

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 703**

51 Int. Cl.:

C07J 75/00 (2006.01)

A61P 15/12 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.06.2012 PCT/EP2012/060446**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2012 WO12164095**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2012 E 12729053 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2714712**

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

30 Prioridad:

01.06.2011 EP 11168560
01.06.2011 US 201161492297 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.02.2017

73 Titular/es:

ESTETRA S.P.R.L. (100.0%)
Rue Saint Georges 5
4000 Liège, BE

72 Inventor/es:

PASCAL, JEAN-CLAUDE

74 Agente/Representante:

ANGOLOTI BENAVIDES, Joaquín

ES 2 600 703 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 intermediarios de estetrol

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un proceso nuevo para la síntesis de un intermediario clave en la síntesis de estetrol.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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.

La síntesis de estetrol y derivados del mismos son conocidos en la técnica. Verhaar M.T; et al (WO 2004/041839) describen un proceso para la preparación de estetrol partiendo de 3-A-oxi-estra 1,3,5(10),15-tetraen-17-ona, en donde A es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo bencílico de 7 a 12 átomos de carbono. En este documento se prepara 3-A-oxi-estra 1,3,5(10),15-tetraen-17-ol se prepara en 6 etapas a partir de estrona en donde A es un grupo bencilo, comprendiendo las etapas protección del grupo 3-OH por un grupo bencilo, después transformación del grupo 17-ceto a un derivado 17,17-etilendioxi el cual es halogenado en la posición C₁₆ utilizando perbromuro de bromuro de piridinio. La deshidrohalogenación se lleva a cabo mediante la utilización de terbutóxido de potasio en sulfóxido de dimetilo. La desprotección del grupo 17-ceto se lleva a cabo utilizando ácido p-toluensulfónico monohidratado en acetona acuosa. La reducción del grupo 17-ceto proporciona el derivado 17-ol.

Una de las desventajas de los procesos descritos en WO 2004/041839 es la protección de la función 3-OH con un grupo bencilo que puede ser separado únicamente por hidrogenación utilizando Pd/C como catalizador en las últimas etapas de la síntesis de estetrol. Además, el nivel de este catalizador en la sustancia de fármaco final se debe determinar y debe cumplir con las directrices ICH.

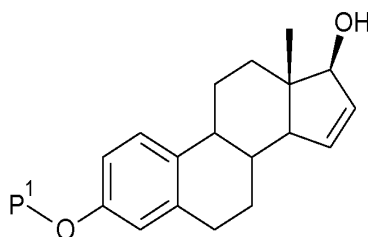
Otra desventaja de la síntesis descrita en documento WO 2004/041839 es la protección/desprotección en dos etapas de la función 17-ceto con el fin de generar el enlace doble 15-16 con un rendimiento bajo.

Permanece la necesidad de una síntesis mejorada de 3-protegido-oxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ol. Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación de 3-protegido-oxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ol 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.

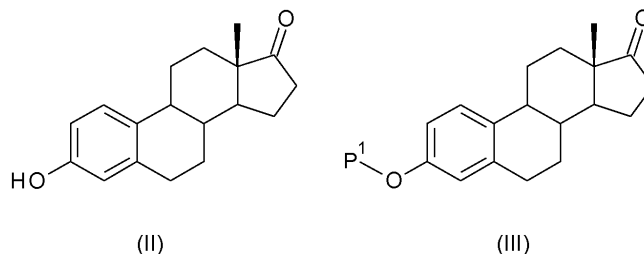
De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) (3-P¹-oxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ol):



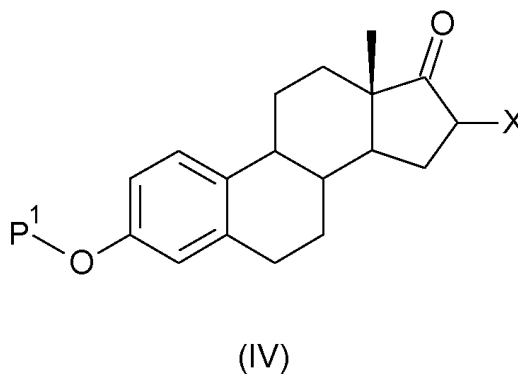
(I)

comprendiendo tal proceso las etapas de:

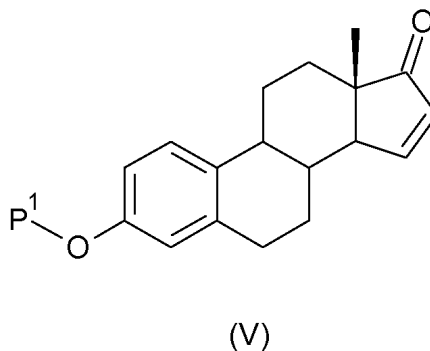
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II), con un agente sililante o un agente acilante para producir un compuesto de fórmula (III), en donde P¹ es un grupo protector que se selecciona de R²-Si-R³R⁴ o R¹CO-, R¹ es un grupo seleccionado de C₁₋₆alquilo o C₃₋₆cicloalquilo, siendo cada grupo opcionalmente 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) halogenación o sulfinilación del compuesto de fórmula (III) para producir un compuesto de fórmula (IV); en donde X es halo o -SO-R⁵ y R⁵ es un grupo que se selecciona de C₆₋₁₀arilo o heteroarilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que independientemente seleccionados de cloro o C₁₋₄alquilo;



c) deshalogenación o desulfinilación del compuesto de fórmula (IV) para producir el compuesto de fórmula (V); y



d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un agente reductor para producir un compuesto de fórmula (I).

La invención proporciona un proceso mejorado para producir 3-P¹-oxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ol de fórmula (I) con un rendimiento significativamente mayor y/o un coste menor que el posible mediante la anterior síntesis conocida.

De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención también abarca un proceso para la preparación de estetrol, el cual comprende preparar un compuesto de fórmula (I) mediante un proceso de acuerdo con el primer aspecto de la invención y hacer reaccionar adicionalmente el compuesto de fórmula (I) para producir estetrol.

Aunque no cae dentro del alcance de las reivindicaciones, la presente invención describe también estetrol obtenido directamente por el proceso de acuerdo con el segundo aspecto de la invención, para su uso 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.

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.

5 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.

10 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 “consistente en”.

La mención 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. 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, y sus isómeros.

El término “C₃₋₆cicloalquilo”, como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical alquilo cíclico 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 eteno, 2-propeno, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-penteno y sus isómeros, 2-hexeno y sus isómeros, 2-4-pentadieno 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 poliinsaturado que tiene un anillo simple (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos fusionados juntos (por ejemplo, naftilo), o enlazados covalentemente, que generalmente contienen de 6 a 10 átomos de carbono; en donde al menos un anillo es aromático. Los ejemplos no limitantes de C₆₋₁₀arilo incluyen fenilo, naftilo, indanilo, o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo.

El término “halo” o “halógeno” como un grupo o parte de un grupo es genérico para flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "C₆₋₁₀ariloC₁₋₆alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo C₁₋₆alquilo según se define en la presente, en donde uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por uno o más de C₆₋₁₀arilo según se define en la presente. Los ejemplos de radicales aralquilo incluyen bencilo, fenetilo, dibencilmetil, 3-(2-naftil)-butilo y similares.

5 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.

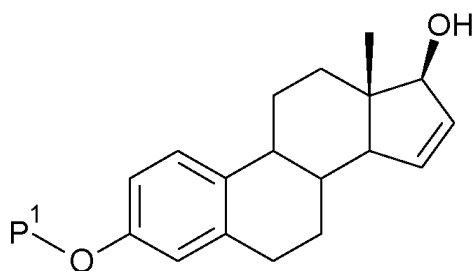
El término "C₃₋₆cicloalquilcarbonilo", como un grupo o parte de un grupo, representa un grupo de la Fórmula -CO-R^c en donde R^a es C₃₋₆cicloalquilo según se define en la presente invención.

10 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.

15 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.

20 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 seleccionados 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 relaciona con un proceso para preparar 3-P¹-oxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ol de fórmula (I), en donde P¹ es un grupo protector que se selecciona de R²-Si-R³R⁴; o R¹CO-, en donde
 30 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;
 35 R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente un grupo seleccionado de C₁₋₆alquilo o fenilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C₁₋₆alquilo; 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
 40 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

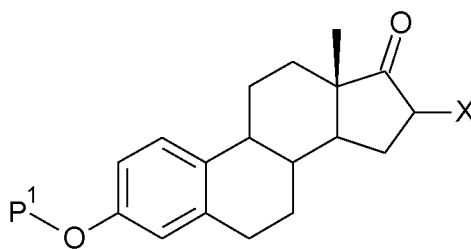


(I)

55 el proceso comprende las etapas de:

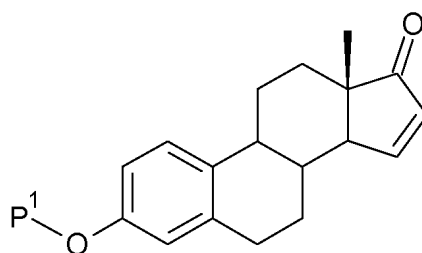
- a) proteger el hidroxilo de estrona de fórmula (II) para producir un compuesto de fórmula (III), en donde P¹ es según se define anteriormente,
- 60 b) halogenación o sulfinilación del compuesto de fórmula (III) para producir un compuesto de fórmula (IV); en donde X es halo o -SO-R⁵ y R⁵ es un grupo que se selecciona de C₆₋₁₀arilo o heteroarilo, siendo cada

grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de cloro o C₁₋₄alquilo;



(IV)

c) deshalogenación o desulfonilación del compuesto de fórmula (IV) para producir el compuesto de fórmula (V); y



(V)

d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un agente reductor para producir un compuesto de fórmula (I);

25

30

y, si es necesario, cualquier grupo protector utilizado en las reacciones descritas anteriormente se separa de manera concurrente o subsecuentemente; y si se desea, el compuesto de fórmula (I) subsecuentemente se convierte en otro compuesto mediante procesos rutinarios aplicables para conversión de grupos funcionales, si se desea, un compuesto de fórmula I obtenido de esta manera se resuelve en sus estereoisómeros.

35

En una realización, P¹ es R²-Si-R³R⁴. Preferiblemente, P¹ se selecciona del grupo que comprende terbutildimetilsililo, difenilmetilsililo, dimetilfenilsililo, trimetilsililo, trietilsililo y triisopropilsililo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de flúor o C₁₋₄alquilo; más preferiblemente, P¹ es terbutildimetilsililo.

40

En una realización, el agente sililante se puede seleccionar del grupo que comprende C₁₋₆alquilsililcloruro, C₁₋₆alquilsililtriflato, fenilsililcloruro, fenilsililtriflato, C₁₋₆alquilfenilsililcloruro, C₁₋₆alquilfenilsililtriflato, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C₁₋₄alquilo.

45

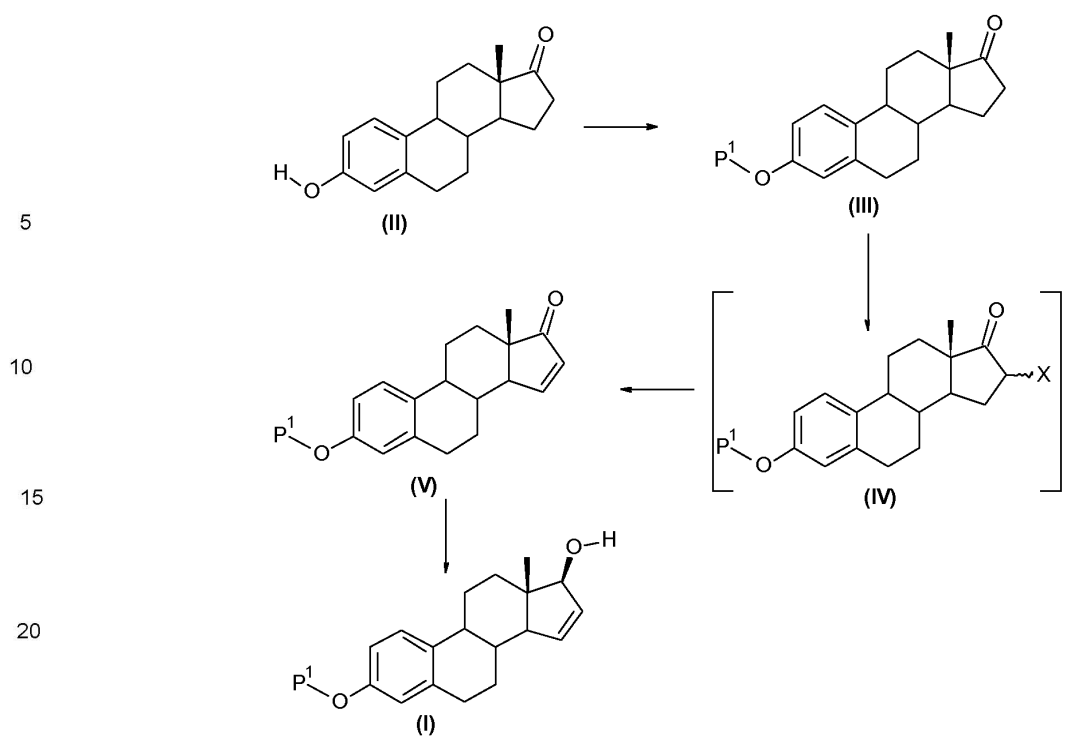
En otra realización, P¹ es R¹CO-; preferiblemente P¹ es un grupo que se selecciona de C₁₋₄alquilcarbonilo o C₄₋₆cicloalquilcarbonilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de flúor o C₁₋₄alquilo; más preferiblemente P¹ es un grupo que se selecciona de C₁₋₂alquilcarbonilo o C₅₋₆cicloalquilcarbonilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de flúor o C₁₋₂alquilo; por ejemplo, P¹ se selecciona de acetilo o ciclohexilcarbonilo, preferiblemente P¹ es acetilo.

50

En una realización, el proceso para la preparación de 3-P¹-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ol de fórmula (I) a partir de estrona de fórmula (II) se puede realizar, como se muestra en el Esquema 1. El compuesto de fórmula (I) después se puede hacer reaccionar adicionalmente para preparar el estretol.

55

60



Esquema 1

30 De acuerdo con el esquema 1, el hidroxilo de estrona de fórmula (II) se protege para producir el compuesto de fórmula (III).

En una realización, la estrona de fórmula (II) se hace reaccionar con un agente sililante. El agente sililante se puede seleccionar del grupo que comprende C₁₋₆alquilsililcloruro, C₁₋₆alquilsililtriflato, fenilsililcloruro, fenilsililtriflato, C₁₋₆alquilfenilsililcloruro, C₁₋₆alquilfenilsililtriflato, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C₁₋₄alquilo.

35

Por ejemplo, la formación del sililéter de estrona protegido se puede realizar por reacción de un agente sililante 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 diclorometano, tolueno o dimetilformamida o una mezcla de los mismos.

40
45

En otra realización, la estrona de fórmula (II) se hace reaccionar con un agente acilante. En una realización, dicho agente acilante se puede seleccionar del grupo que comprende C₂₋₆alqueniloC₁₋₆alcanoato, C₂₋₆alqueniloC₃₋₆cicloalcanoato, cloruro de acilo y anhídridos. Preferiblemente, el agente acilante se selecciona de un 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 acilante se selecciona del grupo que comprende acetato de isopropenilo, propionato de isopropenilo, butirato de isopropenilo, isobutirato de isopropenilo, acetato de vinilo, propionato de vinilo, propionato de vinilo, prop-2-enilo ciclohexanocarboxilato, ciclopentanocarboxilato etenilo, ciclohexanoato de vinilo, cloruro de acetilo, cloruro de prionilo, cloruro de butinilo, anhídrido acético y similares. Más preferiblemente, el agente acilante 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, cloruro de prionilo, cloruro de butinilo, anhídrido acético y similares.

50
55

Cuando la acilación se realiza con C₂₋₆alquenilC₁₋₆alcanoato o C₂₋₆alquenilC₃₋₆cicloalcanoato se puede realizar en presencia de un ácido, tal como en presencia de ácido sulfúrico, o en presencia de un ácido C₆₋₁₀arilsulfónico, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes de cloro. Los ejemplos no limitantes de un ácido adecuado incluyen ácido paratoluensulfónico y ácido sulfúrico.

60 Cuando la acilación se realiza con un cloruro de acilo o un anhídrido se puede realizar en presencia de una base

orgánica tal como imidazol, trietilamina y similares.

La etapa (b) del proceso comprende halogenación o sulfinilación del compuesto de fórmula (III) para producir un compuesto de fórmula (IV); en donde X es halo o $-SO-R^5$ y R^5 es un grupo que se selecciona de C_{6-10} arilo o heteroarilo, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de cloro o C_{1-4} alquilo; preferiblemente R^5 es fenilo o piridinilo.

- 5 En una realización, la etapa (b) es una halogenación y la halogenación se realiza al hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un reactivo halogenante.

Preferiblemente, la etapa b) es bromación y X es bromo. En una realización, el reactivo de bromación se puede seleccionar del grupo que comprende bromuro de cobre (II), bromo, perbromo de bromo piridina y similares.

- 10 En otra realización, la etapa (b) es una sulfinilación y la sulfinilación se realiza por reacción del compuesto de fórmula (III) con una base y con un agente de sulfinilación.

- 15 Los ejemplos no limitantes de reactivo de sulfinilación incluyen 2-piridinsulfonato de metilo, bencensulfonato de metilo, 4-metil-bencensulfonato de metilo y 4-cloro-bencensulfonato de metilo.

La base utilizada en la etapa de sulfinilación se puede seleccionar del grupo que comprende hidruro de potasio, terbutilato de potasio, hidruro de sodio, terbutilato de sodio y una mezcla de los mismos.

- 20 Los ejemplos no limitantes de condiciones experimentales adecuadas para la sulfinilación se describen por Barry M Trost et al en *Journal of Organic Chemistry*, 1993, 58, 1579-81; incorporado en la presente como referencia.

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

- 25 En una realización, la etapa (c) es una halogenación y la etapa (d) comprende una etapa de deshalogenación la cual se puede realizar en presencia de una base. La base se puede seleccionar 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 se puede realizar a una temperatura entre 30°C y 130°C. Preferiblemente, la reacción de deshalogenación se realiza en un solvente aprótico.

- 30 En otra realización, la etapa (c) es una sulfinilación y la etapa (d) comprende una desulfinilación la cual se puede llevar a cabo con calor opcionalmente en presencia de 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.

- 35 La siguiente etapa en el proceso comprende la reducción del compuesto de fórmula (V) con un agente reductor para producir un compuesto de fórmula (I). Preferiblemente, tal agente reductor es un compuesto de hidruro de metal. Por ejemplo, el compuesto de hidruro de metal se puede seleccionar del grupo que comprende $LiAlH_4$, $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, $ZnBH_4$ y $NaBH_4/CeCl_3$, preferiblemente, tal agente reductor es $NaBH_4/CeCl_3$.

- 40 Por ejemplo, la reducción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado o una mezcla de los mismos, tal como en tetrahidrofurano, o una mezcla de metanol y tetrahidrofurano. La reacción se puede realizar a temperaturas bajas tales como inferiores a 15°C, por ejemplo, inferiores a 10°C.

- 45 Los presentes inventores sorprendentemente han encontrado que el compuesto de fórmula (I) y sus intermediarios se pueden obtener con buen rendimiento y una pureza mejorada.

- 50 El presente proceso tiene la ventaja de que el 3-P¹-oxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ol de fórmula (I) y subsecuentemente el estetrol, se pueden obtener de estrona con rendimiento mejorado en comparación con los procesos de la técnica anterior, lo cual es más conveniente para una síntesis económica e industrial.

La presente invención también abarca un proceso para la preparación de estetrol, el cual comprende preparar un compuesto de fórmula (I) utilizando el proceso de la invención y hacer reaccionar adicionalmente el compuesto de fórmula (I) para producir estetrol.

- 55 Aunque no cae dentro del alcance de las reivindicaciones, la presente invención describe también estetrol obtenido directamente mediante el proceso de la invención para la elaboración de una composición farmacéutica, preferiblemente para uso 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.

- 60 La invención se ilustra pero no se limita a los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Preparación de un compuesto de fórmula (I) en donde P1 es terbutildimetilsililo de acuerdo con una realización de la invención.

Etapa 1: 3-terbutildimetilsililoxi-estra-1,3,5(10)-trieno-17-ona

5 A una solución de 3-hidroxi-estra-1,3,5(10)trieno-17-ona (100g, 0.370 moles) en 500 ml de diclorometano se agrega cloruro de terbutildimetilsililo (58.3 g, 0.388 moles) e imidazol (26.4 g, 0.388 moles). La mezcla se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. Se agrega agua (300 ml) y la capa orgánica se lava con 200 ml de agua. Después de la concentración el producto se cristaliza a partir de una mezcla de etanol/diisopropiléter

10 recolectada por filtración y secada. Tiene un peso de 145 g (95% de rendimiento).
¹HNMR (CDCl₃) δ 0.20 (s, 6H, (CH₃)₂-Si-), 0.90 (s, 3H, CH₃ a C-18), 1.00 (s, 9H, (CH₃)₃-C-Si-), 1.20-2.60 (m, 13H), 2.75-2.95 (m, 2H), 5.65-5.75 (m, 1H), 6.58 (s amplio, 1H, H4), 6.63 (dd, 1H, H2), 7.12 (d, 1H, H1) mp: 171.6°C.

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

Una solución de terbutilato de potasio (50g, 0.45 moles) en 80 ml de tetrahidrofurano se trata con 3-terbutildimetilsililoxi-estra-1,3,5(10)trieno-17-ona (86.5g, 0.225 moles) bajo nitrógeno y se agita durante 1 hora, después se agrega bencensulfonato de metilo (70.2g, 0.45 moles) y trietilamina. Después de agitar durante 2

20 horas, la solución se vierte en 1000 ml de agua y 70 ml de ácido clorhídrico manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Se agregan 1000 ml de tolueno, las fases se separan y la solución se calienta para separar por destilación el solvente hasta que la temperatura alcanza 115°C. Se mantiene el reflujo durante 5 horas.

Se lava el tolueno con agua dos veces y después se concentra parcialmente. Se agrega heptano. Después de una hora a 5°C, el sólido se recolecta por filtración y se utiliza en la etapa de reducción sin purificación adicional.

25 ¹HNMR (CDCl₃) δ 0.20 (s, 6H, (CH₃)₂-Si-), 1.00 (s, 9H, (CH₃)₃-C-Si-), 1.13 (s, 3H, CH₃ a C-18), 1.20-2.70 (m, 11H), 2.80-3.00 (m, 2H), 6.10 (dd, 1H, H15), 6.58 (s amplio, 1H, H4), 6.62 (dd, 1H, H2), 7.11 (d, 1H, H1), 7.63 (dd, 1H, H16), mp: 165°C

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

El material recolectado en la etapa 2 se disuelve en 300 ml de THF y se agrega una solución de cloruro de cerio heptahidratado (123g, 0.33 moles) en metanol (300 ml). La mezcla se enfría a 0°C y se agrega en porciones borohidruro de sodio (17.8g, 0.47 moles, 1.5 equivalentes) manteniendo la temperatura por debajo de 9°C. Al final de la adición la mezcla se agita durante una hora y después se suspende por la adición de una solución

35 (100 ml) de 2N HCl, se extrae con acetato de etilo y se lava con agua. La capa orgánica se evapora parcialmente y después se agrega diisopropiléter. El precipitado se recolecta por filtración y se seca. Después de la cristalización a partir de una mezcla de etanol/diisopropiléter se aísla el compuesto del título con un rendimiento de 90% como un sólido blanco.

40 ¹HNMR (CDCl₃) δ 0.20 (s, 6H, (CH₃)₂-Si-), 0.89 (s, 3H, CH₃ a C-18), 1.00 (s, 9H, (CH₃)₃-C-Si-), 1.20-2.40 (m, 10H), 2.75-2.95 (m, 2H), 4.40 (s amplio, 1H, H17), 5.65-5.75 (m, 1H), 5.95-6.10 (m, 1H), 6.57 (s amplio, 1H, H4), 6.60 (dd, 1H, H2), 7.13 (d, 1H, H1) mp: 107.5°C.

45 Ejemplo 2: Preparación de un compuesto de fórmula (i) en donde P1 es terbutildimetilsililo de acuerdo con una realización de la invención

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

Se prepara 3-tert-butildimetilsililoxi-estra-1,3,5(10)-trieno-17-ona como se describe en la etapa 1 del Ejemplo 1.

50 Etapa 2: 3-tert-butildimetilsililoxi-estra-1,3,5(10)-15-tetraeno-17-ona (via X = Br)

Se agrega 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 se calienta bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla caliente se filtra y se vierte en una mezcla de diclorometano (1000 ml) y agua (800 ml). La capa orgánica se lava con agua.

55 A esta solución se le agrega imidazol (18.3g, 0.27 moles) y se calienta bajo reflujo durante 6 horas. Después de enfriar se agrega agua (500ml) y la capa orgánica se concentra. El residuo se recrystaliza a partir de una mezcla de acetato de etilo y heptano.

¹HNMR (CDCl₃) δ 0.20 (s, 6H, (CH₃)₂-Si-), 1.00 (s, 9H, (CH₃)₃-C-Si-), 1.13 (s, 3H, CH₃ a C-18), 1.20-2.70 (m, 11H), 2.80-3.00 (m, 2H), 6.10 (dd, 1H, H15), 6.58 (s amplio, 1H, H4), 6.62 (dd, 1H, H2), 7.11 (d, 1H, H1), 7.63 (dd, 1H, H16), mp: 165°C

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

La etapa de reducción se realiza como se describe en la etapa 3 del ejemplo 1: el material recolectado en la etapa 2 del ejemplo 2 se disuelve en THF y se agrega una solución de cloruro de cerio heptahidratado (aproximadamente 1 equivalente) en metanol. La mezcla se enfría a 0°C y se agrega en porciones (1.5 equivalentes) borohidruro de sodio manteniendo la temperatura por debajo de 9°C. Al final de esta adición la mezcla se agita durante una hora y después se suspende por la adición de una solución de 2N HCl, se extrae con acetato de etilo y se lava con agua. La capa orgánica se evapora parcialmente y después se agrega diisopropiléter. El precipitado se recolecta por filtración y se seca. Después de la cristalización a partir de una

mezcla de etanol/diisopropiléter se aísla el compuesto del título como un sólido blanco.
¹HNMR (CDCl₃) δ 0.20 (s, 6H, (CH₃)₂-Si-), 0.89 (s, 3H, CH₃ a C-18), 1.00 (s, 9H, (CH₃)₃-C-Si-), 1.20-2.40 (m, 10H), 2.75-2.95 (m, 2H), 4.40 (s amplio, 1H, H17), 5.65-5.75 (m, 1H), 5.95-6.10 (m, 1H), 6.57 (s amplio, 1H, H4), 6.60 (dd, 1H, H2), 7.13 (d, 1H, H1) mp: 107.5°C

Ejemplo 3: Preparación del compuesto de fórmula (I) en donde P¹ es terbutildimetilsililo de acuerdo con una reivindicación de la invención

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

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

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

Se agrega 3-*tert*-butildimetilsililoxi-estra-1,3,5(10)-trieno 17-ona (8.64g, 0.0225 moles) a una suspensión de hidruro de potasio (3 equivalentes, dispersión 35% en aceite) en 100 ml de tetrahidrofurano. Se agrega 2-piridinsulfinato de metilo (5.3g, 0.034 moles, 1.5 equivalentes). Después de 30 min a temperatura ambiente la reacción se vierte en un amortiguador sulfato. La fase acuosa se neutraliza por una solución acuosa de carbonato de sodio y después se extrae con tolueno. La solución se calienta a 110°C durante una hora. Después de enfriamiento a temperatura ambiente la solución se lava con una solución diluida de hidróxido de sodio y después con agua. La capa orgánica se concentra parcialmente seguida por una adición de heptano. Se recolecta por filtración 3-*tert*-butildimetilsililoxi-estra-1,3,5(10)-15-tetraeno-17-ona.

¹HNMR (CDCl₃) δ 0.20 (s, 6H, (CH₃)₂-Si-), 1.00 (s, 9H, (CH₃)₃-C-Si-), 1.13 (s, 3H, CH₃ a C-18), 1.20-2.70 (m, 11H), 2.80-3.00 (m, 2H), 6.10 (dd, 1H, H15), 6.58 (s amplio, 1H, H4), 6.62 (dd, 1H, H2), 7.11 (d, 1H, H1), 7.63 (dd, 1H, H16), mp.: 165°C

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

La etapa de reducción se realiza como se describe en la etapa 3 del ejemplo 1: El material recolectado en la etapa 2 del ejemplo 3 se disuelve en THF y se agrega una solución de cloruro de cerio heptahidratado en metanol. La mezcla se enfría a 0°C y se agrega en porciones (1.5 equivalentes) borohidruro de sodio mientras se mantiene la temperatura por debajo de 9°C. Al final de la adición la mezcla se agita durante una hora y después se suspende por adición de una solución de 2N HCl, se extrae con acetato de etilo y se lava con agua. La capa orgánica se evapora parcialmente y después se agrega diisopropiléter. El precipitado se recolecta por filtración y se seca. Después de la cristalización a partir de una mezcla de etanol/diisopropiléter se aísla el compuesto del título como un sólido blanco.

¹HNMR (CDCl₃) δ 0.20 (s, 6H, (CH₃)₂-Si-), 0.89 (s, 3H, CH₃ a C-18), 1.00 (s, 9H, (CH₃)₃-C-Si-), 1.20-2.40 (m, 10H), 2.75-2.95 (m, 2H), 4.40 (s amplio, 1H, H17), 5.65-5.75 (m, 1H), 5.95-6.10 (m, 1H), 6.57 (s amplio, 1H, H4), 6.60 (dd, 1H, H2), 7.13 (d, 1H, H1) mp.: 107.5°C.

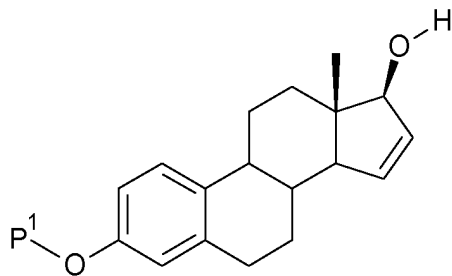
Reivindicaciones

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

5

10

15



(I)

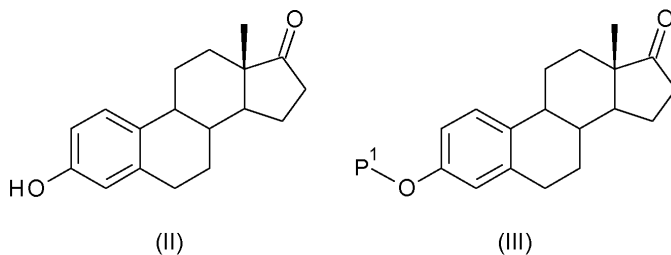
20 que comprende las etapas de

25

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II), con un agente sililante o un agente acilante para producir un compuesto de la fórmula (III), en donde P¹ es un grupo protector que se selecciona de R²-Si-R³R⁴ o R¹CO-, 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;

30

35



(II)

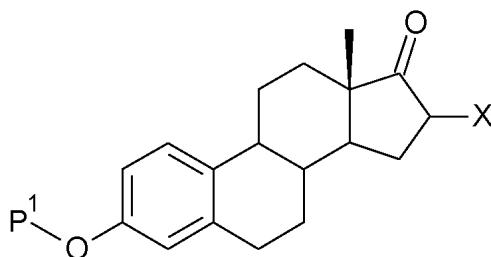
(III)

40

b) halogenación o sulfonilación del compuesto de fórmula (III) para producir un compuesto de fórmula (IV); en donde X es halo o -SO-R⁵ y R⁵ 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;

45

50

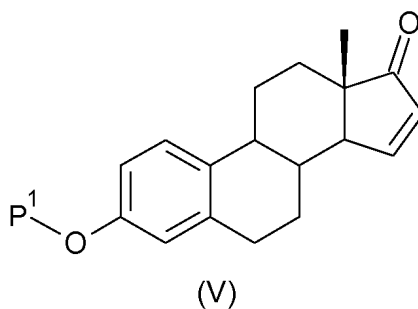


(IV)

55

c) deshalogenación o desulfonilación del compuesto de fórmula (IV) para producir el compuesto de fórmula (V); y

60



10

d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un agente reductor para producir un compuesto de fórmula (I), y donde C₆₋₁₀arilo se intenta que incluya también derivados parcialmente hidrogenados.

15

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la etapa (b) es una sulfinilación y la sulfinilación se realiza al hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con una base y un reactivo de sulfinilación.

20

3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la etapa (b) es una sulfinilación y el reactivo de sulfinilación es 2-piridinsulfinato de metilo, bencensulfinato de metilo, 4-metil-bencensulfinato de metilo, 4-cloro-bencensulfinato de metilo.

25

4. Proceso de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en donde la base utilizada en la etapa de sulfinilación se selecciona del grupo que comprende hidruro de potasio, terbutilato de potasio, hidruro de sodio, terbutilato de sodio y una mezcla de los mismos.

30

5. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la etapa (b) es una halogenación y la halogenación se realiza al hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un reactivo halogenante.

35

6. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 5, en donde la etapa (b) es una bromación y el reactivo de bromación se selecciona del grupo que comprende bromuro de cobre (II), bromo, y perbromo de bromo de piridina.

40

7. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la etapa de desulfinilación se lleva a cabo con calor, opcionalmente en presencia de sulfato cúprico.

45

8. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 a 6, en donde la etapa de deshalogenación se realiza en presencia de una base.

50

9. Proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la base se selecciona del grupo que comprende imidazol, colidina, 2,6-lutidina, trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

55

10. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la etapa (c) se realiza utilizando un agente reductor que se selecciona del grupo de compuestos de hidruro de metal.

60

11. Proceso de acuerdo con cualquier de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la etapa (c) se realiza utilizando un agente reductor que se selecciona del grupo que comprende NaBH₄/CeCl₃, LiAlH₄, NaBH₄, NaBH(OAc)₃ y ZnBH₄.

65

12. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el agente sililante se selecciona del grupo que comprende C₁₋₆alquilsililcloruro, C₁₋₆alquilsililtriflato, fenilsililcloruro, fenilsililtriflato, C₁₋₆alquilfenilsililcloruro, C₁₋₆alquilfenilsililtriflato, siendo cada grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor o C₁₋₄alquilo.

70

13. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el agente acilante se selecciona del grupo que comprende C₂₋₆alqueniloC₁₋₆alcanoato, C₂₋₆alqueniloC₃₋₆cicloalcanoato, cloruro de acilo y anhídridos.

75

14. Proceso para la preparación de estetrol, que comprende preparar un compuesto de fórmula (I) mediante un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y adicionalmente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) para producir estetrol.

80

85