),



en donde

P¹ es un grupo protector seleccionado de R¹CO-, o R²Si(R³)(R⁴)-,

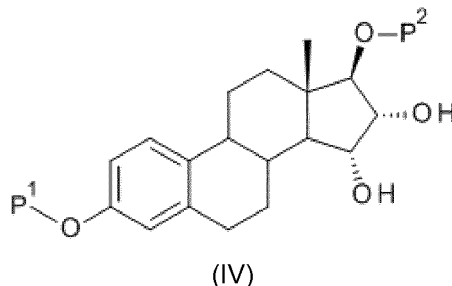
P² es un grupo protector seleccionado de (R²)Si(R³)(R⁴)-,

R¹ es un grupo seleccionado de C₁₋₆alquilo o C₃₋₆cicloalquilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C₁₋₄alquilo; preferiblemente R¹ se selecciona del grupo que comprende metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C₁₋₄alquilo; más preferiblemente R¹ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, aún más preferiblemente R¹ es metilo o etilo;

R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente un grupo seleccionado de C₁₋₆alquilo o fenilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C₁₋₄alquilo; preferiblemente R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente seleccionados del grupo que comprende metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *tert*-butilo y fenilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de flúor o C₁₋₄alquilo; preferiblemente R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente seleccionados del grupo que comprende metilo, etilo, propilo, isopropilo o *tert*-butilo y fenilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de flúor o C₁₋₂alquilo;

tal proceso también comprende las etapas de:

b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (III) en presencia de al menos un agente oxidante seleccionado de una sal de permanganato, óxido de osmio, peróxido de hidrógeno o yodo y acetato de plata para producir un compuesto de la fórmula (IV); preferiblemente tal agente oxidante es permanganato de potasio; y



c) desproteger el compuesto de la fórmula (IV) para producir el compuesto de la fórmula (I).

Preferiblemente P¹ se selecciona del grupo que comprende *tert*-butil-dimetil-sililo, difenil-metil-sililo, dimetil-fenil-sililo, trimetil-sililo, trietil-sililo y triisopropil-sililo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo de flúor o C₁₋₄alquilo; más preferiblemente P¹ es *tert*-butil-dimetil-sililo.

De acuerdo con la invención, la etapa (a) comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II), con un agente de sililación para producir un compuesto de la fórmula (III).

Preferiblemente P² se selecciona del grupo que comprende *tert*-butil-dimetil-sililo, difenil-metil-sililo, dimetil-fenil-sililo, trimetil-sililo, trietil-sililo y triisopropil-sililo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo de flúor o C₁₋₄alquilo; más preferiblemente P² es *tert*-butil-dimetil-sililo.

En una realización, P¹ y P² son cada uno independientemente R²Si(R³)(R⁴)-.

Los ejemplos no limitantes del agente de sililación adecuado pueden ser seleccionados de un grupo que comprende C₁₋₆alquilsililcloruro, C₁₋₆alquilsililtriflato, C₆arilsililcloruro, C₆arilsililtriflato, C₁₋₆alquilC₆arilsililcloruro y C₁₋₆alquilC₆arilsililtriflato, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C₁₋₄alquilo. Por ejemplo, la formación de compuestos protegidos de la fórmula (II) puede realizarse por reacción del compuesto de la fórmula (II) con un agente de sililación tal como *tert*-butilo, dimetilsililcloruro, difenilmetilsililcloruro, dimetilfenilsililcloruro, trimetilsililcloruro, trietilsililcloruro o triisopropilsililcloruro, o tal como *tert*-butilo dimetilsililtriflato, difenilmetilsililtriflato, dimetilfenilsililtriflato, trimetilsililtriflato, trietilsililtriflato, o triisopropilsililtriflato. La reacción puede ser realizada en presencia de una base adecuada tal como imidazol, 2,6-lutidina, colidina, trietilamina, o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). La reacción puede ser realizada a temperatura ambiente o bajo reflujo. La reacción puede ser realizada en presencia de un solvente adecuado tal como dimetilformamida, diclorometano, o tolueno o una mezcla de los mismos.

La etapa (b) puede comprender hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (III) en presencia de al menos un agente oxidante seleccionado de sal de permanganato, óxido de osmio o peróxido de hidrógeno, o yodo y acetato de plata o sal de rutenio para producir un compuesto de la fórmula (IV).

Preferiblemente, la etapa (b) comprende hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (III) en presencia de al menos un agente oxidante seleccionado de sal de permanganato, óxido de osmio o peróxido de hidrógeno, o yodo y acetato de plata para producir un compuesto de la fórmula (IV).

Esta reacción puede realizarse en presencia de un co-oxidante tal como N-óxido de trimetilamina, N-óxido de quinuclidina, N-óxido de N-metilmorfolina, ferricianuro de potasio, *tert*-butilhidroperóxido, o un catalizador de transferencia de fase tal como sales de tetraalquilamonio.

Preferiblemente, la etapa (b) se realiza en presencia de una sal de permanganato, tal como un permanganato de potasio. La reacción puede realizarse en presencia de un ácido adecuado tal como un ácido fórmico. La reacción puede ser realizada a temperatura baja tal como una temperatura por debajo de 10 °C, preferiblemente por debajo de 5 °C, preferiblemente alrededor de 0 °C. La reacción puede realizarse en presencia de un solvente adecuado tal como una acetona.

De acuerdo con la invención, la etapa (c) comprende desproteger el compuesto de la fórmula (IV) para producir un compuesto de la fórmula (I).

Los métodos y condiciones adecuados para desproteger el compuesto de la fórmula (IV), resultarán evidentes para un experto en la materia y están generalmente descritos en manuales estándar de química orgánica, tales como Greene and Wuts, "*Protective groups in organic synthesis*", 3ª edición, Wiley and Sons, 1999, el cual se incorpora a la presente por referencia en su totalidad.

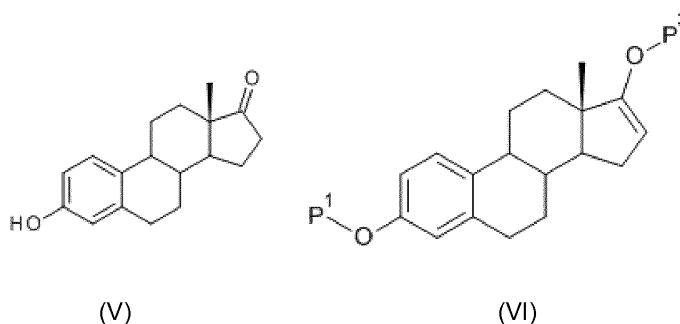
Por ejemplo, cuando P¹ y P² son independientemente R²Si(R³)(R⁴)-, la desprotección puede ser realizada en presencia de un ácido adecuado, tal como un ácido de hidrócloruro, ácido acético y similares, o mediante el uso de una cantidad estequiométrica de un derivado de fluoruro de tetraalquilamonio en un solvente.

Por ejemplo, cuando P¹ es (R⁶R⁵R⁷)C-CO-, la desprotección puede realizarse en presencia de un ácido, de una base o de agentes reductores adecuados. Preferiblemente, la desprotección puede realizarse utilizando una base adecuada tal como carbonato de potasio, por ejemplo, en metanol.

El compuesto de la fórmula (II) puede obtenerse de acuerdo con el método conocido por un experto en la técnica.

En una realización, el compuesto de la fórmula (II) puede prepararse mediante un proceso que comprende las etapas de:

i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (V), con un agente de acilación o sililación para producir un compuesto de la fórmula (VI),

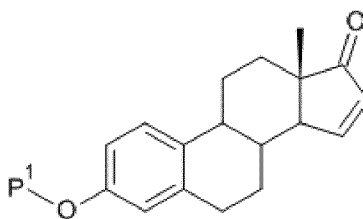


en donde P³ es un grupo protector seleccionado de R⁹CO-, o R¹⁰Si(R¹¹)(R¹²)-,

5 R⁹ es un grupo seleccionado de C₁₋₆alquilo o C₃₋₆cicloalquilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C₁₋₄alquilo; preferiblemente R⁹ es un grupo seleccionado de C₁₋₆alquilo o C₃₋₆cicloalquilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados por flúor o C₁₋₄alquilo; preferiblemente R⁹ es seleccionado del grupo que comprende metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C₁₋₄alquilo; más preferiblemente R⁹ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y más preferiblemente R⁹ es metilo o etilo;

15 R¹⁰, R¹¹ y R¹², son cada uno independientemente un grupo seleccionado de C₁₋₆alquilo o fenilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C₁₋₄alquilo; preferiblemente R¹⁰, R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente un grupo seleccionado de C₁₋₆alquilo o C₁₋₆arilo, siendo tal C₁₋₆alquilo o C₁₋₆arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C₁₋₄alquilo; preferiblemente R¹⁰, R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente seleccionados del grupo que comprende metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *tert*-butilo y fenilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de flúor o C₁₋₄alquilo; preferiblemente R¹⁰, R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente seleccionados del grupo que comprende metilo, etilo, propilo, isopropilo, o *tert*-butilo, y fenilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de flúor o C₁₋₂alquilo,

25 ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VI) en presencia de acetato de paladio o un derivado del mismo, o especies de yodo (V), para producir un compuesto de la fórmula (VII); y



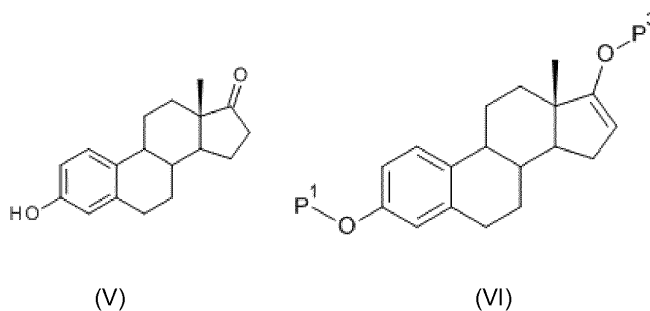
(VII)

30 iii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VII) con un agente reductor para producir el compuesto de la fórmula (II).

35 Preferiblemente, el compuesto de la fórmula (II) puede prepararse mediante un proceso que comprende las etapas de:

i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (V), con un agente de acilación o sililación para producir un compuesto de la fórmula (VI),

40

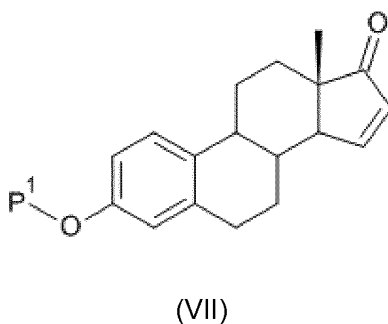


5 en donde P³ es un grupo protector seleccionado de R⁹CO-, o R¹⁰Si(R¹¹)(R¹²)-,

10 R⁹ es un grupo seleccionado de C₁₋₆alquilo o C₃₋₆cicloalquilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C₁₋₄alquilo; preferiblemente R⁹ es un grupo seleccionado de C₁₋₆alquilo o C₃₋₆cicloalquilo, siendo cada grupo
 15 opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionado de flúor o C₁₋₄alquilo; preferiblemente R⁹ es seleccionado del grupo que comprende metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C₁₋₄alquilo; más preferiblemente R⁹ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, aún más preferiblemente R⁹ es metilo o etilo;

20 R¹⁰, R¹¹ y R¹², son cada uno independientemente un grupo seleccionado de C₁₋₆alquilo o fenilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C₁₋₄alquilo; preferiblemente R¹⁰, R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente un grupo seleccionado de C₁₋₆alquilo o C₆arilo, siendo tal C₁₋₆alquilo o C₆arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C₁₋₆alquilo; preferiblemente R¹⁰, R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente seleccionados del grupo que comprende metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *tert*-butilo y fenilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de flúor o C₁₋₄alquilo; preferiblemente R¹⁰, R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente seleccionados del grupo que comprende metilo, etilo, propilo, isopropilo o *tert*-butilo, y fenilo, cada grupo es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de flúor o C₁₋₂alquilo,

30 ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VI) en presencia de acetato de paladio o un derivado del mismo para producir un compuesto de la fórmula (VII); y



35 iii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VII) con un agente reductor para producir el compuesto de la fórmula (II).

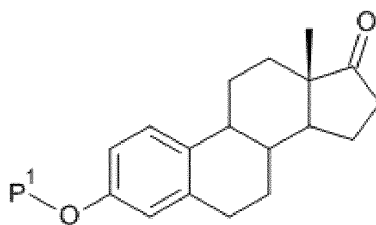
40 En una realización, P¹ es R¹CO-; preferiblemente P¹ es un grupo seleccionado de C₁₋₄alquilcarbonilo o C₄₋₆cicloalquilcarbonilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C₁₋₄alquilo; más preferiblemente P¹ es un grupo seleccionado de C₁₋₂alquilcarbonilo o C₅₋₆cicloalquilcarbonilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionado de flúor o C₁₋₂alquilo; por ejemplo, P¹ es seleccionado de acetilo, *tert*-butil-CO-, o ciclohexilcarbonilo, preferiblemente P¹ es acetilo.

45

En una realización, P^3 es R^9CO- , preferiblemente P^3 es un grupo seleccionado de C_{1-4} alquilcarbonilo o C_{4-6} cicloalquilcarbonilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C_{1-4} alquilo; más preferiblemente P^3 es un grupo seleccionado de C_{1-2} alquilcarbonilo o C_{5-6} cicloalquilcarbonilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C_{1-2} alquilo; por ejemplo, P^3 es seleccionado de acetilo o ciclohexilcarbonilo, preferiblemente P^3 es acetilo.

En una realización, P^1 es R^1CO- y P^3 es R^9CO- . En otra realización, P^1 es $R^2Si(R^3)(R^4)-$. Preferiblemente P^1 se selecciona de un grupo que comprende *tert*-butil-dimetil-sililo, difenil-metil-sililo, dimetil-fenil-sililo, trimetil-sililo, trietil-sililo, y triisopropil-sililo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C_{1-4} alquilo; más preferiblemente P^1 es *tert*-butil-dimetil-sililo.

En una realización, la etapa (i) comprende las etapas de (i1) proteger el hidroxilo del compuesto de la fórmula (V) con un agente de sililación para producir un compuesto de la fórmula (Va), en donde P^1 tiene el mismo significado que el anteriormente descrito, preferiblemente en donde P^1 es $R^2Si(R^3)(R^4)-$; y



(Va)

(i2) proteger la cetona del compuesto de la fórmula (Va) en presencia de un agente de acilación para producir un compuesto de la fórmula (VI), preferiblemente en donde P^3 es R^9CO- .

En una realización, P^3 es $R^{10}Si(R^{11})(R^{12})-$; preferiblemente P^3 se selecciona de un grupo que comprende *tert*-butil-dimetil-sililo, difenil-metil-sililo, dimetil-fenil-sililo, trimetil-sililo, trietil-sililo, y triisopropil-sililo, cada grupo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C_{1-4} alquilo; más preferiblemente P^3 es *tert*-butil-dimetil-sililo.

En una realización, P^1 es $R^2Si(R^3)(R^4)-$ y P^3 es $R^{10}Si(R^{11})(R^{12})-$.

En otra realización, P^1 es $R^2Si(R^3)(R^4)-$; y P^3 es R^9CO- . Preferiblemente P^1 se selecciona del grupo que comprende *tert*-butil-dimetil-sililo, difenil-metil-sililo, dimetil-fenil-sililo, trimetil-sililo, trietil-sililo, y triisopropil-sililo, sendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C_{1-4} alquilo; más preferiblemente P^1 es *tert*-butil-dimetil-sililo; y preferiblemente P^3 es un grupo seleccionado de C_{1-6} alquilcarbonilo o C_{3-6} cicloalquilcarbonilo, cada grupo es opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C_{1-4} alquilo; preferiblemente P^3 es un grupo seleccionado de C_{1-4} alquilcarbonilo o C_{5-6} cicloalquilcarbonilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C_{1-2} alquilo; más preferiblemente P^3 es C_{1-2} alquilcarbonilo o C_{5-6} cicloalquilcarbonilo, por ejemplo P^3 es acetilo o ciclohexilcarbonilo, preferiblemente acetilo.

Las condiciones y los agentes de sililación adecuados son los mismos que los descritos anteriormente para la etapa (a) del proceso de la invención.

En una realización, cuando P^1 es R^1CO- y P^3 es R^9CO- , la estrona puede hacerse reaccionar con un agente de acilación. Preferiblemente, tal agente de acilación es C_{2-6} alquenilo C_{1-6} alcanoato o C_{2-6} alquenilo C_{3-6} cicloalcanoato. Preferiblemente, el agente de acilación se selecciona de un grupo que comprende C_{2-6} alquenilpropanoato, C_{2-6} alquenilbutanoato, C_{2-6} alquenilpentanoato, C_{2-6} alquenilhexanoato, C_{2-6} alquenilciclopropanoato, C_{2-6} alquenilciclobutanoato, C_{2-6} alquenilciclopentanoato y C_{2-6} alquenilciclohexanoato. Más preferiblemente, el agente de acilación se selecciona del grupo que comprende acetato de isopropenilo, propionato de isopropenilo, butirato de isopropenilo, isobutirato de isopropenilo, acetato de vinilo, propionato de vinilo, prop-2-enilo ciclohexanocarboxilato, ciclopentanocarboxilato etenilo, y ciclohexanoato de vinilo. Más preferiblemente, el agente de acilación se selecciona

del grupo que comprende acetato de isopropenilo, propionato de isopropenilo, butirato de isopropenilo, isobutirato de isopropenilo, acetato de vinilo y propionato de vinilo. La acilación puede realizarse en presencia de un ácido, tal como en presencia de un ácido sulfúrico, o en presencia de un ácido C_{6-10} arilsulfónico, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes de cloro. Los ejemplos no limitantes de un ácido adecuado incluyen ácido sulfónico para-tolueno y ácido sulfúrico. Por ejemplo, la estrona de la fórmula (V) puede hacerse reaccionar con acetato de isopropenilo en presencia de ácido sulfúrico o ácido sulfónico para-tolueno para producir estra-1,3,5(10), 16-tetraeno-3,17-diol,3-17-diacetato. La reacción puede realizarse bajo reflujo, opcionalmente bajo una atmósfera inerte, tal como una atmósfera de nitrógeno. El producto puede utilizarse así en la siguiente etapa o también ser purificado mediante técnicas conocidas en la técnica tal como por cromatografía, por ejemplo, en sílice con un eluyente adecuado tal como un cloruro de metileno/hexano o un acetato de etilo/hexano.

En una realización, en donde P^1 es $R^2Si(R^3)(R^4)-$ y P^3 es $R^{10}Si(R^{11})(R^{12})-$, estrona de la fórmula (V) puede hacerse reaccionar con un agente de siliación. El agente de siliación puede seleccionarse del grupo que comprende C_{1-6} alquilsililtriflato, C_{6-10} arilsililtriflato, C_{1-6} alquil C_{6-10} arilsililtriflato, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C_{1-4} alquilo. Por ejemplo, la formación de silil éter estrona protegida puede ser realizada por reacción de un agente de siliación tal como *tert*-butilo dimetilsililtriflato, difenilmetilsililtriflato, dimetilfenilsililtriflato, trimetilsililtriflato, trietilsililtriflato o triisopropilsililtriflato. La reacción puede realizarse en presencia de un base adecuado tal como imidazol, 2,6-lutidina, colidina, trietilamina, o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno(DBU). La reacción puede ser realizada a temperatura ambiente o a reflujo. La reacción puede ser realizada en presencia de un solvente adecuado tal como, diclorometano, tolueno, o dimetilformamida o una mezcla de los mismos.

La etapa (ii) del proceso para preparar un compuesto de la fórmula (II) comprende hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VI) en presencia de un acetato de paladio o un derivado del mismo tal como cloruro de paladio para producir un compuesto de la fórmula (VII).

En una realización, tal acetato de paladio puede ser presentado en cantidades estequiométricas o cantidades catalíticas sub-estequiométricas. Por ejemplo, la reacción de la etapa (ii) puede realizarse al utilizar cantidades estequiométricas de acetato de paladio, preferiblemente en un solvente adecuado tal como bezonitrilo. Esta reacción puede realizarse a temperatura ambiente.

En otro ejemplo, tal etapa (ii) puede realizarse utilizando cantidades catalíticas sub-estequiométricas de acetato de paladio en presencia de un carbonato C_{1-6} alquileo tal como carbonato de alilo y en presencia de un compuesto organoestánnico como catalizador. Preferiblemente, el compuesto organoestánnico es metóxido de tributilesta. Preferiblemente el carbonato C_{1-6} alquileo es carbonato de metil alilo. La reacción puede realizarse bajo condiciones de reflujo, opcionalmente bajo una atmósfera inerte tal como nitrógeno o atmósfera de argón.

En otro ejemplo, tal etapa (ii) puede ser realizada utilizando cantidades catalíticas sub-estequiométricas de acetato de paladio bajo una atmósfera de oxígeno.

Alternativamente, la etapa (ii) del proceso de preparación de compuesto de la fórmula (II) comprende hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VI) en presencia de especies de yodo (V).

Preferiblemente, tales especies de yodo (V) son seleccionadas de ácido o-yodobenzoico (IBX también conocido como 1-hidroxi-1,2-benziodoxal-3(1H)-ona-1-óxido) o complejos de IBX, tales como complejos de N-óxido de IBX. Los ejemplos no limitantes de complejos de IBX adecuados incluyen complejo IBX-4-metoxipiridina-N-óxido (complejo IBX MPO), y complejos descritos en Nicolaou et al. *Angew.Chem.Int.Ed.*2002,41,996-1000 y *Angew.Chem.Int.Ed.*2002, 41,993-995 incorporados en la presente por referencia en su totalidad.

En otra realización más preferida, las especies de yodo (V) se seleccionan de HIO_3 o/y su anhídrido I_2O_5 . Estas especies de yodo (V) tienen la ventaja de ser ligeras, seguras y reactivos quimiosselectivos a disponibles a un coste razonable para aplicaciones industriales.

Preferiblemente, la oxidación con especies de yodo (V) se lleva a cabo en presencia de un ligando tal como tetrahidrofurano (THF), dimetilsulfoxido (DMSO) o derivados de N-óxido, tales como N-metilmorfolina-N-óxido, 4-metoxipiridina-N-óxido, trimetilamina-N-óxido.

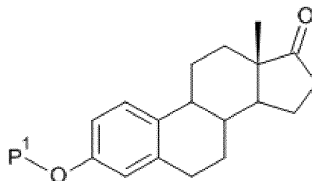
Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un solvente, tal como un DMSO. En una realización, la reacción se mantiene a 45-65°C. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 45 y 65°C en presencia de DMSO.

La siguiente etapa (iii) en el proceso comprende la reducción del compuesto de la fórmula (IV) con un agente reductor para producir un compuesto de la fórmula (II). Preferiblemente, tal agente reductor es un compuesto de hidruro metálico. Por ejemplo, el compuesto de hidruro metálico puede seleccionarse del grupo que comprende $LiAlH_4$, $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, $ZnBH_4$, y $NaBH_4/CeCl_3$. Preferiblemente, tal agente reductor es $NaBH_4/CeCl_3$. Por

ejemplo, tal reducción puede realizarse en un solvente adecuado o una mezcla del mismo, tal como un tetrahidrofurano, o una mezcla de metanol y tetrahidrofurano. La reacción puede realizarse a temperaturas bajas tales como temperaturas inferiores a 15°C, por ejemplo, por debajo de 10°C.

5 En una realización, un compuesto de la fórmula (VII) no se aísla, sino que se reduce directamente a alcohol utilizando tal agente reductor. En esta realización, las etapas (ii) y (iii) se llevan a cabo en un crisol. Este procedimiento de dos etapas y de un crisol es el camino químico más corto descrito para obtener el compuesto de la fórmula (II).

10 De acuerdo con otra realización, la etapa (i) puede realizarse en dos etapas y comprende las etapas de (i1) proteger el hidroxilo del compuesto de la fórmula (V) utilizando un agente de sililación para producir un compuesto de la fórmula (Va), en donde P¹ es R²Si(R³)(R⁴)-; y



(Va)

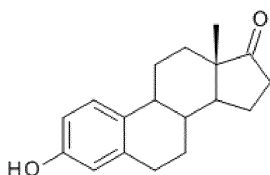
15 (i2) convertir la cetona del compuesto de la fórmula (Va) a su éter de enol en presencia de un agente de acilamiento para producir un compuesto de la fórmula (VI).

20 En esta realización, en donde P¹ es independientemente R²Si(R³)(R⁴)- y P³ es R⁹-CO-, estrona de la fórmula (V) se hace reaccionar con un agente de sililación para producir el compuesto de la fórmula (Va). El agente de sililación puede seleccionarse del grupo que comprende cloruro C₁₋₆alquilsililo, cloruro C₆arilsililo, cloruro C₁₋₆alquilC₆arilsililo; siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado de flúor o C₁₋₄alquilo. Por ejemplo, la formación de silil éter estrona protegida puede ser realizada por reacción de un agente de sililación tal como *tert*-butilo dimetilsililcloruro, difenilmetilsililcloruro, dimetilfenilsililcloruro, trimetilsililcloruro, trietilsililcloruro o triisopropilsililcloruro. La reacción puede realizarse en presencia de un base adecuado tal como imidazol, 2,6-lutidina, colidina, trietilamina, o 1, 8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno(DBU).

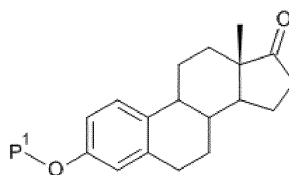
25 La siguiente etapa comprende transformar la cetona del compuesto de la fórmula (Va) en presencia de un agente de acilación para producir un compuesto de la fórmula (VI) en donde P³ es acilo. Las condiciones y los agentes de acilación adecuados son los descritos anteriormente. La siguiente etapa puede comprender hacer reaccionar la fórmula (VI) en donde P³ es un acilo en presencia de acetato de paladio o un derivado del mismo para producir el compuesto de la fórmula (VII) en donde P¹ es R²Si(R³)(R⁴)-. Esta reacción puede realizarse según se describió anteriormente. La siguiente etapa en el proceso comprende la reducción del compuesto de la fórmula (VII) con un agente reductor para producir el compuesto de la fórmula (II) en donde P¹ es R²Si(R³)(R⁴)-. Esta reacción puede realizarse según se describió anteriormente.

30 En otra realización, el compuesto de la fórmula (II) puede prepararse mediante un proceso que comprende las etapas de:

40 1) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (V) con un agente de sililación o de acilación para producir el compuesto de la fórmula (Va), en donde P¹ tiene el mismo significado que en la reivindicación 1;

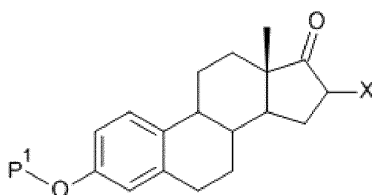


(V)



(Va)

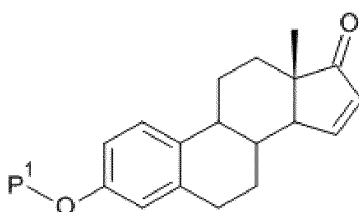
2) halogenación o sulfonilación del compuesto de la fórmula (Va) para producir un compuesto de la fórmula (Vb);



(Vb)

en donde X es halo u -O-SO-R²⁰ y R²⁰ es un grupo que se selecciona de C₆₋₁₀arilo o heteroarilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de cloro o C₁₋₄alquilo;

- 5 3) deshalogenación o desulfonilación del compuesto de la fórmula (Vb) para producir el compuesto de la fórmula (V); y



(VII)

4) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VII) con un agente reductor para producir el compuesto de la fórmula (II).

- 10 De acuerdo con la etapa (1) de esta realización, el hidroxilo de la estrona de la fórmula (V) está protegido, para producir el compuesto de la fórmula (Va). En una realización, la estrona de la fórmula (V) puede hacerse reaccionar con un agente de siliación. Los ejemplos no limitantes de las condiciones y los agentes de siliación adecuados son los mismos que los descritos anteriormente en la etapa (a) del proceso de la invención. Por ejemplo, la formación de silil éter estrona protegida puede ser realizada por reacción de un agente de siliación tal como *tert*-butilo dimetilsililcloruro, difenilmetilsililcloruro, dimetilfenilsililcloruro, trimetilsililcloruro, trietilsililcloruro o triisopropilsililcloruro, o tal como *tert*-butilo dimetilsililtriflato, difenilmetilsililtriflato, dimetilfenilsililtriflato, trimetilsililtriflato, trietilsililtriflato o triisopropilsililtriflato. La reacción puede realizarse en presencia de un base adecuada tal como imidazol, 2,6-lutidina, colidina, trietilamina, o 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (DBU). La reacción puede ser realizada a temperatura ambiente o a reflujo. La reacción puede ser realizada en presencia de un solvente adecuado tal como, diclorometano, tolueno, o dimetilformamida o una mezcla de los mismos.

En otra realización, la estrona de la fórmula (V) puede hacerse reaccionar con un agente de acilación. En una realización, tal agente de acilación puede seleccionarse de un grupo que comprende C₂₋₆alqueniloC₁₋₆alcanoato, C₂₋₆alqueniloC₃₋₆cicloalcanoato, cloruro de acilo y anhídridos. Preferiblemente, el agente de acilación se selecciona del grupo que comprende C₂₋₆alquenilpropanoato, C₂₋₆alquenilbutanoato, C₂₋₆alquenilpentanoato, C₂₋₆alquenilhexanoato, C₂₋₆alquenilciclopropanoato, C₂₋₆alquenilciclobutanoato, C₂₋₆alquenilciclopentanoato y C₂₋₆alquenilciclohexanoato, cloruro de acilo, y anhídridos. Más preferiblemente, el agente de acilación se selecciona del grupo que comprende acetato de isopropenilo, propionato de isopropenilo, butirato de isopropenilo, isobutirato de isopropenilo, acetato de vinilo, propionato de vinilo, prop-2-enilo ciclohexanocarboxilato, ciclopentanocarboxilato etenilo, ciclohexanoato de vinilo, cloruro de acetilo, propionilcloruro, butirilcloruro, anhídrido acético y similares. Más preferiblemente, el agente de acilación se selecciona del grupo que comprende acetato de isopropenilo, propionato de isopropenilo, butirato de isopropenilo, isobutirato de isopropenilo, acetato de vinilo, propionato de vinilo, cloruro de acetilo, propionilcloruro, butirilcloruro, anhídrido acético y similares. Cuando se realiza la acilación con C₂₋₆alqueniloC₁₋₆alcanoato o C₂₋₆alqueniloC₃₋₆cicloalcanoato, puede realizarse en presencia de un ácido, tal como ácido sulfúrico, o en presencia de un ácido C₆₋₁₀arilsulfónico, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes de cloro. Ejemplos no limitantes de un ácido adecuado incluyen ácido sulfónico para-tolueno y ácido sulfúrico. Cuando se realiza la acilación con un cloruro acilo o un anhídrido, puede realizarse en presencia de una base orgánica, tal como imidazol, trietilamina o similares.

- 40 La etapa (2) del proceso comprende halogenación o sulfonilación del compuesto de la fórmula (Va) para producir un compuesto de la fórmula (Vb); en donde X es halo, u O-SO-R²⁰, y R²⁰ es un grupo que se selecciona de C₆₋₁₀arilo o

heteroarilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de cloro o C₁₋₄alquilo; preferiblemente R²⁰ es fenilo o piridinilo.

5 En una realización, la etapa (2) es una halogenación y la halogenación se realiza al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (Va) con un reactivo de halogenación. Preferiblemente, la etapa (2) es una bromación, y X es bromo. En una realización, el reactivo de bromación puede seleccionarse de un grupo que comprende bromuro de cobre (II), bromo, bromuro de piridinio perbromuro y similares.

10 En otra realización, la etapa (2) es una sulfinilación y la sulfinilación se realiza al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (Va) con una base u con un reactivo de sulfinilación. Los ejemplos no limitantes de reactivos de sulfinilación incluyen metil 2-piridinsulfonato, metil bencenosulfonato, metil 4-metil-bencenosulfonato, y metil 4-cloro-bencenosulfonato. La base utilizada en la etapa de sulfinilación puede seleccionarse del grupo que comprende hidruro de potasio, terbutilato de potasio, hidruro de sodio, terbutilato de sodio y una mezcla de los mismos. Los ejemplos no limitantes de las condiciones experimentales adecuadas para la sulfinilación se describen en Barry M Trost et al en *Journal of Organic Chemistry*, 1993, 58, 1579-81; incorporada en la presente por referencia.

15 La siguiente etapa (3) comprende la deshalogenación o desulfinilación del compuesto de la fórmula (Vb) para producir el compuesto de la fórmula (V).

20 En una realización, la etapa (2) es una halogenación y la etapa (3) comprende una etapa de deshalogenación la cual puede realizarse en presencia de una base. La base puede seleccionarse del grupo que comprende imidazol, colidina, 2,6-lutidina, trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno(DBU). La reacción de deshalogenación puede realizarse a una temperatura entre 30°C y 130°C. Preferiblemente, la reacción de deshalogenación se realiza en un solvente aprótico.

25 En otra realización, la etapa (2) es una sulfinilación, y la etapa (3) comprende una desulfinilación la cual puede realizarse con calor, opcionalmente en presencia de un sulfato cúprico. La temperatura de la etapa de desulfinilación puede estar entre 80°C y 130°C, preferiblemente entre 90°C y 120°C, preferiblemente entre 100°C y 115°C.

30 La siguiente etapa (4) en el proceso comprende la reducción del compuesto de la fórmula (Vb) con un agente reductor para producir un compuesto de la fórmula (II). Preferiblemente, tal agente reductor es un compuesto de hidruro metálico. Por ejemplo, el compuesto de hidruro metálico puede seleccionarse del grupo que comprende LiAlH₄, NaBH₄, NaBH(OAc)₃, ZnBH₄, y NaBH₄/CeCl₃. Preferiblemente, tal agente reductor es NaBH₄/CeCl₃. Por ejemplo, tal reducción puede realizarse en un solvente adecuado o una mezcla del mismo, tal como un tetrahidrofurano, o una mezcla de metanol y tetrahidrofurano. La reacción puede realizarse a temperaturas bajas tales como temperaturas inferiores a 15°C, por ejemplo, por debajo de 10°C.

35 El presente proceso para preparar el compuesto (I) permite la preparación de estra-1,3,5(10)-trieno-3,15 α ,16 α ,17 β -tretol (esterol) como producto principal con poco o nada de un isómero estra-1,3,5(10)-trieno-3,15 β ,16 β ,17 β -tretol que se forma. Según se usa en la presente, poco se refiere a obtener más del 90% de estetrol y menos de 10% de isómero 15 β ,16 β ,17 β -tretol, preferiblemente menos del 5% de isómero 15 β ,16 β ,17 β -tretol, más preferiblemente menos de 1% de isómero 15 β ,16 β ,17 β -tretol.

40 El proceso de acuerdo con la invención tiene las ventajas de que el estetrol puede obtenerse en un número reducido de etapas en comparación con los procesos de la técnica anterior, lo cual resulta más conveniente para la síntesis económica e industrial.

45 La presente invención también comprende el uso de estetrol directamente obtenido por el proceso de la invención para la fabricación de una composición farmacéutica, preferiblemente para usarse en un método seleccionado de un método de terapia de reemplazo hormonal, un método para tratar la sequedad vaginal, un método de anticoncepción, un método para estimular la libido, un método para el tratamiento de la piel, un método para mejorar la cicatrización y un método para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste de enfermedades autoinmunes, tumores de mama y tumores colorrectales.

La invención se ilustra, sin verse limitada, mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

50 **Ejemplo 1: preparación de un compuesto de la fórmula (I) utilizando el grupo tert-butil-dimetil-sililo como grupo protector para P¹ y P² de acuerdo con una realización de la invención.**

Etapas 1: estra-1,3,5(10),15-tetraeno-3,17 β -diol bis(dimetil-tert-butil-sililo) éter.

El material de partida 3-t-butildimetilsiloxi-estra-1,3,5(10)-15-tetraeno-17 β -ol puede ser preparado como se describe en el Ejemplo 3 y 4. A una solución de 3-t-butildimetilsiloxi-estra-1,3,5(10)-15-tetraeno-17 β -ol (10g,0.025 moles) en

100ml de dimetilformamida se agregó imidazol (4.4g, 0.065 moles) y dimetil-tert-butilsilil-cloruro (1.5 eq.) y se dejó reposar a una temperatura ambiente durante 6 horas. La solución resultante fue diluida con acetato de etilo, lavada con agua y evaporada. El residuo fue cristalizado del metanol para proporcionar (10g) de estra-1,3,5(10)-tetraeno-3,17β-diol bis(dimetil-tert-butil-sililo) éter.

5 NMR (CDCl₃): 0.08 (6H,s,17-OSi(CH₃)₂), 0.18 (6H,3-OSi(CH₃)₂), 0.81 (3H,s,18-CH₃), 0.91 (9H,17-OSi-t-Bu), 0.97 (9H,s,3-OSi-t,Bu), 4.33 (1H, ancho s, 17 aH), 5.60 (1H,m,15-H, 5.95 (1H,ancho,d,16H), 6.45-6.75 (2H,2-y 4H), 7.12 (1H,d,J=8Hz,1H).

mp: 89-91 °C.

10 **Etapla 2: estra-1,3,5(10),15α,16α,17β-tetrol:**

15 A una solución agitada de estra-1,3,5(10)-15 tetraeno-3, 17β-diol bis(dimetil-tert-butil-sililo) éter (10g, 0.02 moles) y ácido fórmico (0.06 moles, 2.3 ml) en acetona (100ml) a 0 °C se agregó gradualmente una solución de permanganato de potasio (3.15g, 0.02 moles) en agua (20ml) y acetona (100ml). Después de completar la reacción, la reacción se enfrió con 10% de solución acuosa de KHSO₃. La acetona fue parcialmente removida y extraída con acetato de etilo, y lavada con agua. El acetato de etilo se concentró bajo presión reducida y fue diluido con heptano. El precipitado fue recolectado por filtración y se disolvió en acetona (100ml). Se agregó a la solución ácido de hidrócloruro 5N (20ml). Después de completar la reacción, la solución resultante fue diluida con agua. El sólido fue recolectado por filtración, lavado con heptano y cristalizado de una mezcla de metanol y agua para obtener el compuesto.

20 **Ejemplo 2: Preparación del compuesto de la fórmula (I) utilizando el grupo tert-butil-dimetil-sililo como grupo protector de P¹ y pivaloilo para P² (no según la invención).**

25 El material de partida 3-t-butildimetilsiloxi-estra-1,3,5(10)-15-tetraeno-17β-ol puede prepararse como se describe en el Ejemplo 3 y 4. A una solución de 3-t-butildimetilsiloxi-estra-1,3,5(10)-15-tetraeno-17-ol (30g, 0.078 moles) en 300 ml de diclorometano y 11ml de trietilamina se agregó gota a gota 10.36g (0.086 moles) de cloruro de pivaloilo en 50ml de cloruro de metileno a 0 °C. Al término de la adición, la solución fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó agua y la capa orgánica fue lavada dos veces con 100ml de agua. Se agregó heptano y el producto se recolectó por filtración y se usó en la siguiente etapa sin ninguna otra purificación.

3-t-terbutil-dimetilsiloxi-estra-1,3,5(10)-15-tetraeno-17β-pivaloato se transformó en su derivado 15α,16α siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 etapa 1.

30 Después el 3-terbutil-dimetilsiloxi-estra-1,3,5(10)-15α,16α-diol-trieno-17β-pivaloato (10g, 0.02 moles) y K₂CO₃ (2.76g,0.02 moles) se suspendió en 200 ml de metanol y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se agregaron 300 ml de agua y la mezcla fue neutralizada con 0.1 N HCl. El producto fue recolectado por filtración y secado para producir 7.5g (90% de rendimiento) de 3-terbutil-dimetilsiloxi-estra-1,3,5(10)-15α,16α-17β-triol. La desprotección en medio ácido del grupo protector sililo se realizó utilizando las mismas condiciones descritas en el ejemplo 1 etapa 2, y permitió que este compuesto se transformara en estetrol en 90% de rendimiento.

35 **Ejemplo 3: Preparación de un compuesto de la fórmula (II) en donde P¹ es t-butildimetilsililo de acuerdo con una realización de la invención.**

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

40 A una solución de estrona (50g, 0.185 moles) y 2,6-lutidina (62g, 0.58 moles) en diclorometano 400ml se agregó gota a gota t-butil-dimetilsililo-triflato (102.6g, 0.39 moles). La solución fue agitada a una temperatura ambiente durante 6 horas. Se agregó agua (300ml) y la capa orgánica se lavó con una solución diluida de carbonato de sodio. La disolución de diclorometano se evaporó parcialmente y se agregó acetato de etilo. Éter diisopropilo fue agregado a esta solución. La mezcla fue agitada durante 2 horas a 0 °C. El precipitado fue recolectado por filtración y secado. Se obtuvieron 83g del compuesto (90% de rendimiento).

Etapla 2: 3-t-butildimetilsiloxi-estra-1,3,5(10)-15-tetraeno-17-ona.

45 A una solución de 83g (0.166 moles) de 3,17-di-t-butildimetilsiloxi-estra-1,3,5(10)16-tetraeno-17-ol en 400ml de acetonitrilo se agregó Pd(OAc)₂ 3.8g (0.017 moles) en una atmósfera de oxígeno. La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas y después se filtró a través de una almohadilla de celite. Una solución diluida de carbonato de sodio se agregó y la mezcla fue extraída con acetato de etilo.

50 Después de la concentración, el éter diisopropilo se agregó y la mezcla fue agitada a 0 °C durante una hora. El producto (54.7g, 86% de rendimiento) se recolectó por filtración y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapla 3: 3-t-butildimetilsiloxi-estra-1,3,5(10)-15-tetraeno-17-ol

El material recolectado (54.7g, 0.143 moles) se disolvió en 300ml de THF y una solución de cloruro de cerio heptahidratado (53.3g, 0.143 moles) en metanol (300 ml) se agregó. La mezcla fue enfriada a 0°C, borohidruro de sodio (8.12g, 0.213 moles, 1.5eq) se agregó porción por porción manteniendo la temperatura por debajo de 9°C. Al finalizar la adición la mezcla fue almacenada por una hora después enfriada por adición de una solución de 2N HCl (100ml). La solución se evaporó parcialmente in situ y se agregó agua (4L). El precipitado fue recolectado por filtración y secado. Después de la cristalización de una mezcla de etanol/éter diisopropilo, el producto fue recolectado por filtración y secado. Pesó 46.6g (85% de rendimiento).

Ejemplo 4: Preparación de un compuesto de la fórmula (II) en donde P1 es t-butildimetilsililo de acuerdo con una realización de la invención.

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

A una solución de estrona (100g, 0.37 moles) en 400ml de diclorometano, imidazol (50.36g, 0.74 moles) y t-butildimetilsilicloruro (61.3g, 0.41 moles) se agregaron. La solución se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. Después se agregó agua (200ml). La capa orgánica se evaporó parcialmente y se agregó éter diisopropilo. El sólido blanco formado fue recolectado por filtración y secado. Pesó 135.2g, 95% de rendimiento, mp 172°C.

¹H NMR(200MHz):7.12 (d,J=7.9 Hz,1H), 6.61(m,2H),2.84(m,3H), 2.06-1.45 (m,12H), 0.97 (s,9H),0.91 (s,3H),0.18 (s,6H).

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

135g (0.351 moles) de 3-t-butildimetilsilo-estra-1,3,5(10)-trieno-17-ona se vertió en 600ml de acetato de isopropenilo y 12g de ácido para-tolueno-sulfónico. La mezcla se sometió a reflujo. El acetato de isopropenilo y de acetona se destiló continuamente hasta alcanzar una temperatura interna de 98°C. Después la mezcla fue enfriada a 0°C y se agregó carbonato de potasio. Después de una hora a 0°C la mezcla se filtró. La solución resultante se concentró parcialmente y se agregó éter diisopropilo. El producto fue recolectado por filtración y secado. Pesó 119.5g (80% de rendimiento).

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

A una solución de 119.5g (0.280 moles) de 3-t-butildimetilsiloxi-estra-1,3,5(10)-16-tetraeno-17-acetato en acetone nitrilo (1500ml) se agregó 27.2g (0.085 moles) de metóxido de tributilestaño, 11.2g (0.05 moles) de acetato de paladio y 64 ml (0.560 moles) de carbonato de metilalilo. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Después de la concentración a un tercio del volumen inicial se agregó éter diisopropilo y la solución se enfrió a 0°C durante una hora.

El producto se recolectó por filtración. Pesó 91g (85% de rendimiento) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

La etapa de reducción se realizó como se describe en la etapa 3 del ejemplo 2: el material recolectado se disolvió en THF y una solución de cloruro de cerio heptahidratado (1 eq) en metanol se agregó. La mezcla se enfrió a 0°C, borohidruro de sodio (1.5 eq) se agregó porción por porción manteniendo la temperatura por debajo de 9°C. Al final de la adición, la mezcla se almacenó durante una hora y después se enfrió por adición de una solución de 2N HCl. La solución se evaporó parcialmente in situ y se agregó agua. El precipitado fue recolectado por filtración y secado. Después de la cristalización de una mezcla de etanol/éter diisopropilo, el producto fue recolectado por filtración y secado.

Ejemplo 5: Preparación de un compuesto de la fórmula (II) en donde P1 es tert-butildimetilsililo de acuerdo con una realización de la invención.

Etapa 1: 3-tert-butildimetilsiloxi-estra-1,3,5(10)-trieno-17-ona.

A una solución de 3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trieno-17-ona (100g, 0.370 moles) en 500ml de diclorometano se agregó tert-butildimetilsililo-cloruro (58.3g, 0.388 moles) y modazol (26.4g, 0.388 moles). La mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se agregó agua (300ml) y la capa orgánica se lavó con 200 ml de agua. Después de la concentración, el producto se cristalizó de una mezcla de etanol/éter diisopropilo, fue recolectado por filtración y secado. Pesó 145g (95% de rendimiento).

Etapa 2: 3-tert-butildimetilsiloxi-estra-1,3,5(10)-tetraeno-17-ona

Una solución de *tert*-butilato de potasio (50g, 0.45 moles) en 800ml de tetrahidrofurano se trató con 3-*tert*-butildimetilsililoxi-estra-1,3,5(10)-trieno-17-ona (86.5g, 0.225 moles) bajo nitrógeno y se agitó durante una hora, después bencenosulfonato metilo (70.2g, 0.45 moles) y trietilamina se agregaron. Después de agitar durante 2 horas, la solución se vertió en 1000 ml de agua y 70 ml de ácido de hidrocloreto y se mantuvo a una temperatura por debajo de 5°C. 1000 ml de tolueno se agregó, las fases están separadas y la solución fue calentada para destilar el solvente hasta que la temperatura alcanzara los 115°C. El reflujo se mantuvo durante 5 horas.

El tolueno se lavó dos veces con agua, y después se concentró parcialmente. Se agregó heptano. Después de una hora a 5°C el sólido fue recolectado por filtración y usado en la etapa de reducción sin purificación adicional.

Etapas 3: 3-*tert*-butildimetilsililoxi-estra-1,3,5(10)-15-tetraeno-17-ol

El material recolectado en la etapa 2 se disolvió en 300 ml de THF y una solución de cloruro de cerio heptahidratado (123g, 0.33 moles) en metanol (300ml) se agregó. La mezcla fue enfriada a 0°C y borohidruro de sodio (17.8g, 0.47 moles) se agregó porción por porción manteniendo la temperatura por debajo de 9°C. Al finalizar la adición la mezcla fue agitada durante una hora y después enfriada por adición de una solución de 2N HCl (100ml), extraída con acetato de etilo y lavada con agua. La capa orgánica se evaporó parcialmente, después se agregó éter diisopropilo. El precipitado fue recolectado por filtración y secado. Después de la cristalización de una mezcla de etanol/éter diisopropilo, el compuesto fue aislado en 90% de rendimiento como un sólido blanco.

Ejemplo 6: Preparación de un compuesto de la fórmula (II) en donde P¹ es *tert*-butildimetilsililo de acuerdo con una realización de la invención.

Etapas 1: 3-*tert*-butildimetilsililoxi-estra-1,3,5(10)-trieno-17-ona.

Se preparó 3-*tert*-butildimetilsililoxi-estra-1,3,5(10)-trieno-17-ona tal y como se describió en la etapa 1 del Ejemplo 5.

Etapas 2: 3-*tert*-butildimetilsililoxi-estra-1,3,5(10)-15-tetraeno-17-ona (vía X=Br)

Se agregó bromuro de cobre (II) (100g, 0.45 moles) a una solución tibia de 3-*tert*-butildimetilsililoxi-estra-1,3,5 (10)-trieno-17-ona (86.4g, 0.225 moles) en metanol (500 ml) y la mezcla fue calentada bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla caliente se filtró y se vertió en una mezcla de diclorometano (1000 ml) y agua (800 ml). La capa orgánica se lavó con agua.

Se agregó a esta solución imidazol (18.3g, 0.27 moles) y se calentó bajo reflujo durante 6 horas. Después se agregó agua fría (500ml) y la capa orgánica se concentró. El residuo fue cristalizado de una mezcla de acetato de etilo y heptano.

Etapas 3: 3-*tert*-butildimetilsililoxi-estra-1,3,5(10)-15-tetraeno-17-ol

La etapa de reducción se realizó según se describe en la etapa 3 del ejemplo 1: el material recolectado en la etapa 2 del ejemplo 2 se disolvió en THF y una solución de cloruro de cerio heptahidratado (aproximadamente 1 eq) en metanol se agregó. La mezcla se enfrió a 0°C y se agregó borohidruro de sodio (1.5 eq) porción por porción manteniendo la temperatura por debajo de 9°C. Al finalizar la adición la mezcla se agitó durante una hora, después se enfrió por adición de una solución de 2N HCl, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se evaporó parcialmente y a continuación se añadió éter diisopropílico. El precipitado se recolectó por filtración y fue secado. Después de la cristalización de una mezcla de etanol/éter diisopropilo el compuesto se aisló como un sólido blanco.

Ejemplo 7: Preparación de un compuesto de la fórmula (II) en donde P¹ es *tert*-butildimetilsililo de acuerdo con una realización de la invención

Etapas 1: 3-*tert*-butildimetilsililoxi-estra-1,3,5(10)-trieno-17-ona

Se preparó 3-*tert*-butildimetilsililoxi-estra-1,3,5(10)-trieno-17-ona tal y como se describió en la etapa 1 del Ejemplo 5.

Etapas 2: 3-*tert*-butildimetilsililoxi-estra-1,3,5(10)-trieno-17-ona (vía X = piridinsulfínico)

Se agregó 3-*tert*-butildimetilsililoxi-estra-1,3,5(10)-trieno-17-ona (8.64g, 0.0225 moles) a una suspensión de hidruro de potasio (3eq, 35% de dispersión en aceite) en 100 ml de tetrahidrofurano. Se agregó 2-piridinsulfonato de metilo (5.3g, 0.034 moles, 1.5 eq.). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, la reacción se vertió en un amortiguador de sulfato. La fase acuosa fue neutralizada por una solución acuosa de carbonato de sodio, después se extrajo con tolueno. La solución se calentó a 110 °C durante una hora. Después de enfriar a temperatura ambiente la solución se lavó con una solución diluida de hidróxido de sodio, después con agua. La capa orgánica se concentró parcialmente seguida por la adición de heptano. El 3-*tert*-butildimetilsililoxi-estra-1,3,5(10)-15-tetraeno-17-ona se

recolectó por filtración.

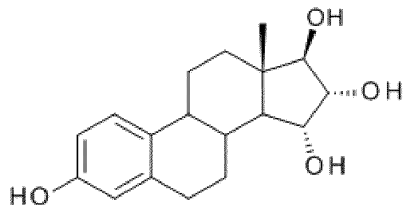
Etapa 3: 3-*tert*-butildimetilsililoxi-estra-1,3,5(10)-15-tetraeno-17-ol

5 La etapa de reducción se realizó como se describe en la etapa 3 del ejemplo 1: el material recolectado en la etapa 2 del ejemplo 3 se disolvió en THF y una solución de cloruro de cerio heptahidratado en metanol se agregó. La mezcla se enfrió a 0°C y el borohidruro de sodio (1.5 eq) se agregó porción por porción manteniendo una temperatura por debajo de 9°C. Al finalizar la adición, la mezcla se agitó durante una hora y después se enfrió por la adición de una solución de 2N HCl, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se evaporó parcialmente después se agregó éter diisopropílico. El precipitado se recolectó por filtración y fue secado. Después de la cristalización de una mezcla de etanol/éter diisopropilo, el compuesto fue aislado como un sólido blanco.

10

Reivindicaciones

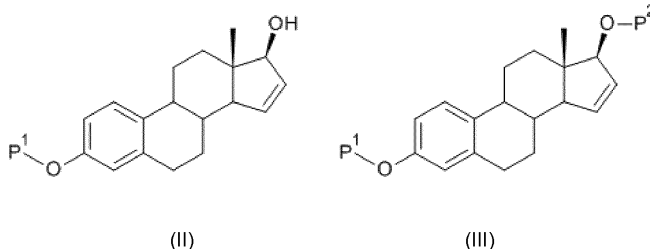
1. Proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), hidratos o solventes del mismo;



5 (I)

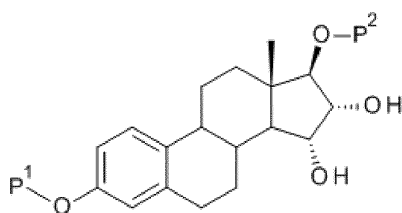
caracterizado porque comprende las etapas de:

- a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II), con un agente de siliación para producir un compuesto de la fórmula (III).



10 en donde P¹ es un grupo protector seleccionado de R¹CO-, o R²Si(R³)(R⁴)-, P² es un grupo protector
seleccionado de (R²)Si(R³)(R⁴)-, en donde R¹ es un grupo seleccionado de C₁₋₆alquilo o C₃₋₆cicloalquilo,
siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados
de flúor o C₁₋₄alquilo; R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente un grupo seleccionado de C₁₋₆alquilo o
15 fenilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente
seleccionados de flúor o C₁₋₄alquilo;

- b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (III) en presencia de al menos un agente oxidante
seleccionado de una sal de permanganato, óxido de osmio, peróxido de hidrógeno o yodo y acetato de plata
para producir un compuesto de la fórmula (IV);



20 (IV)

- c) desproteger el compuesto de la fórmula (IV) para producir el compuesto de la fórmula (I)

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque P¹ es R²Si(R³)(R⁴)-, y P² es R²Si(R³)(R⁴)-.

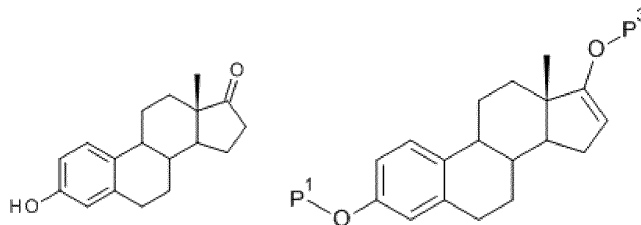
25 **3.** Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el agente de siliación se selecciona de un grupo que comprende C₁₋₆alquilsililcloruro, C₁₋₆alquilsililtriflato, C₆arilsililcloruro, C₆arilsililtriflato, C₁₋₆alquilC₆arilsililcloruro y C₁₋₆alquilC₆arilsililtriflato, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C₁₋₄alquilo.

30 **4.** Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque en la etapa (b) tal agente oxidante es permanganato de potasio.

5. Proceso de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque la etapa (b) se realiza en presencia de un ácido.

6. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (II) se obtiene mediante un proceso que comprende las etapas de:

5 i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (V) con un agente de acilación o sililación para producir un compuesto de la fórmula (VI),

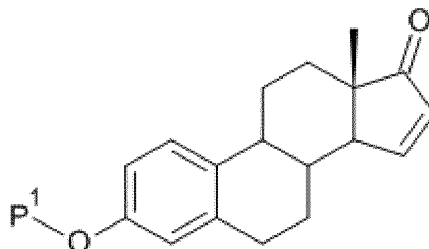


(V)

(VI)

10 en donde P³ es un grupo protector seleccionado de R⁹CO-, o R¹⁰Si(R¹¹)(R¹²)-, R⁹ es un grupo seleccionado de C₁₋₆alquilo o C₃₋₆cicloalquilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C₁₋₄alquilo; R¹⁰, R¹¹ y R¹², son cada uno independientemente un grupo seleccionado de C₁₋₆alquilo o fenilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C₁₋₄alquilo;

15 ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VI) en presencia de acetato de paladio o un derivado del mismo, o especies de yodo (V), para producir un compuesto de la fórmula (VII); y

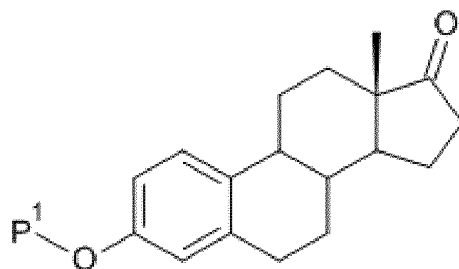


(VII)

iii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VII) con un agente reductor para producir el compuesto de la fórmula (II).

7. Proceso de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque P³ es R⁹CO-.

20 8. Proceso de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque la etapa (i) comprende las etapas de (i1) proteger el hidroxilo del compuesto de la fórmula (V) con un agente de sililación para producir un compuesto de la fórmula (Va), en donde P¹ tiene el mismo significado que el que se define en la reivindicación 1; y

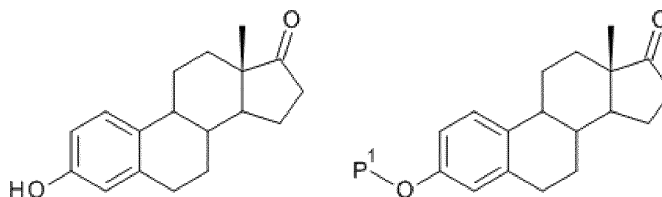


(Va)

(i2) proteger la cetona del compuesto de la fórmula (Va) en presencia de un agente de acilación para producir un compuesto de la fórmula (VI).

5 **9.** Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (II) se obtiene mediante un proceso que comprende las etapas de

1) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (V) con un agente de sililación o de acilación para producir el compuesto de la fórmula (Va), en donde P¹ tiene el mismo significado que en la reivindicación 1;

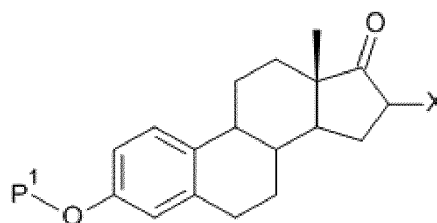


(V)

(Va)

10

2) halogenación o sulfinilación del compuesto de la fórmula (Va) para producir un compuesto de la fórmula (Vb);

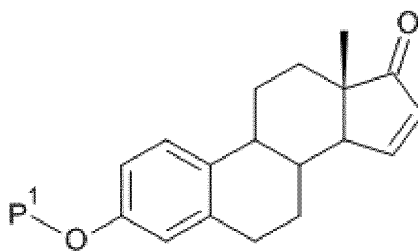


(Vb)

15

en donde X es halo o -SO-R²⁰ y R²⁰ es un grupo que se selecciona de C₆₋₁₀arilo o heteroarilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de cloro o C₁₋₄alquilo;

3) deshalogenación o desulfinilación del compuesto de la fórmula (Vb) para producir el compuesto de la fórmula (V); y



(VII)

4) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VII) con un agente reductor para producir el compuesto de la fórmula (II).

- 5 **10.** Proceso de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque la etapa (2) es una sulfinilación y la sulfinilación se realiza al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (Va) con una base y con un reactivo de sulfinilación (II).
- 11.** Proceso de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque la etapa (2) es una halogenación y la halogenación se realiza al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (Va) con un reactivo de halogenación.
- 10 **12.** Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 y 9, caracterizado porque la etapa (iii) y la etapa (4) se realizan utilizando un agente reductor seleccionado del grupo de los compuestos de hidruro metálico.
- 13.** Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12, caracterizado porque el agente de sililación se selecciona del grupo que comprende C₁₋₆alquilsililcloruro, C₁₋₆alquilsililtriflato, C₆arilsililcloruro, C₆arilsililtriflato, C₁₋₆alquilC₆arilsililcloruro, C₁₋₆alquilC₆arilsililtriflato, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C₁₋₄alquilo.
- 15 **14.** Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12, caracterizado porque el agente de acilación se selecciona del grupo que comprende C₂₋₆alquenoilC₁₋₆alcanoato, C₂₋₆alquenoilC₃₋₆cicloalcanoato, cloruro de acilo, y anhídridos.