

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 667**

51 Int. Cl.:

C07J 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.09.2014 PCT/EP2014/069783**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.03.2015 WO15040051**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2014 E 14771835 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.02.2017 EP 3046928**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de estetrol**

30 Prioridad:

18.09.2013 EP 13382360

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

17.07.2017

73 Titular/es:

**CRYSTAL PHARMA, S.A.U. (100.0%)
Parque Tecnológico de Boecillo, Parcela 105A
47151 Boecillo - Valladolid, ES**

72 Inventor/es:

**FERREIRO GIL, JUAN JOSÉ;
IGLESIAS RETUERTO, JESÚS MIGUEL y
GALLO NIETO, FRANCISCO JAVIER**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 624 667 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de estetrol

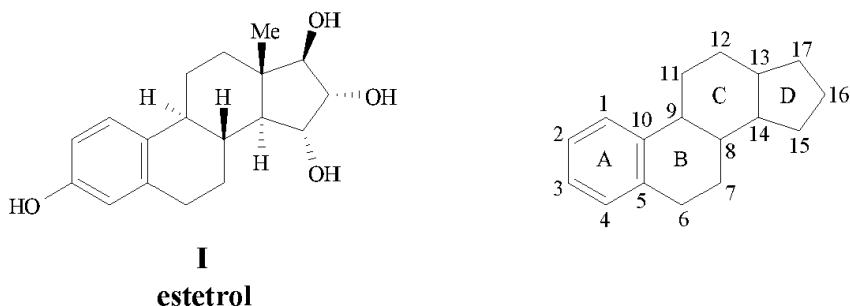
Campo de la invención

La invención se refiere a un procedimiento para obtener estetrol

5 Antecedentes de la invención

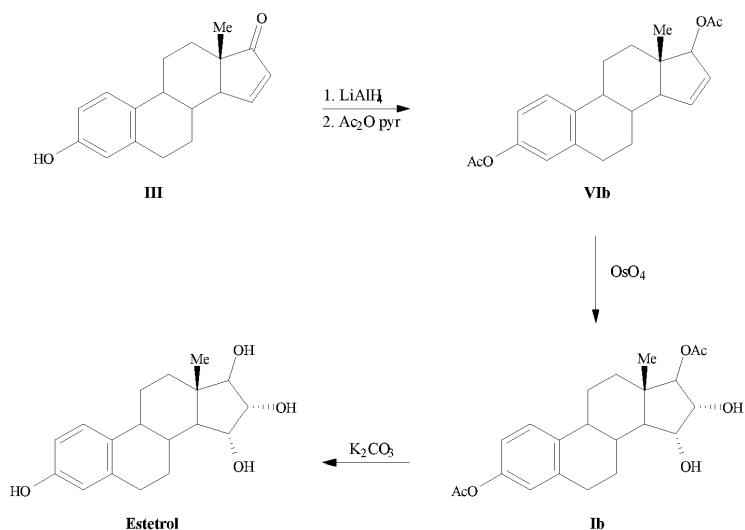
Las sustancias estrogénicas se usan comúnmente en los métodos de terapia de sustitución hormonal (HRT, *hormone replacement therapy*) y métodos de anticoncepción femenina. Estas sustancias estrogénicas pueden dividirse en estrógenos naturales y estrógenos sintéticos. Los ejemplos de estrógenos naturales que han encontrado aplicación farmacéutica incluyen estradiol, estrona, estriol y estrógenos conjugados de origen equino. Los ejemplos de estrógenos sintéticos, que ofrecen la ventaja de alta biodisponibilidad oral incluyen etinilestradiol y mestranol.

El estetrol [estra-1,3,5(10)-trien-3,15 α ,16 α ,17 β -tetraol; n.º CAS 15183-37-6] es un estrógeno biogénico que se produce de manera endógena por el hígado fetal durante el embarazo humano. En esta descripción, se aplican la numeración de átomos y la asignación de letras a los anillos recomendadas por la IUPAC para esteroides y derivados de esteroides, tal como se representa a continuación.



Se ha encontrado que el estetrol es eficaz como sustancia estrogénica para su uso en HRT (documentos EP 1 390 040 B1, EP 1 446 128 B1), anticoncepción (documentos EP 1 390 041 B1, EP 1 390 042 B1), terapia de enfermedades autoinmunitarias (documento EP 1 511 496 B1), prevención y terapia de tumores de mama y de colon (documento EP 1 526 856 B1), potenciación de la libido (documento EP 1 390 039 B1), tratamiento de la esterilidad (documento EP 2 114 412 B1), tratamiento del trastorno vascular agudo (documento EP 1 971 344 B1), cuidado de la piel y cicatrización de heridas (documento EP 1 511 498 A1).

La síntesis de estetrol a escala de laboratorio se da a conocer, por ejemplo, en Fishman *et al.*, J. Org. Chem. 1968, 33, 3133-3135, en la que se sintetiza estetrol a partir del derivado de estrona III mostrado en el esquema 1 (numeración según Fishman *et al.*).

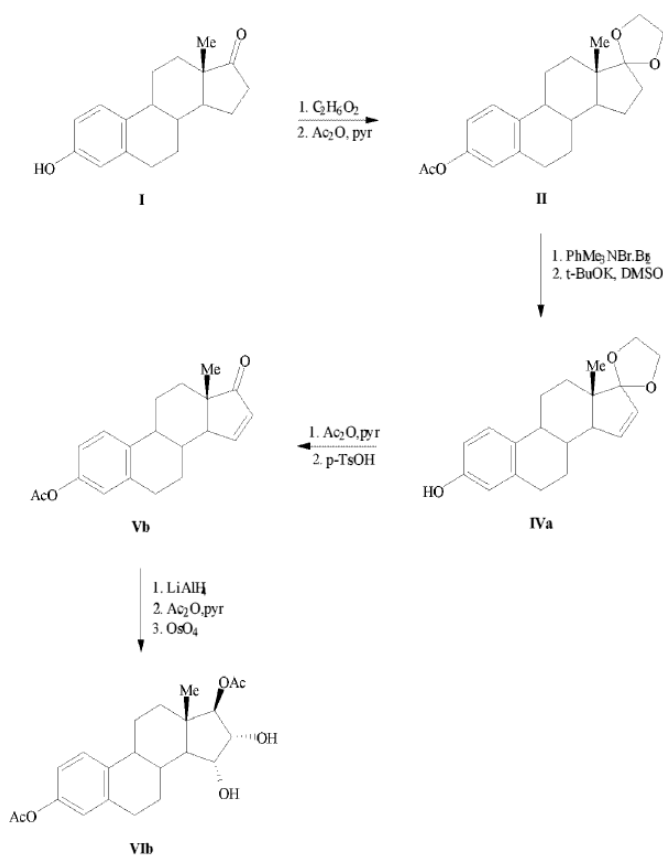


Esquema 1

Según Fishman *et al.*, la oxidación del diacetato alílico VIb con OsO₄ produjo como producto deseado Ib junto con una cantidad pequeña del 15 β ,16 β -diol isomérico. Los autores no cuantificaron la mezcla isomérica. El rendimiento

de la dihidroxilación es del 47% y el rendimiento global del procedimiento de 3 etapas mostrado en el esquema 1 es, partiendo del derivado de estrona III, de aproximadamente el 7%.

Otra síntesis de estetrol en la que la estrona es el material de partida se da a conocer en Nambara *et al.*, Steroids 1976, 27, 111-121. Esta síntesis se muestra en el esquema 2 (numeración según Nambara *et al.*). Se protege en primer lugar el grupo carbonilo de la estrona I mediante tratamiento con etilenglicol y clorhidrato de piridina seguido por acetilación del grupo hidroxilo en C3. La siguiente secuencia de etapas implicaba una bromación/deshidrobromación catalizada por base que daba como resultado la formación de 17,17-etilendioxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-3-ol (compuesto IVa). Se acetiló posteriormente este compuesto IVa, lo que produjo 3-acetato de 17,17-etilendioxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-3-ol (compuesto IVb). En una siguiente etapa, se hidrolizó el grupo dioxolano del compuesto IVb usando ácido p-toluenosulfónico para dar el compuesto Vb, posteriormente seguido por reducción del grupo carbonilo en C17 (compuesto Vc), acetilación (compuesto Vd) y oxidación del doble enlace del anillo D formando de ese modo 3,17-diacetato de estra-1,3,5(10)-trien-3,15 α ,16 α ,17 β -tetraol (compuesto Vlb). No se proporcionan ni el protocolo experimental ni detalles sobre el rendimiento o la selectividad de dicha oxidación del doble enlace del anillo D en Nambara *et al.*

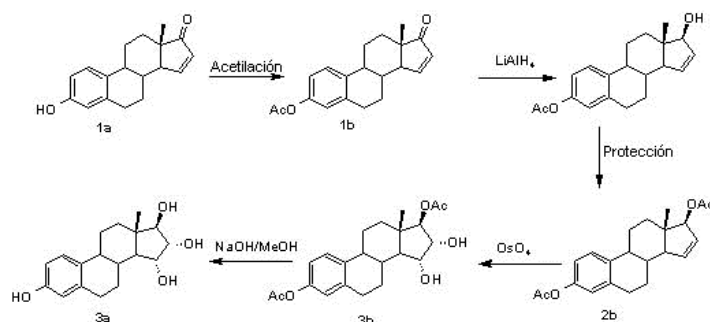


15

Esquema 2

Suzuki *et al.*, Steroids 1995, 60, 277-284 también dan a conocer la síntesis de estetrol usando el compuesto Vb de Nambara *et al.* como material de partida. En primer lugar se redujo el grupo carbonilo de este compuesto seguido por acetilación proporcionando 3,17-diacetato de estra-1,3,5(10),15-tetraen-3,17-diol (compuesto 2b). Se sometió este último a oxidación con OsO₄, lo que proporcionó 3,17-diacetato de estra-1,3,5(10)-trien-3,15 α ,16 α ,17 β -tetraol (compuesto 3b) con un rendimiento del 46%, junto con el 15 β ,16 β -diol isomérico como impureza (razón isomérica de 15 α ,16 α /15 β ,16 β = 74/26).

20

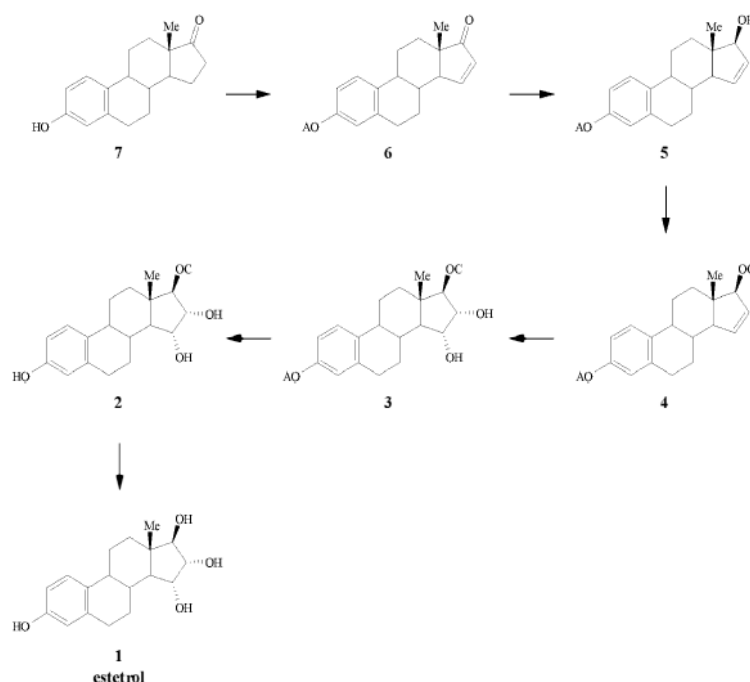


Esquema 3

Según Nambara *et al.* y Suzuki *et al.*, puede realizarse la síntesis de estretol con un rendimiento de aproximadamente el 8%, partiendo de estrona.

- 5 Se da a conocer un procedimiento para la preparación de estretol que es adecuado para la preparación de este compuesto a escala industrial en el documento WO 2004/041839 A2. Se muestra este procedimiento en el esquema 4 (numeración según el documento WO 2004/041839), y comprende las siguientes etapas:
- 1) convertir la estrona (7) en 3-A-oxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (6), en la que A es un grupo protector, implicando esta etapa a su vez cinco subetapas;
 - 10 2) reducir el grupo 17-ceto de 3-A-oxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (6) para dar 3-A-oxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17β-ol (5);
 - 3) proteger el grupo 17-OH de 3-A-oxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17β-ol (5) para dar 3-A-oxi-17-C-oxi-estra-1,3,5(10),15-tetraeno (4), en el que C es un grupo protector;
 - 15 4) oxidar el doble enlace carbono-carbono del anillo D de 3-A-oxi-17-C-oxi-estra-1,3,5(10),15-tetraeno (4) para dar el estretol protegido (3); y
 - 5) eliminar los grupos protectores, en el que preferiblemente se elimina en primer lugar el grupo protector A para formar estretol protegido en 17-OC (2) y posteriormente se elimina el grupo protector C para formar estretol (1);

20 en el que el grupo protector A se selecciona de un grupo alquilo C₁-C₅ o un grupo bencílico C₇-C₁₂ y el grupo protector C se selecciona de los grupos protectores de hidroxilo alifáticos monofuncionales.



Esquema 4

Con el método dado a conocer en el documento WO 2004/041839 y mostrado en el esquema 4 anterior, se obtiene estetrol con un rendimiento global del 10,8%, partiendo de estrona. Específicamente, el rendimiento de la etapa de cis-dihidroxiación descrita en el ejemplo 9 es del 43% tras tres cristalizaciones con el fin de purificar el producto a partir del isómero de $15\beta,16\beta$ -diol. Aunque el procedimiento dado a conocer en el documento WO 2004/041839 es adecuado para una preparación a escala industrial de estetrol, el alto número de etapas de síntesis y el aislamiento y la purificación de cada producto intermedio da como resultado una pérdida de rendimiento, reduciendo de ese modo el rendimiento global de estetrol. Además, la conversión de 7 en 6 implica una etapa de halogenación y deshalogenación, normalmente una etapa de bromación y desbromación. En particular, durante dichas reacciones de halogenación y deshalogenación, se producen diversos productos secundarios.

Otro procedimiento para la preparación de estetrol a escala industrial se da a conocer en el documento WO 2013/012328 A1. Este procedimiento, representado en el esquema 5 a continuación, comprende las siguientes etapas:

- (1) convertir la estrona (II) en 17-B-oxi-3-A-oxi-estra-1,3,5(10),16-tetraeno (III), en el que A es un grupo protector y B es $-\text{Si}(\text{R}^2)_3$;
- (2) convertir 17-B-oxi-3-A-oxi-estra-1,3,5(10),16-tetraeno (III) en 3-A-oxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (IV), en la que A es un grupo protector;
- (3) reducir el grupo 17-ceto de 3-A-oxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (IV) para formar 3-A-oxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17 β -ol (V), en el que A es un grupo protector;
- (4) proteger el grupo 17-OH de 3-A-oxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17 β -ol V para formar 3-A-oxi-17-C-oxi-estra-1,3,5(10),15-tetraeno (VI), en el que A y C son grupos protectores;
- (5) oxidar el doble enlace carbono-carbono del anillo D de 3-A-oxi-17-C-oxi-estra-1,3,5(10),15-tetraeno (VI) para formar el estetrol protegido (VII), en el que A y C son grupos protectores; y
- (6) eliminar los grupos protectores A y C para formar el estetrol (I);

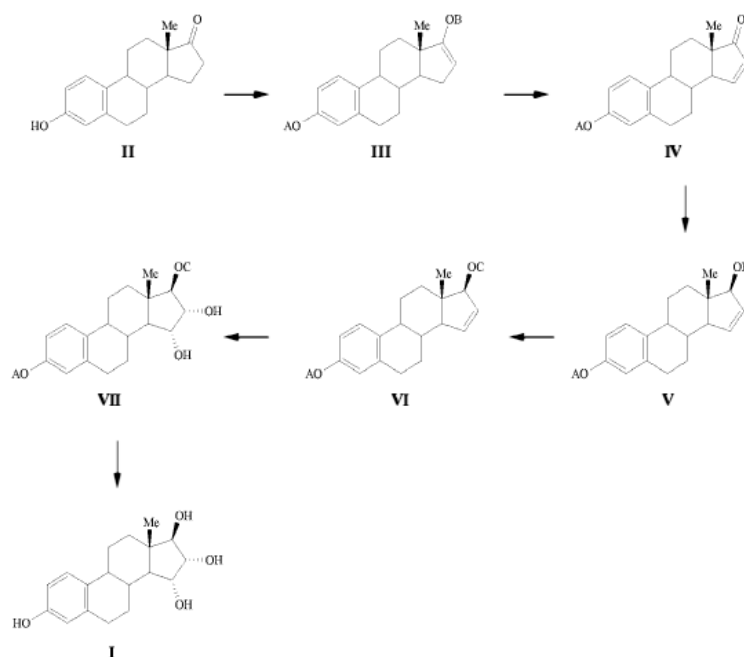
en el que:

A es un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, un grupo bencílico $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ y un grupo $-\text{Si}(\text{R}^1)_3$, en el que R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y un grupo arilo $\text{C}_6\text{-C}_{12}$;

B es $-\text{Si}(\text{R}^2)_3$, en el que R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y un grupo arilo $\text{C}_6\text{-C}_{12}$; y

C es un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en grupos protectores de hidroxilo alifáticos

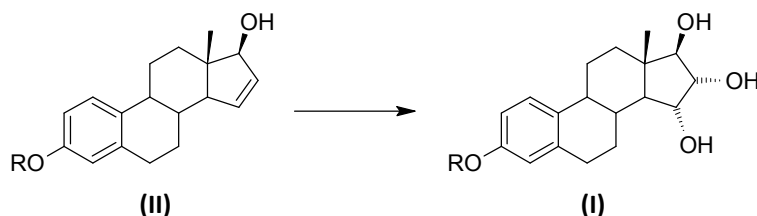
monofuncionales.



Esquema 5

5 El rendimiento notificado para la etapa 5, oxidación del doble enlace carbono-carbono del producto intermedio (VI) para formar el esteroles protegido (VII), es del 43% tras las purificaciones, con una pureza del 98,7%. Si se usa un catalizador de paladio, el coste del procedimiento aumenta en gran medida.

El documento WO 2013/034780 A2 da a conocer un procedimiento para obtener esteroles y derivados del mismo de fórmula (I)

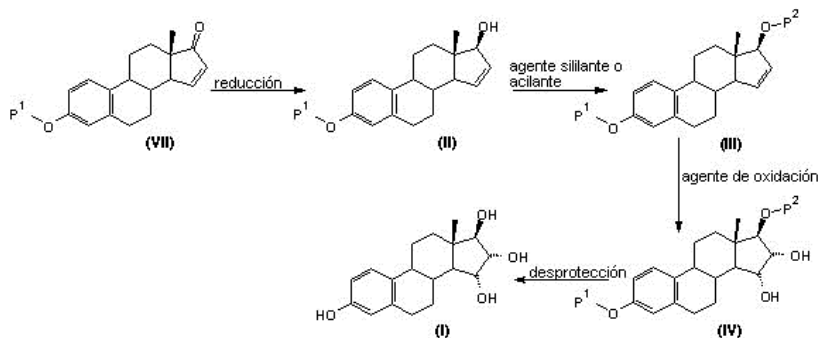


Esquema 6

10 o una sal o un solvato de los mismos, en la que R representa H o un grupo protector de hidroxilo; comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) en la que R es tal como se definió anteriormente, con un agente oxidante. El procedimiento evita la necesidad de usar grupos protectores en el grupo β -hidroxilo en C17, por tanto simplificándolo, y se ha encontrado que proporciona altas estereoselectividades también en favor del α,α -isómero deseado, en promedio $\geq 90\%$.

15

El documento WO 2013/050553 A1 da a conocer un procedimiento de múltiples etapas para la preparación de esteroles tal como se representa en el esquema 7:



Esquema 7

en el que P^1 es un grupo protector seleccionado de R^1CO- , o $R^2Si(R^3)(R^4)-$, P^2 es un grupo protector seleccionado de $(R^6R^5R^7)C-CO-$, o $(R^2)Si(R^3)(R^4)-$, en los que R^1 es un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro o alquilo C_{1-4} ; R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} o fenilo, estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro o alquilo C_{1-4} ; R^5 es un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} o fenilo, estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro o alquilo C_{1-4} ; R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} o fenilo, estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro o alquilo C_{1-4} .

Supuestamente, el procedimiento descrito permite la preparación de estra-1,3,5(10)-trien-3,15 α ,16 α ,17 β -tetrol como el producto principal con poca o ninguna cantidad del isómero estra-1,3,5(10)-trien-3,15 β ,16 β ,17 β -tetrol mediante un agente de oxidación seleccionado de $KMnO_4$, OsO_4 , H_2O_2 o $I_2/Ag(OAc)_2$, pero en realidad, no hay datos ni ejemplos para apoyar esta observación.

Cuando los inventores repitieron los procedimientos dados a conocer en dicha solicitud con respecto a la reacción de dihidroxilación para obtener el 15-alfa,16-alfa-diol usando $KMnO_4$ como oxidante (ejemplos 1 y 2 en el documento WO2013/050553), no se observó tal producto. En todos los casos, se recuperó el material de partida junto con el 1-2% del 15-beta,16-beta-diol, en lugar del 15-alfa,16-alfa-diol reivindicado en dicha solicitud de patente (véanse los ejemplos comparativos 1 y 2 en la presente solicitud),

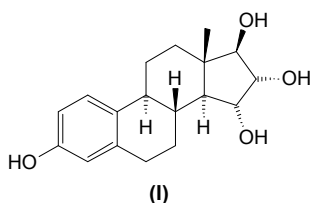
En la mayoría de los casos, los procedimientos dados a conocer en el estado de la técnica comprenden un alto número de etapas de síntesis, lo que afecta al rendimiento global con el que se obtiene el estretol. Además, la oxidación del doble enlace carbono-carbono del anillo D avanza normalmente con una estereoselectividad escasa o moderada, obteniéndose cantidades relativamente grandes del 15 β ,16 β -diol isomérico no deseado.

En vista de lo anterior, todavía es necesario proporcionar un procedimiento alternativo para obtener estretol a escala industrial, que permita la producción de este compuesto con un alto rendimiento, y al mismo tiempo, minimizar las impurezas asociadas.

Sumario de la invención

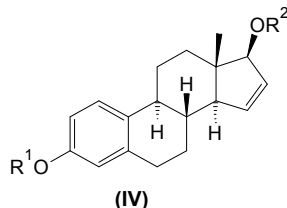
La invención aborda el problema de proporcionar un procedimiento eficiente para la preparación de estretol. Los inventores han encontrado un procedimiento para obtener estretol con un rendimiento muy alto, en el que adicionalmente la oxidación (cis-dihidroxilación) del doble enlace del anillo D avanza con una estereoselectividad excepcional para proporcionar el 15 α ,16 α -diol deseado. La razón entre el 15 α ,16 α -diol y el 15 β ,16 β -diol es en muchos casos de 99/1.

Por tanto, en un aspecto la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) (estretol)



o una sal o un solvato del mismo,
comprendiendo el procedimiento

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)

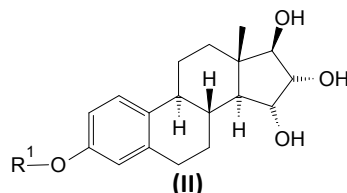


5 o una sal o un solvato del mismo, en la que

R¹ es un grupo protector de hidroxilo seleccionado de un silil éter, un éter, un éster, un carbamato y un carbonato, y

R² es un grupo protector de hidroxilo seleccionado de un éter,

con un agente oxidante seleccionado de OsO₄ o una fuente de tetróxido de osmio para producir estetrol o un compuesto de fórmula (II) o una sal o un solvato del mismo



10

en la que R¹ es tal como se definió anteriormente; y

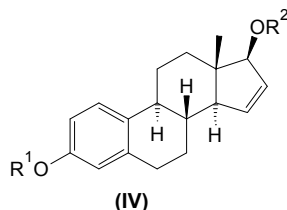
b) si se obtiene un compuesto de fórmula (II) en la etapa a), desproteger dicho compuesto para producir estetrol.

15

La invención proporciona un procedimiento mejorado para obtener estetrol puesto que la desprotección del grupo protector éter en la posición C17 se produce directamente en la etapa a), sin la necesidad de añadir ningún reactivo. Además, en determinados casos, normalmente cuando el grupo protector en C3 también es un éter, que puede ser el mismo o diferente que el del grupo protector éter en la posición C17, también se escinde el grupo protector en C3 en la etapa a), permitiendo por tanto la síntesis de estetrol a partir del compuesto de fórmula (III) en una única etapa de síntesis.

20

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (IV)



o una sal o un solvato del mismo, en la que

R¹ es un grupo protector de hidroxilo seleccionado de un silil éter, un éter, un éster, un carbamato y un carbonato, y

R² es un grupo protector de hidroxilo seleccionado de un éter,

25

con la condición de que cuando R¹ es metilo entonces R² no es un grupo 2-propinilo ni un grupo 2-tetrahidropiraniilo.

Estos aspectos y realizaciones preferidas de los mismos también se definen adicionalmente a continuación en el presente documento en la descripción detallada, así como en las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

En el contexto de la presente invención, los siguientes términos tienen el significado detallado a continuación.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilo” se refiere a un derivado de alcano lineal o ramificado que contiene desde 1 hasta 6 (“alquilo C₁-C₆”), preferiblemente desde 1 hasta 3 (“alquilo C₁-C₃”), átomos de carbono y que está unido a la parte restante de la molécula a través de un enlace sencillo. Los ejemplos ilustrativos de los grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.

El término “alcoxilo” se refiere a un radical de la fórmula -OR en la que R es un radical alquilo tal como se definió anteriormente que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) uniones oxígeno y desde 1 hasta 6 átomos de carbono o preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, etc. El término “ariloxilo” se refiere a un radical de fórmula -OR en la que R es un radical arilo tal como se define a continuación, por ejemplo, -O-fenilo, -O-p-tolilo, -O-m-tolilo, -O-o-tolilo u -O-naftilo.

El término “arilo” se refiere a un grupo aromático que tiene entre 6 y 18 (“arilo C₆-C₁₈”), preferiblemente entre 6 y 10 (“arilo C₆-C₁₀”), más preferiblemente 6 ó 10 átomos de carbono, que comprenden 1, 2 ó 3 núcleos aromáticos unidos a través de un enlace carbono-carbono o condensados entre sí. Los ejemplos ilustrativos de los grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, indenilo, fenantrilo, etc.

Ejemplos particulares de grupos alquilo sustituidos son los grupos “arilalquilo” y “haloalquilo”.

El término “arilalquilo” se refiere a un grupo alquilo tal como se definió anteriormente sustituido con un grupo arilo tal como se definió anteriormente, tal como aril(C₆-C₁₈)alquilo(C₁-C₆), aril(C₆-C₁₀)alquilo (C₁-C₆) y aril(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₃). Los ejemplos de tales grupos incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo, naftilmetilo, etc.

El término “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo tal como se definió anteriormente en el que el menos uno de los átomos de hidrógeno se ha sustituido por un grupo halógeno, por ejemplo CF₃, CCl₃, CHF₂, CF₂CF₃, etc.

El término “cicloalquilo” se refiere a un radical derivado de cicloalcano que contiene desde 3 hasta 7 (“cicloalquilo C₃-C₇”), preferiblemente desde 3 hasta 6 (“cicloalquilo C₃-C₆”) átomos de carbono. Los ejemplos ilustrativos de ciclogrupos alquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

El término “halógeno” se refiere a bromo, cloro, yodo o flúor.

“Heterociclilo” se refiere a un radical cíclico estable de 3 a 10 miembros, preferiblemente un ciclo de 5 ó 6 miembros que consiste en átomos de carbono y desde 1 hasta 5, preferiblemente desde 1 hasta 3, heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que pueden ser completa o parcialmente saturados o aromáticos (“heteroarilo”). En la presente invención, el heterociclilo puede ser sistema mono-, bi- o tricíclico que puede incluir sistemas de anillos condensados. Los ejemplos ilustrativos de los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidrofurano, bencimidazol, benzotiazol, furano, pirrol, piridina, pirimidina, tiazol, tiofeno, imidazol, indol, etc.

Tal como se entiende en esta área técnica, puede haber un determinado grado de sustitución en los radicales mencionados anteriormente. Por tanto, puede haber sustitución en cualquiera de los grupos de la presente invención. Los grupos anteriores pueden sustituirse en una o más posiciones disponibles con uno o más sustituyentes. Dichos sustituyentes incluyen, por ejemplo y en sentido no limitativo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, halógeno, -CN, -NO₂, -CF₃, -N(R')₂, -OR', -SR', -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)N(R')₂, -OC(O)R'; en los que cada uno de los grupos R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo y trifluorometilo.

El término “grupo protector de hidroxilo” se refiere a un grupo que bloquea la función OH para reacciones posteriores que puede eliminarse en condiciones controladas. Los grupos protectores de hidroxilo se conocen bien en la técnica. Se han descrito ejemplos ilustrativos de los grupos protectores de hidroxilo por Green y Wuts. en “Protective Groups in Organic Synthesis”, 4ª edición (2007), Ed. John Wiley & Sons (ISBN 0-471-69754-0). Prácticamente puede usarse cualquier grupo protector de hidroxilo para poner en práctica la invención. Los ejemplos ilustrativos, no limitativos de los grupos protectores de hidroxilo incluyen:

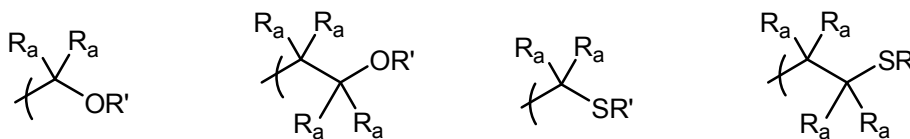
- silil éteres [-Si(R')₃], en los que cada R' puede seleccionarse independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxilo y halógeno. Los ejemplos de silil éteres incluyen trimetilsilil éter, trietilsilil éter, terc-butildimetilsilil éter, terc-butildifenilsilil éter, tri-isopropilsilil éter, dietilisopropilsilil éter, texildimetilsilil éter, trifenilsilil éter, di-terc-butilmetsilil éter, dimetilfenil éter;

- éteres, incluyendo:

- o éteres simples [-R'], en los que R puede seleccionarse de alquilo, cicloalquilo, arilo y arilalquilo. Los ejemplos de éteres incluyen metil éter, terc-butil éter, bencil éter, p-metoxibencil éter, 3,4-dimetoxibencil éter, tritil éter, alil éter;

- o alquil éteres sustituidos con heteroátomos incluyendo: alcoxi y ariloxi-alquil éteres, tales como

alcoxi y ariloxi-metil éteres y alcoxi y ariloxi-etil éteres, así como alquil y aril-tioalquil éteres, tales como alquil y aril-tiometil éteres y alquil y aril-tioalquil éteres,



en las que cada R_a puede seleccionarse independientemente de hidrógeno, alquilo y fluoro y cada R' puede seleccionarse de alquilo, cicloalquilo, arilo y arilalquilo.

Los ejemplos de alcoxi y ariloxi-alquil éteres incluyen metoximetil éter, 2-metoxietoximetil éter, benciloximetil éter, *p*-metoxibenciloximetil éter, 2-(trimetilsilil)etoximetil éter, 1-metoxietil éter, 1-etoxietil éter, 1-*n*-propoxietil éter, 1-isopropoxietil éter, 1-*n*-butoxietil éter, 1-isobutoxietil éter, 1-sec-butoxietil éter, 1-terc-butoxietil éter, 1-etoxi-*n*-propil éter, metoxipropil éter, etoxipropil éter, 1-metoxi-1-metiletil éter, 1-etoxi-1-metiletil éter; tetrahidropiranyl y éteres relacionados.

Los ejemplos de alquil y aril-tioalquil éteres incluyen metiltiometil éter, feniltiometil éter, metiltioetil éter y feniltioetil éter;

- ésteres [-COR'], en los que R' puede seleccionarse de alquilo, cicloalquilo, arilo y arilalquilo. Los ejemplos de ésteres incluyen éster acetílico, benzoílico, pivaloílico, metoxiacetílico, cloroacetílico, levulinílico;
- carbamatos [-CON(R')₂], en los que cada R' puede seleccionarse independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo y arilalquilo; y
- carbonatos [-COOR'], en los que R' puede seleccionarse de alquilo, cicloalquilo, arilo y arilalquilo. Los ejemplos de carbonatos incluyen carbonato de bencilo, carbonato de *p*-nitrobencilo, carbonato de terc-butilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo, carbonato de 2-(trimetilsilil)etilo, carbonato de alilo.

Tal como conoce el experto, los grupos protectores de hidroxilo se nombran comúnmente considerando el átomo de oxígeno. Por tanto, los términos tales como "éter", "éster" y "carbonato" cuando se designa un grupo protector de hidroxilo se refieren realmente en el presente documento al grupo químico formado por el grupo de bloqueo con el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo protegido.

La invención también proporciona "sales" de los compuestos descritos en la presente descripción. A modo de ilustración, dichas sales pueden ser sales de adición de ácidos, sales de adición de bases o sales de metales, y puede sintetizarse a partir de los compuestos originales que contienen un resto básico o ácido por medio de procedimientos químicos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Tales sales se preparan generalmente, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de dichos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Se prefieren generalmente medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, acetona, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos ilustrativos de dichas sales de adición de ácidos incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, etc., sales de adición de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, canforsulfonato, etc. Los ejemplos ilustrativos de sales de adición de bases incluyen sales de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de amonio y sales de bases orgánicas tales como, por ejemplo, sales de etilendiamina, etanolamina, *N,N*-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glutamina, aminoácidos básicos, etc. Los ejemplos ilustrativos de sales de metales incluyen, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y litio.

Asimismo, los compuestos descritos en la presente descripción pueden obtenerse tanto como compuestos libres o como solvatos (por ejemplo, hidratos, alcoholatos, etc.), estando incluidas ambas formas dentro del alcance de la presente invención. Se conocen generalmente los métodos de solvatación en el estado de la técnica.

El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que son tolerables fisiológicamente y que no provocan normalmente una reacción alérgica o una reacción adversa similar, tal como molestias gástricas, mareos y similares, cuando se administran a un ser humano. Preferiblemente, tal como se usa en esta descripción, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora gubernamental o citada en la Farmacopea de los EE.UU. u otra farmacopea reconocida generalmente para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

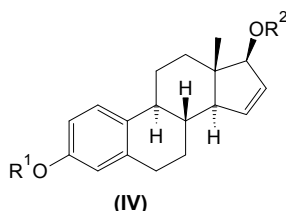
Para los expertos en la técnica, resultará evidente que el alcance de la presente invención también incluye sales que no son farmacéuticamente aceptables como posibles medios para obtener sales farmacéuticamente aceptables.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención también incluyen compuestos que difieren en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. A modo de ilustración, los compuestos que tienen las

estructuras definidas en el presente documento, con excepción de la sustitución de al menos un hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de al menos un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C , o al menos un nitrógeno por un nitrógeno enriquecido en ^{15}N , están dentro del alcance de esta invención.

- 5 Tal como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" significa una variación ligera del valor especificado, preferiblemente dentro del 10 por ciento del valor especificado. No obstante, el término "aproximadamente" puede significar una mayor tolerancia de la variación dependiendo de, por ejemplo, la técnica experimental usada. Dichas variaciones de un valor especificado las entiende un experto en la técnica y están dentro del contexto de la presente invención. Además, para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en el presente documento no están calificadas con el término "aproximadamente".
- 10 Se entiende que, ya se use o no el término "aproximadamente" de forma explícita, se pretende que cada cantidad dada en el presente documento se refiera al valor dado real, y también se pretende que se refiera a la aproximación a tal valor dado que podría deducirse razonablemente basándose en los conocimientos habituales en la técnica, incluyendo equivalentes y aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.
- 15 En un aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de estetrol o una sal o un solvato del mismo, comprendiendo el procedimiento

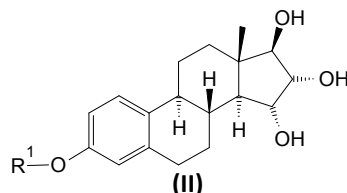
- a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



o una sal o un solvato del mismo, en la que

- 20 R^1 es un grupo protector de hidroxilo seleccionado de un silil éter, un éter, un éster, un carbamato y un carbonato, y R^2 es un grupo protector de hidroxilo seleccionado de un éter,

con OsO_4 o una fuente de tetróxido de osmio para producir estetrol o un compuesto de fórmula (II) o una sal o un solvato del mismo



- 25 en la que R^1 es tal como se definió anteriormente; y

- b) si se obtiene un compuesto de fórmula (II) en la etapa a), desproteger dicho compuesto para producir estetrol.

- Se lleva a cabo la oxidación del compuesto de fórmula (IV) con un agente oxidante proporcionando cis-dihidroxiación selectiva del doble enlace carbono-carbono para producir estetrol, seleccionándose dicho agente oxidante de OsO_4 o una fuente de tetróxido de osmio tal como osmiato (VI) de potasio dihidratado ($\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) o cloruro de osmio (III) hidratado ($\text{OsCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$) que se oxida fácilmente a osmio (VIII). Más preferiblemente es un OsO_4 (o una fuente de OsO_4) inmovilizado o soportado por polímero tal como tetróxido de osmio soportado sobre poli(4-vinil-piridina) (OsO_4 -PVP) (véase G. Cainelli *et al.*, *Synthesis* 1989, 45-47), AD-mix (alfa y beta), Os EncatTM, óxido de osmio (VIII) microencapsulado, fibras de óxido de osmio (VIII)-PE-piridina o fibras de dioxotetrahidroosmiato (VIII) de dipotasio-PE-trietilamina. En una realización particular, la cantidad de OsO_4 soportado sobre PVP es de aproximadamente el 5%. AD mix- α es una mezcla disponible comercialmente que contiene 0,0016 moles de $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ (1,4-ftalazindiil diéter de hidroquinina), 0,4988 moles de carbonato de potasio en polvo, 0,4988 moles de ferricianuro de potasio y 0,0007 moles de osmiato de potasio dihidratado. AD mix- β es una mezcla disponible comercialmente que contiene 0,0016 moles de $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ (1,4-ftalazindiil diéter de hidroquinidina), 0,4988 moles de carbonato de potasio en polvo, 0,4988 moles de ferricianuro de potasio y 0,0007 moles de osmiato de potasio dihidratado. Os EncatTM es OsO_4 inmovilizado en una matriz de poliurea; en particular Os EnCatTM 40 tiene las siguientes propiedades: contenido de metal de Os del 4,8-5,7 % p/p y carga de OsO_4 de 40-300 mmol/g (promedio
- 30
- 35
- 40

de 165 mmol/g). Fibrecat 3003TM es un catalizador homogéneo anclado a osmio comercialmente disponible muy similar a EncatTM 40.

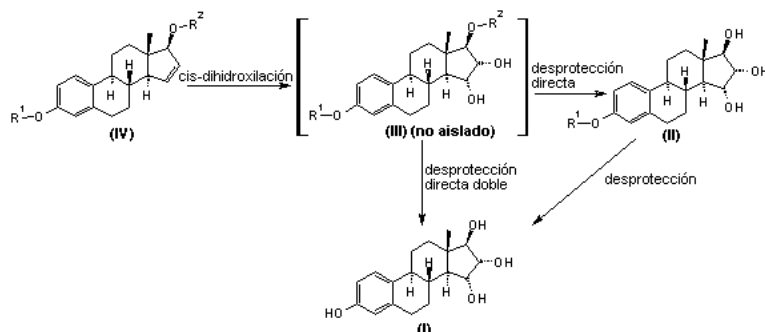
En una realización preferida, se añade adicionalmente un correactivo de oxidación o cooxidante, tal como N-óxido de trimetilamina, N-óxido de trietilamina, N-óxido de dimetilbencilamina, N-óxido de N-metil-morfolina, N-óxido de piridina, TEMPO o peróxido de hidrógeno y derivados, más preferiblemente N-óxido de trimetilamina.

Se lleva a cabo normalmente esta reacción de cis-dihidroxiación en un disolvente orgánico adecuado, tal como un éter, por ejemplo, un éter acíclico (por ejemplo, diisopropiléter, etc.) o un éter cíclico (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), un dioxano, etc.), un disolvente halogenado tal como, por ejemplo, diclorometano, etc., o en un disolvente aromático tal como, por ejemplo, tolueno, etc. Preferiblemente, el disolvente es THF. Más preferiblemente, se usan OsO₄-PVP (poli(4-vinil-piridina) y N-óxido de trimetilamina con THF como el disolvente.

En una realización particular, la cantidad del disolvente orgánico puede ser una proporción de entre 3 y 20 ml por gramo del compuesto de fórmula (IV), más preferiblemente de entre 8 y 15 ml por gramo del compuesto de fórmula (IV). Normalmente, la cantidad de correactivo de oxidación puede variar entre 0,95 y 4 equivalentes, más preferiblemente entre 1,0 y 2,5 equivalentes y la cantidad del reactivo de oxidación puede usarse entre el 10% y el 50% por gramo del compuesto de fórmula (IV), más preferiblemente entre el 15% y el 25% por gramo del compuesto de fórmula (IV).

Todos los reactivos pueden añadirse a temperatura ambiente, preferiblemente bajo atmósfera inerte, entonces se calienta preferiblemente la mezcla tal como a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y 100°C. La velocidad de reacción depende de las condiciones particulares incluyendo la temperatura, en las que a una temperatura comprendida entre 50°C y 60°C, la reacción tiene lugar habitualmente en un periodo de tiempo de entre 20-24 horas.

El producto que resultaría de la cis-dihidroxiación (compuesto de fórmula (III)) no se aísla puesto que el grupo protector éter en la posición C17 se escinde durante la etapa de reacción a) o la etapa de aislamiento posterior que conduce directamente al hidroxicompuento C17. Además, se ha encontrado que en determinadas ocasiones el grupo protector en la posición C3 del compuesto de fórmula (IV) también se elimina durante la etapa de reacción a) o la etapa de aislamiento posterior dando lugar directamente al estetrol. Por consiguiente, la reacción de oxidación proporciona o bien un compuesto de fórmula (II), que tiene el grupo hidroxilo en la posición C17 libre, o bien directamente estetrol. Véase el esquema 8 a continuación:



Esquema 8

Según una realización, se obtiene estetrol o una sal o un solvato del mismo mediante reacción de un compuesto de fórmula (IV) o una sal o un solvato del mismo con OsO₄ o una fuente de tetróxido de osmio para producir un compuesto de fórmula (II) y desprotección del compuesto de fórmula (II) para producir estetrol. Si el grupo hidroxilo en C3 en el compuesto de fórmula (IV) está protegido por un grupo diferente de un éter normalmente la cis-dihidroxiación proporciona un compuesto de fórmula (II), que tiene que desprotegerse posteriormente para proporcionar estetrol.

Puede prepararse estetrol a partir de un compuesto de fórmula (II) por métodos de desprotección convencionales conocidos por los expertos en la técnica, Green y Wuts. en "Protective Groups in Organic Synthesis", 4^a edición (2007), Ed. John Wiley & Sons (ISBN 0-471-69754-0). El avance de la reacción de desprotección puede monitorizarse fácilmente mediante CCF.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (II) en los que el grupo hidroxilo en C3 está protegido por un éster, un carbonato o un carbamato pueden convertirse fácilmente en estetrol mediante hidrólisis en medios básicos o ácidos según procedimientos bien establecidos del estado de la técnica.

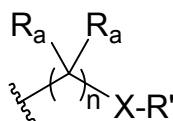
Los compuestos de fórmula (II) en los que el grupo hidroxilo en C3 está protegido por un radical sililo pueden

convertirse fácilmente en estetrol mediante el uso de reactivos de fluoruro tales como sales de fluoruro o HF, medios ácidos, medios oxidantes, etc.

- 5 Los compuestos de fórmula (II) en los que el grupo hidroxilo en C3 está protegido por un éter pueden convertirse fácilmente en estetrol a través de hidrólisis en medios ácidos (por ejemplo, para metil éteres), hidrogenación (por ejemplo, para bencil éteres), oxidación (por ejemplo, para aril éteres), etc. En general, la reacción de desprotección de éteres de fórmula (II) para producir estetrol proporciona rendimientos cuantitativos.

En una realización particular, el grupo hidroxilo en la posición C17 está protegido por un alcoxi o un ariloxi-alquil éter o un alquil o un aril-tioalquil éter, preferiblemente un alcoxi o un ariloxi-alquil éter, más preferiblemente un alcoxi-alquil éter.

- 10 En otra realización, el grupo hidroxilo en la posición C17 está protegido por un alcoxi o un ariloxi-alquil éter o un alquil o un aril-tioalquil éter de fórmula

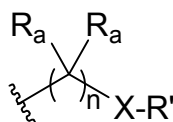


- 15 en la que X es O o S; n es 1 ó 2; cada R_a se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo y fluoro; y R' se selecciona de alquilo, cicloalquilo, arilo y arilalquilo. Preferiblemente, n es 1; cada R_a se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y R' es un grupo alquilo. Más preferiblemente, X es O, n es 1, cada R_a se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo, y R' es un grupo alquilo,

En una realización particular, el grupo hidroxilo en la posición C17 está protegido por un alcoxi o un ariloxi-alquil éter o un alquil o un aril-tioalquil éter seleccionado de (1-butoxietyl) éter, tetrahidropiranyl (THP) éter, feniltiometyl (PTM) éter y metoximetyl (MOM) éter. Más preferiblemente, R^2 es 1-butoxietyl o metoximetyl.

- 20 En una realización particular, el grupo hidroxilo en la posición C3 está protegido por un éter, preferiblemente un alcoxi o un ariloxi-alquil éter o un alquil o un aril-tioalquil éter, más preferiblemente un alcoxi o un ariloxi-alquil éter, incluso más preferiblemente un alcoxi-alquil éter.

En otra realización, el grupo hidroxilo en la posición C3 está protegido por un alcoxi o un ariloxi-alquil éter o un alquil o un aril-tioalquil éter de fórmula



- 25 en la que X es O o S; n es 1 ó 2; cada R_a se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo y fluoro; y R' se selecciona de alquilo, cicloalquilo, arilo y arilalquilo. Preferiblemente, n es 1; cada R_a se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y R' es un grupo alquilo. Más preferiblemente, X es O, n es 1, cada R_a se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo, y R' es un grupo alquilo,

- 30 En una realización particular, el grupo hidroxilo en la posición C3 está protegido por un alcoxi o un ariloxi-alquil éter o un alquil o un aril-tioalquil éter seleccionado de (1-butoxietyl) éter, tetrahidropiranyl (THP) éter, feniltiometyl (PTM) éter y metoximetyl (MOM) éter. Preferiblemente, R^1 es 1-butoxietyl o metoximetyl, más preferiblemente R^1 es metoximetyl.

- 35 En otra realización, el grupo hidroxilo en la posición C3 está protegido por un éster, preferiblemente seleccionado de éster acético y éster benzoico.

- 40 En una realización particular, el grupo hidroxilo en la posición C3 está protegido por un éster, preferiblemente seleccionado de éster acético y éster benzoico, y el grupo hidroxilo en la posición C17 está protegido por un alcoxi o un ariloxi-alquil éter o un alquil o un aril-tioalquil éter tal como se definió anteriormente, preferiblemente por un grupo seleccionado de (1-butoxietyl) éter, tetrahidropiranyl (THP) éter, feniltiometyl (PTM) éter y metoximetyl (MOM) éter. Más preferiblemente, R^1 es benzoico y R^2 es 1-butoxietyl. Este compuesto se designa en el presente documento como compuesto (IVa).

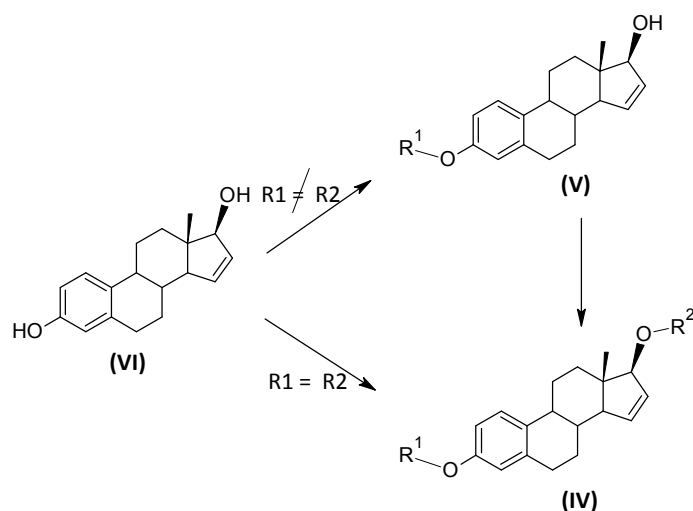
- 45 Según otra realización, se obtiene directamente estetrol o una sal o un solvato del mismo mediante reacción de un compuesto de fórmula (IV) o una sal o un solvato del mismo con OsO_4 o una fuente de tetróxido de osmio. Preferiblemente, la desprotección directa doble del producto de cis-dihidroxiclación tiene lugar cuando el grupo hidroxilo en C3 en el compuesto de fórmula (IV) está protegido por un éter o un éster, preferiblemente un éter.

En una realización particular, ambos grupos hidroxilo en las posiciones C3 y C17 en el compuesto de fórmula (IV) están protegidos por un éter, que puede ser el mismo o diferente. Preferiblemente, los grupos hidroxilo en las

posiciones C3 y C17 están protegidos por un éter seleccionado independientemente de un alcoxi o un ariloalquil éter o y alquil o aril-tioalquil éter tal como se definió anteriormente, más preferiblemente por un grupo seleccionado independientemente de (1-butoxietil) éter, tetrahidropiranyl (THP) éter, feniltiometil (PTM) éter y metoximetil (MOM) éter. También se prefiere que ambos grupos hidroxilo estén protegidos por el mismo éter. Más preferiblemente, R¹ y R² son grupos MOM [este compuesto se designa en el presente documento como compuesto (IVb)] o R¹ y R² son grupos THP [este compuesto se designa en el presente documento como compuesto (IVc)].

En una realización particular, el isómero de 15β,16β-diol se obtiene en una cantidad igual a o menor que el 3%, preferiblemente igual a o menor que el 2%, más preferiblemente igual a o menor que el 1,5%, con respecto a la suma de 15β,16β-diol y 15α,16α-diol.

En una realización preferida, se prepara el compuesto de fórmula (IV) o una sal o un solvato del mismo a partir del diol libre de fórmula (VI) (Δ -15-estradiol) introduciendo los grupos protectores correspondientes según métodos convencionales. Si ambos grupos hidroxilo están protegidos por el mismo grupo, la protección se produce preferiblemente en una etapa; si los grupos protectores son diferentes, el grupo hidroxilo en la posición C3 preferiblemente se protege en primer lugar produciendo un compuesto de fórmula (V) y posteriormente el grupo hidroxilo en la posición C17. Véase el esquema 9.



Esquema 9

Por tanto, puede prepararse el compuesto de fórmula (IV) a partir del compuesto de fórmula (VI) mediante métodos de protección convencionales conocidos por los expertos en la técnica, Green y Wuts. En "Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª edición (2007), Ed. John Wiley & Sons (ISBN 0-471-69754-0). El avance de las reacciones de protección puede monitorizarse fácilmente mediante CCF.

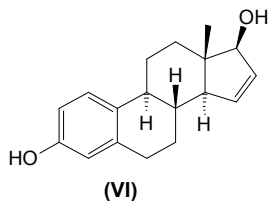
Según una realización particular, se prepara el compuesto de fórmula (IVa) a partir del compuesto de fórmula (VI) mediante un procedimiento que comprende proteger el grupo hidroxilo en C3 del compuesto de fórmula (VI) como éster benzoílico para proporcionar un compuesto de fórmula (Va) y entonces proteger el grupo hidroxilo en C17 como (1-butoxietil) éter. El grupo OH en la posición 3 del compuesto de fórmula (VI) se protege preferiblemente usando cloruro de benzoilo en diclorometano y trietilamina como base y el grupo OH en la posición 17 del compuesto de fórmula (Va) se protege preferiblemente usando butilvinil éter en THF en presencia de ácido p-toluenosulfónico.

Según una realización particular, se prepara el compuesto de fórmula (IVb) a partir del compuesto de fórmula (VI) mediante un procedimiento que comprende proteger simultáneamente ambos grupos hidroxilo en las posiciones C3 y C17 como MOM éteres. Esta protección doble puede lograrse por ejemplo usando dimetilacetal de formaldehído en THF en presencia de bromuro de litio y ácido p-toluenosulfónico o usando bromometil metil o clorometil metil éter en un disolvente seleccionado de diclorometano, THF, tolueno, MeTHF y DMAc, en presencia de diisopropiltilamina o usando dimetilacetal de formaldehído en diclorometano en presencia de pentóxido de fósforo.

Según una realización particular, el compuesto de fórmula (IVc) se prepara a partir del compuesto de fórmula (VI) mediante un procedimiento que comprende la protección simultánea de ambos grupos hidroxilo en posiciones C3 y C17 como THP éteres. Esta doble protección se puede conseguir por ejemplo usando 3,4-dihidro-2H-pirano en diclorometano en presencia de ácido p-toluenosulfónico.

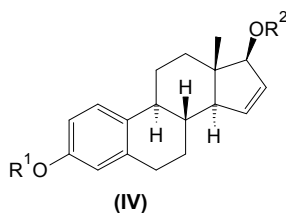
En una realización preferida, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de estretol o una sal o un solvato del mismo, comprendiendo el procedimiento

- proteger un compuesto de fórmula (VI)



o una sal o un solvato del mismo,

para producir un compuesto de fórmula (IV)



5

o una sal o un solvato del mismo, en la que R¹ y R² son grupos protectores éter de hidroxilo, que pueden ser iguales o diferentes; y

- hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) o una sal o un solvato del mismo con OsO₄ o una fuente de tetróxido de osmio para producir estretol.

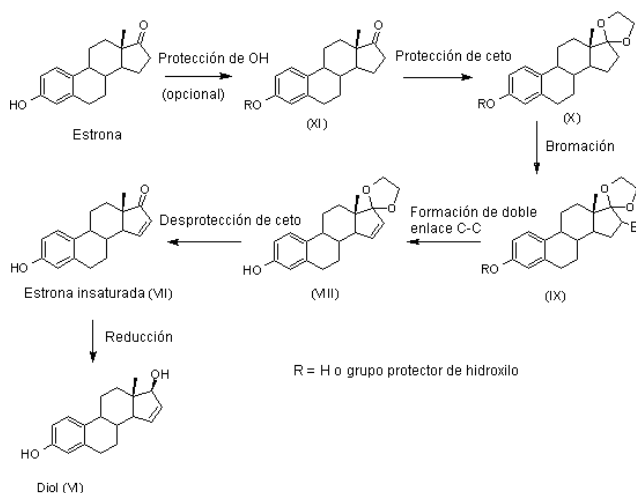
- 10 Preferiblemente, los grupos hidroxilo en las posiciones C3 y C17 según la realización preferida anterior están protegidos por un éter seleccionado independientemente de un alcoxi o un ariloalquil éter o un alquil o un arilialquil éter tal como se definió anteriormente, más preferiblemente por un grupo seleccionado independientemente de (1-butoxi) éter, tetrahidropiranyl (THP) éter, feniltiometil (PTM) éter y metoximetil (MOM) éter. También se prefiere que ambos grupos hidroxilo estén protegidos por el mismo éter. Más preferiblemente, R¹ y R² son grupos MOM [compuesto (IVb)] o R¹ y R² son grupos THP [compuesto (IVc)].
- 15

Por tanto, según una realización preferida en una etapa de síntesis ambos grupos hidroxilo en las posiciones C3 y C17 del compuesto de fórmula (VI) pueden protegerse simultáneamente como éteres para proporcionar un compuesto de fórmula (IV), y luego, la *cis*-dihidroxicación de dicho compuesto de fórmula (IV) está acompañada por la desprotección doble que proporciona directamente estretol. Este procedimiento es útil especialmente desde un punto de vista industrial puesto que el rendimiento global de estas dos etapas de síntesis es prácticamente del 100% molar y la razón entre el 15 α ,16 α -diol y 15 β ,16 β -diol es de 99/1.

20

La preparación del compuesto de fórmula (VI) se conoce bien en el estado de la técnica (véanse por ejemplo, Cantrall *et al.*, J. Org. Chem. 1964, 29, 214-217; Johnson *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 2005-2009; Poirier *et al.*, Tetrahedron 1991, 47, 7751-7766; Nambara *et al.*, Steroids 1976, 27, 111-121; Li *et al.*; Steroids 2010, 75, 859-869). Según una realización particular, se prepara el compuesto de fórmula (VI) siguiendo el esquema que se describe a continuación en el esquema 10:

25



Esquema 10

El grupo OH en la posición 3 de la estrona se protege opcionalmente, por ejemplo, mediante acilación, siliación, formación de un éter, etc. En el caso de la acilación, el grupo OH en la posición 3 se acila preferiblemente usando un reactivo seleccionado de cloruro de benzoílo, bencilo o acetilo en diclorometano y trietilamina como base.

5 Entonces, el grupo carbonilo del producto intermedio (XI) puede protegerse mediante tratamiento con etilenglicol, ortoformiato de trietilo y ácido p-toluenosulfónico para producir el compuesto (X) con un rendimiento prácticamente cuantitativo.

10 Posteriormente, puede llevarse a cabo una alfa-bromación con bromuro de piridinio en THF en presencia de etilenglicol para obtener el compuesto (IX). En una realización particular, la cantidad de etilenglicol puede ser de desde el 5 hasta el 25% con respecto a la cantidad de THF.

Puede lograrse el doble enlace carbono-carbono del anillo D con tratamiento del compuesto (IX) con t-BuOK en DMSO; en dichas condiciones, si se usa un éster como grupo protector de hidroxilo en C3, es inestable.

15 En una realización particular, se lleva a cabo la reacción de deshidrobromación usando entre 1 y 10, más preferiblemente entre 2 y 6 equivalentes de t-BuOK por equivalente del compuesto de fórmula (IX) y la cantidad de DMSO puede ser de entre 5 y 20 ml por gramo del compuesto de fórmula (IX), más preferiblemente entre 7 y 11 ml por gramo del compuesto de fórmula (IX).

En una realización preferida, se lleva a cabo la reacción de deshidrobromación usando entre 2 y 6 equivalentes de equivalente de t-BuOK del compuesto de fórmula (IX) y una cantidad de DMSO de entre 7 y 11 ml por gramo del compuesto de fórmula (IX),

20 Puede prepararse el compuesto de fórmula (VIII) a partir del compuesto de fórmula (X) en un procedimiento en un solo recipiente, sin aislar el compuesto intermedio (IX). Sin embargo, en una variante preferida de la invención, se aísla el compuesto de fórmula (IX).

25 El compuesto de fórmula (VIII) obtenido en la reacción de deshidrobromación no necesita purificaciones adicionales (tales como cristalizaciones o cromatografías) ni requiere que se seque. Por tanto, puede hidrolizarse el grupo dioxolano del compuesto (VIII), sin purificación ni secado, usando ácido p-toluenosulfónico para obtener la estrona insaturada (VII) con un rendimiento prácticamente cuantitativo.

30 La conversión de la estrona insaturada (VII) en el diol (VI) puede llevarse a cabo por medio de cualquier reacción de reducción que permita la transformación del grupo ceto en C17 de un compuesto de fórmula (VII) en un grupo hidroxilo para producir un compuesto de fórmula (VI). Por tanto, puede llevarse a cabo la reacción de reducción en condiciones convencionales conocidas en la técnica. En una realización particular, se realiza la reacción usando un agente reductor seleccionado de un hidruro metálico tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de potasio, cianoborohidruro de potasio e hidruro de aluminio y litio. En una realización preferida, el agente reductor es borohidruro de sodio, preferiblemente en presencia de tricloruro de cerio ($\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$). Más preferiblemente, el agente reductor para su uso en el presente documento es NaBH_4 en combinación con CeCl_3 hidratado, preferiblemente tricloruro de cerio heptahidratado ($\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$).

En una realización particular, se lleva a cabo la reacción de reducción usando entre 1 y 10, preferiblemente entre 1 y 5, más preferiblemente entre 1 y 3 equivalentes del agente reductor por equivalente del compuesto de fórmula (VII), o una sal o un solvato del mismo.

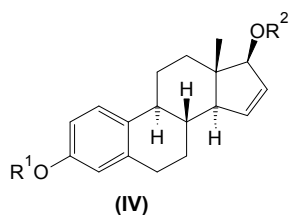
40 En una realización preferida, se lleva a cabo la reacción del compuesto de fórmula (VII) con el agente reductor en una mezcla de un disolvente prótico, tal como MeOH y THF. En particular, se prefiere suspender el compuesto de fórmula (VII) y el agente reductor en una mezcla de un disolvente prótico, preferiblemente MeOH y THF, a 0°C-5°C y agitar la mezcla a dicha baja temperatura. Una razón volumétrica preferida de MeOH con respecto a THF es de 2:1 a 5:1.

45 La preparación del diol (VI) no se limita al procedimiento específico mostrado en el esquema 10, sino tal como apreciará el experto, puede realizarse la protección y desprotección del grupo hidroxilo en la posición 3 y el grupo ceto en la posición 17 en cualquier etapa de la síntesis. La etapa más adecuada para dicha protección y/o desprotección puede determinarse fácilmente por los expertos en la técnica.

50 El procedimiento descrito en el esquema 10 puede proporcionar el diol intermedio (VI) en una alta pureza (normalmente superior al 98%) y rendimiento (rendimiento global del 80% de la estrona de partida con respecto al aislamiento del diol (VI)).

En realizaciones preferidas adicionales, se combinan las preferencias descritas anteriormente para los procedimientos. La presente invención también se refiere a tales combinaciones de condiciones preferidas de los procedimientos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (IV)

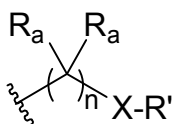


o una sal o un solvato del mismo, en la que

R¹ y R² son tal como se definen en el presente documento, con la condición de que cuando R¹ es metilo entonces R² no es un grupo 2-propinil ni un grupo 2-tetrahidropiranilo.

- 5 En una realización particular, R² es un alcoxi o un ariloxi-alquil éter o un alquil o un aril-tioalquil éter.

Preferiblemente, R² es un grupo de fórmula

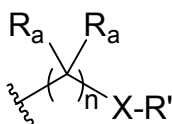


- 10 en la que X es O o S; n es 1 ó 2; cada R_a se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo y fluoro; y R' se selecciona de alquilo, cicloalquilo, arilo y arilalquilo. Preferiblemente, n es 1; cada R_a se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y R' es un grupo alquilo. Más preferiblemente, X es O, n es 1, cada R_a se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo, y R' es un grupo alquilo.

En una realización particular, R² se selecciona de (1-butoxietil) éter, tetrahidropiranil (THP) éter, feniltiometil (PTM) éter y metoximetil (MOM) éter. Más preferiblemente, R² es 1-butoxietilo, tetrahidropiranilo o metoximetilo.

- 15 En una realización particular, R¹ es un éster, preferiblemente un éster acético o un éster benzoílico; o un éter, preferiblemente un alcoxi o un ariloxi-alquil éter o un alquil o un aril-tioalquil éter.

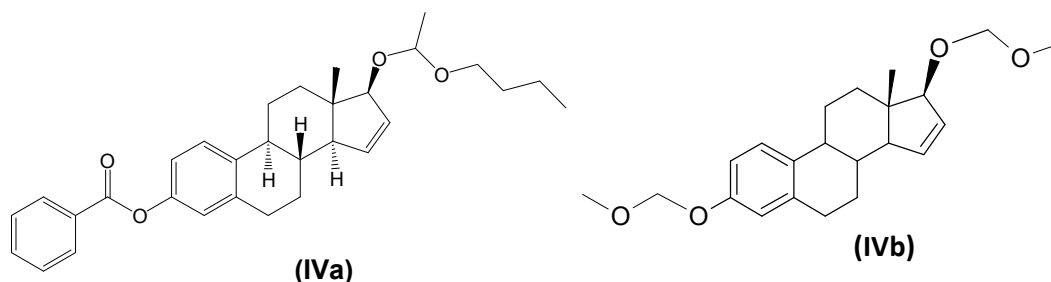
En otra realización, R¹ es un éster, preferiblemente un éster acético o un éster benzoílico; o un éter de fórmula

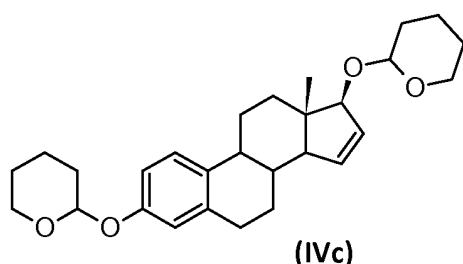


- 20 en la que X es O o S; n es 1 ó 2; cada R_a se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo y fluoro; y R' se selecciona de alquilo, cicloalquilo, arilo y arilalquilo; más preferiblemente, n es 1; cada R_a se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y R' es un grupo alquilo; incluso más preferiblemente, X es O, n es 1, cada R_a se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo, y R' es un grupo alquilo,

En una realización particular, R¹ se selecciona de éster acético, éster benzoílico, (1-butoxietil) éter, tetrahidropiranil (THP) éter, feniltiometil (PTM) éter y metoximetil (MOM) éter. Más preferiblemente, R² es éster benzoílico, tetrahidropiranilo o metoximetilo.

- 25 En una realización particular, el compuesto de fórmula (IV) se selecciona de





o una sal o un solvato de los mismos.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no deben considerarse en un sentido limitativo de la misma.

Ejemplos

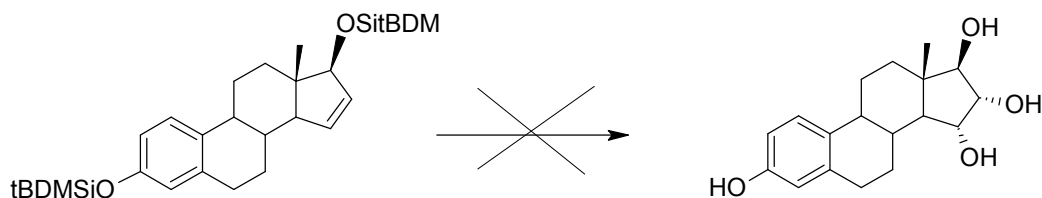
5 Ejemplo comparativo 1. Preparación de estetrol según el ejemplo 1 del documento WO2013/050553

Etapa 1: bis(dimetil-terc-butilsilil) éter de estra-1,3,5(10),15-tetraen-3,17β-diol



10 A una disolución de 3-t-butildimetilsiloxi-estra-1,3,5(10)-15-tetraen-17-ol (5 g) en 50 ml de dimetilformamida se le añadieron imidazol (6,8 g) y cloruro de dimetil-terc-butilsililo (3,0 eq.) y se dejó en reposo a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. Se añadieron 100 ml de agua y 100 ml de AcOEt. Se separaron las dos fases, se extrajo la fase acuosa con 100 ml de AcOEt. Se evaporó la disolución resultante. Se cristalizó el residuo en metanol proporcionando (6,9 g) de bis(dimetil-terc-butilsilil) éter de estra-1,3,5(10),15-tetraen-3,17-diol.

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

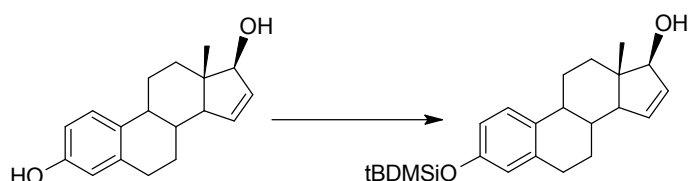


15 A una disolución con agitación de bis(dimetil-terc-butilsilil) éter de estra-1,3,5(10),15-tetraen-3,17β-diol (5 g) y ácido fórmico (1,15 ml) en acetona (50 ml) a 0°C se le añadió gradualmente una disolución de permanganato de potasio (1,57 g) en agua (10 ml) y acetona (50 ml). No pudo obtenerse que se completase la reacción; se extinguió la reacción con una disolución acuosa al 10% de KHSO₃. Se eliminó parcialmente la acetona. Se recogió el precipitado mediante filtración proporcionando el 95% del material de partida bis(dimetil-terc-butilsilil) éter de estra-1,3,5(10),15-tetraen-3,17β-diol y el 1-2% de estra-1,3,5(10),15β,16β,17β-tetrol.

20

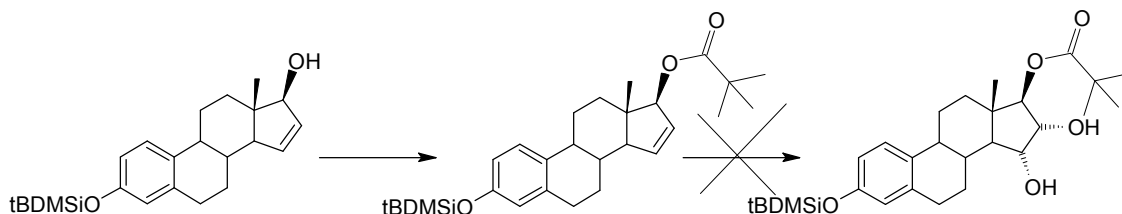
Ejemplo comparativo 2. Preparación de estetrol según el ejemplo 2 del documento WO2013/050553

Etapa 1



25 A una disolución de estra-1,3,5(10)-15-tetraen-3,17-diol (4 g) en 40 ml de dimetilformamida se le añadieron imidazol (5,4 g) y cloruro de dimetil-terc-butilsililo (1,1 eq.) y se dejó en reposo a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. Se añadieron 80 ml de agua y 80 ml de AcOEt. Se separaron las dos fases; se extrajo la fase acuosa con 80 ml de AcOEt. Se evaporó la disolución resultante. Se cristalizó el residuo en metanol proporcionando (5,4 g) de 3-t-butildimetilsiloxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-diol.

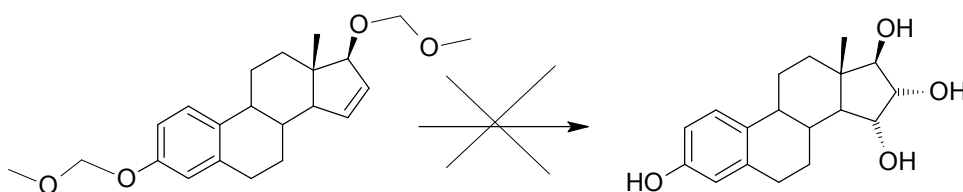
Etapa 2. Ejemplo 2 del documento WO2013/050553



A una disolución de 3-t-butildimetilsiloxi-estra-1,3,5(10)-15-tetraen-17-ol (5 g) en 50 ml de diclorometano y 1,8 ml de trietilamina se le añadieron gota a gota 1,75 g de cloruro de pivaloilo en 8 ml de cloruro de metileno y se dejó en reposo a 0°C hasta que se completó la reacción. Entonces se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron 30 ml de agua. Se separaron las dos fases; se lavó dos veces la fase orgánica con 100 ml de agua. Se precipitó la disolución resultante con heptano y se retiró el producto sólido mediante filtración.

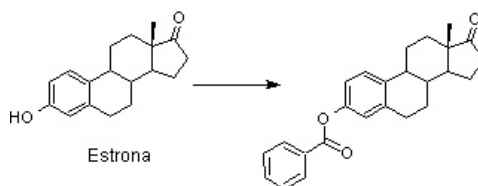
Entonces se disolvieron estra-1,3,5(10),15-tetraen-3-dimetil-terc-butilsilil-17-pivaloil-diol (4 g) y ácido fórmico (0,95 ml) en acetona (40 ml) a 0°C. Se añadió lentamente una disolución de permanganato de potasio (1,25 g) en agua (8 ml) y acetona (40 ml). No pudo obtenerse que se completase la reacción. Se extinguió la reacción con una disolución acuosa al 10% de KHSO₃. Se eliminó parcialmente la acetona, entonces se recogió el precipitado mediante filtración proporcionando el 95% de estra-1,3,5(10),15-tetraen-3-dimetil-terc-butilsilil-17-pivaloil-diol y el 2-3% de estra-1,3,5(10),15β,16β,17β-tetrol.

Ejemplo comparativo 3.



A una disolución con agitación de 3,17-metoxi metil éter-3,17β-dihidroxi-Δ-15-estradiol (0,17 g) y ácido fórmico (0,04 ml) en acetona (1,7 ml) a 0°C se le añadió gradualmente una disolución de permanganato de potasio (53 mg) en agua (0,35 ml) y acetona (1,7 ml). No pudo obtenerse que se completase la reacción; se extinguió la reacción con una disolución acuosa al 10% de KHSO₃. Se eliminó parcialmente la acetona. Se recogió el precipitado mediante filtración proporcionando el 88% del material de partida 3,17-metoxi metil éter-3,17β-dihidroxi-Δ-15-estradiol y el 9% de estra-1,3,5(10),15β,16β,17β-tetrol.

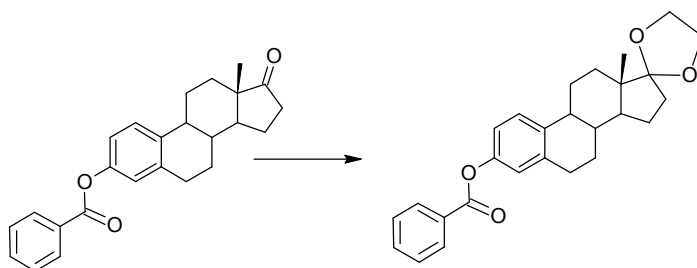
Ejemplo 1. Preparación de 3-benzoato de estrona



A 150 g de estrona en 1500 ml de diclorometano y 154 ml de trietilamina (d: 0,725 g/ml), se le añadieron 77,2 ml de cloruro de benzoilo a una temperatura inferior a 30°C. Tras la adición, se agitó a 20 ± 5°C hasta control positivo mediante CCF. Entonces, se añadieron 600 ml de una disolución de HCl al 10% v/v, se agitó y se separaron las dos fases. Se extrajo la fase acuosa con dos alícuotas de 300 ml de diclorometano. Se trató la fase orgánica final con 450 ml de bicarbonato de sodio al 10% p/v y se extrajo de nuevo con una alícuota de 300 ml de diclorometano. Se trató la fase orgánica resultante con 450 ml de agua. También se extrajo esta fase acuosa con una alícuota de 300 ml de diclorometano.

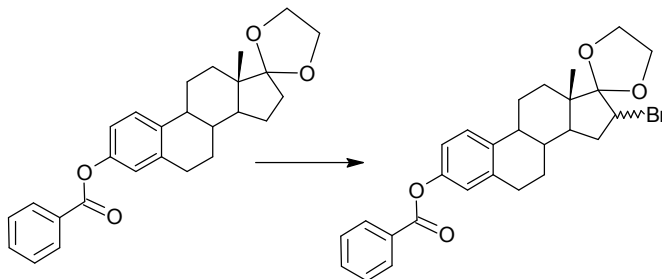
Se concentró la fase orgánica final a vacío hasta un volumen final de 450 ml. Se cambió el disolvente por metanol mediante etapas posteriores de adición y evaporación con tres porciones de 450 ml de metanol, concentrándose en cada caso hasta un volumen final de 450 ml. Se agitó la suspensión final a 0/5°C durante 30 minutos y entonces, se retiró el sólido mediante filtración. Se lavó el sólido con 150 ml de metanol a 0/5°C y se secó a 50°C, proporcionando una torta seca final: 207,5 g de 3-benzoato de estrona. Rendimiento: 100% molar.

Ejemplo 2. Preparación de 3-benzoato de 17,17-etilendioxi-estrona



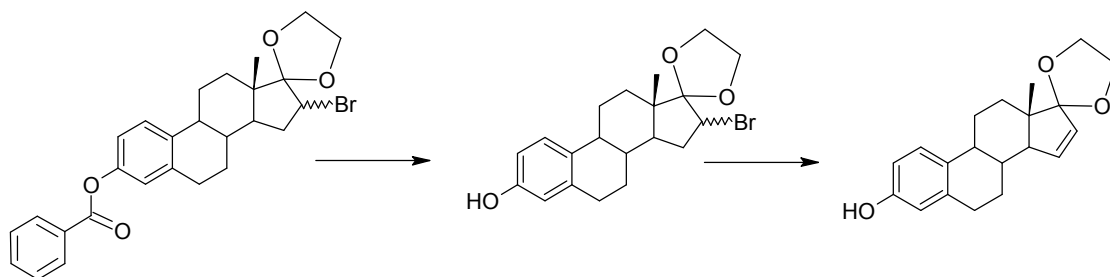
- 5 Se suspendieron 207,5 g de material de partida 3-benzoato de estrona en 415 ml de etilenglicol y 207 ml de ortoformiato de trietilo y se añadieron 4,25 g de ácido p-toluenosulfónico. Se agitó a $35 \pm 5^\circ\text{C}$ hasta control positivo (aproximadamente 15 horas). Entonces, se añadieron 7,5 ml de piridina a temperatura ambiente, y tras agitar durante 15 minutos, se añadieron 2900 ml de agua a la mezcla. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtró. Se lavó con 620 ml de agua y se secó a 50°C . Torta seca final: 229,0 g de 3-benzoato de 17,17-etilendioxi-estrone. Rendimiento: 99% molar.

Ejemplo 3. Preparación de 3-benzoato de 16-bromo-17,17-etilendioxi-estrone



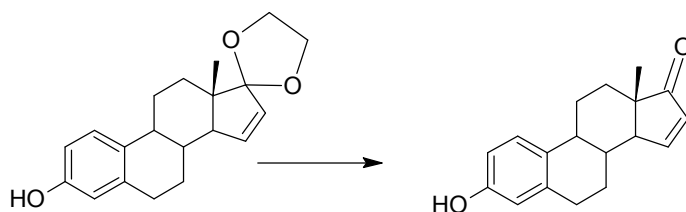
- 10 Se añadió una disolución de 209 g de 3-benzoato de 17,17-etilendioxi-estrone en 627 ml de THF y 42 ml de etilenglicol sobre 206,9 g de bromuro de piridinio en 188 ml de THF. Se realizó la adición manteniendo la temperatura a $20 \pm 5^\circ\text{C}$. Tras el control positivo (40 minutos) se añadió una disolución de 400 ml de trisulfato de sodio (esta disolución también puede contener carbonato de sodio). Entonces, se añadió diclorometano (627 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Tras la separación, se cambió el disolvente de la fase acuosa por 836 ml de acetona con destilaciones y cargas de acetona, obteniendo una suspensión final de 400 ml. Se agitó a $0/5^\circ\text{C}$ durante 1 hora y se filtró. Se lavó con 100 ml de acetona y se secó a 50°C . Torta seca final: 218,6 g de 3-benzoato de 16-bromo-17,17-etilendioxi-estrone. Rendimiento: 99% molar.

Ejemplo 4. Preparación de Δ -15-17,17-etilendioxi-estrone



- 20 Sobre 200 g de 3-benzoato de 16-bromo-17,17-etilendioxi-estrone en 2000 ml de DMSO, se añadieron 300 g de t-butoxido de potasio. Se calentó la mezcla a $40/45^\circ\text{C}$ durante 20 horas. Tras el control positivo, se precipitó la mezcla sobre agua (1000 ml) y se ajustó el pH con una disolución acuosa de ácido sulfúrico al 10%, para obtener un pH de 7/8. Se filtró la suspensión resultante y se lavó con agua (200 ml) proporcionando 13,5 g de Δ -15-17,17-etilendioxi-estrone como una torta húmeda.
- 25 Se drenó la torta y se usó como tal en la siguiente etapa.

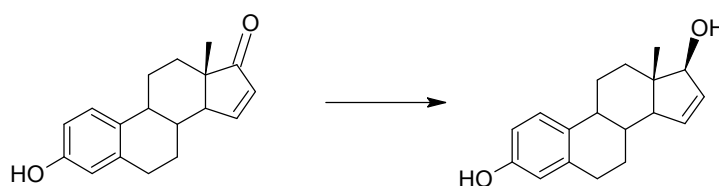
Ejemplo 5. Preparación de Δ -15-estrone



5 Se suspendió de nuevo la torta húmeda, Δ -15-17,17-etilendioxi-estrona, de la etapa anterior en 750 ml de acetona y se añadieron 4,5 g de ácido p-toluenosulfónico (si el pH no es inferior a 3, se añade más p-TSA). Se completó la reacción después de 1 hora a $20 \pm 5^\circ\text{C}$, y entonces se cargaron 3 ml de piridina. Se concentró la mezcla hasta 300 ml y se añadieron 300 ml de agua. Se filtró y se lavó con 150 ml de agua.

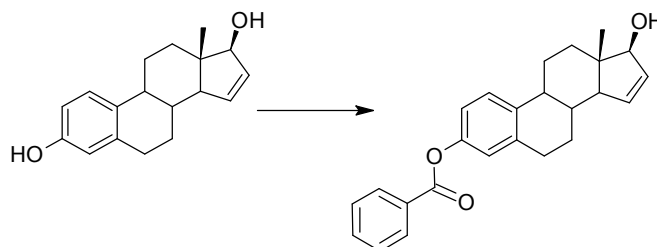
Se drenó la torta y se secó a 50°C . Torta seca final: 107,9 g. Rendimiento: 100 % molar.

Ejemplo 6. Preparación de Δ -15-estradiol



10 Sobre 32,5 g de Δ -15-estrona en 114 ml de THF, 488 ml de metanol y 9,75 g de tricloruro de cerio heptahidratado, se añadieron en porciones a $0/5^\circ\text{C}$ 1,4 g de borohidruro de sodio. Se completó la reacción en 10 minutos. Entonces se añadieron 100 ml de agua, se concentró a vacío hasta 100 ml y se añadieron 50 ml más de agua. Se agitó a $5/10^\circ\text{C}$ durante 1 hora, se filtró y se lavó con 120 ml de agua. Se drenó la torta y se suspendió de nuevo en metanol, se filtró y se secó a 50°C . La cantidad final de torta seca es de 30,5 g. Rendimiento: 93 % molar.

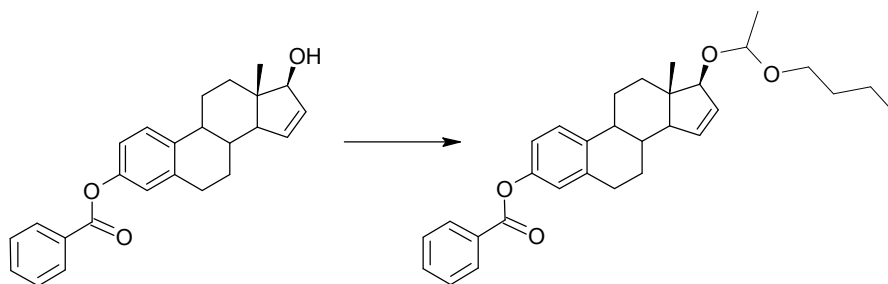
Ejemplo 7. Preparación de 3-benzoato de Δ -15-estradiol



15 Se disolvió Δ -15-estradiol (10 g) en 100 ml de diclorometano y 11 ml de trietilamina bajo atmósfera inerte, a una temperatura de aproximadamente $10-15^\circ\text{C}$ y se añadieron 5,15 ml de cloruro de benzoilo al mismo a una temperatura menor que 30°C . Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora hasta que se observó que se completó la reacción mediante HPLC.

20 Se añadió una disolución acuosa al 5% de ácido clorhídrico (40 ml) a temperatura ambiente. Se mantuvo la mezcla resultante hasta la separación completa de las dos fases. Se extrajo dos veces la fase acuosa con diclorometano (20 ml x 2) y se mezclaron todas las fases orgánicas y se lavaron con una disolución acuosa al 5% de NaHCO_3 (30 ml) y agua (30 ml). Tras decantación, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (20 ml). Entonces, se mezclaron las fases orgánicas y se evaporaron a presión reducida y se añadió acetato de etilo (30 ml x 3 veces) y se evaporó a presión reducida. Se añadió lentamente heptano (60 ml) proporcionando una suspensión. Se filtró el sólido en suspensión y se lavó con heptano y se secó en un horno a 50°C produciendo 11,59 g.

Ejemplo 8. Preparación de éter-3,17 β -dihidroxi- Δ -15-estradiol-3-benzoato de 17-(1-butoxietilo)



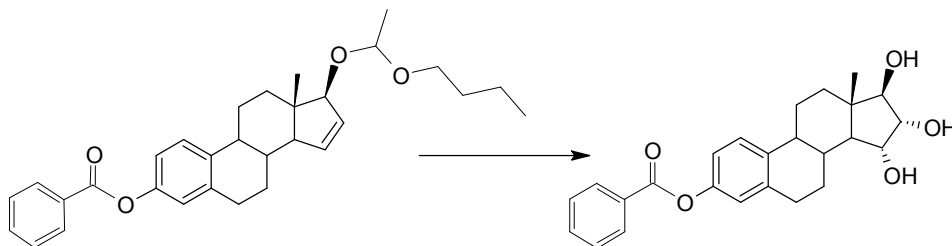
- 5 Se disolvió 3-benzoato de Δ -15-estradiol (5,5 g) en 16 ml de THF y se añadieron tamices moleculares (1,1 g) y 2,85 ml de butilvinil éter bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente. Entonces se añadió ácido p-toluenosulfónico (0,03 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que se observó que se completó la reacción mediante HPLC. Entonces se añadió piridina (0,01 ml) y se retiró la mezcla resultante mediante filtración y se lavó con THF (5,5 ml). Se lavó la fase orgánica resultante con una disolución acuosa de NaCl al 10% (35 ml) y se evaporó a vacío proporcionando 27 ml.

Se usó la fase líquida en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento estimado de 6,9 g de éter-3,17 β -dihidroxi- Δ -15-estradiol-3-benzoato de 17-(1-butoxielilo).

- 10 $^1\text{H-RMN}$: 8,08 (2H); 7,71 (1H); 7,56 (2H); 7,30 (1H); 6,98 (1H); 6,93 (1H); 6,03 (1H); 5,72 (1H); 4,74 (1H); 4,26 (1H); 3,56-3,33 (2H); 2,83 (2 H); 2,33-1,89 (3H); 1,55-1,26 (4H); 1,21 (3 H), 0,84(3 H); 0,77 (3H).
 $^{13}\text{C-RMN}$: 164,6; 148,3; 137,8; 137,7; 137,5; 133,9; 133,2; 130,9; 129,6; 129,0; 128,9; 126,1; 121,5; 118,8; 98,9; 88,1; 87,1; 64,1; 55,9; 54,8; 50,8; 43,9; 39,9; 35,4; 31,4; 30,3; 28,7; 26,7; 25,5; 20,5; 19,7; 18,9; 13,6; 12,9.

Ejemplo 9. Preparación de éster de 3-benzoato de 15 α ,16 α ,17 β -trihidroxi-estradiol

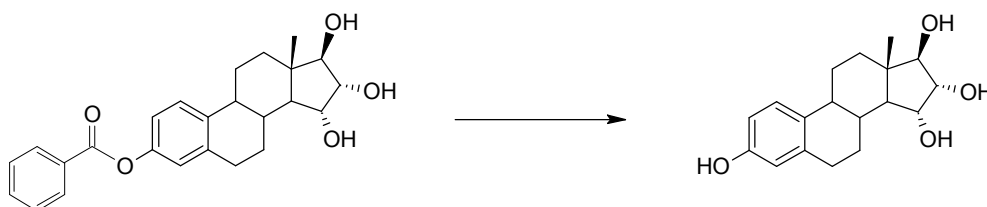


- 15 Sobre la disolución del ejemplo 8 que contenía éster de 3-benzoato de 17 β -1-butoxielil éter-hidroxi- Δ -15-estradiol (6,9 g) en 37 ml de THF se le añadió N-óxido de trimetilamina (3,5 g) a temperatura ambiente. Se añadieron PVP-OsO₄ (1,7 g) y THF (9 ml) a temperatura ambiente, se calentó la mezcla hasta 50-55°C durante 20-24 h. Entonces, se enfrió la mezcla y se lavó la fase orgánica con una disolución de p-TsOH en agua, entonces se eliminó mediante filtración y se extrajo el sólido con THF.
- 20 Se usó la fase líquida (65 ml) en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento estimado de 5,8 g (98% molar) de éster de 3-benzoato de 15 α ,16 α ,17 β -trihidroxi-estradiol.

Rendimiento estimado de 5,8 g (98% molar) de éster de 3-benzoato de 15 α ,16 α ,17 β -trihidroxi-estradiol.

Ejemplo 10. Preparación de estetrol



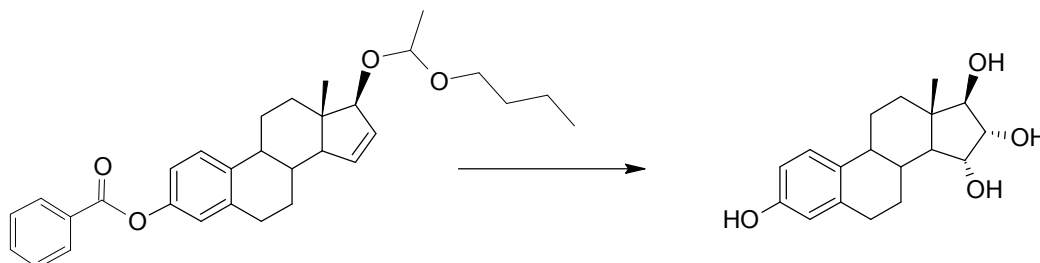
- 25 A la disolución del ejemplo 9 que contenía éster de 3-benzoato de 15 α ,16 α ,17 β -trihidroxi-estradiol (5,8 g) se le añadió MeOH (80 ml) y se evaporó a vacío (30 ml).

Se añadieron 3 g de NaOH. Se calentó la mezcla a 40/45°C durante 2 horas. Tras el control positivo, se precipitó la mezcla sobre agua (90 ml) y se ajustó el pH con una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 10%, para obtener un pH de 7/8. Se filtró la suspensión resultante y se lavó con agua (60 ml).

Se secó la torta húmeda en un horno a 50°C produciendo 4,1 g (94% molar) de estetrol (I).

La razón entre el α -15,16-diol y el β -15,16-diol es de 99/1.

Ejemplo 11. Preparación de estetrol

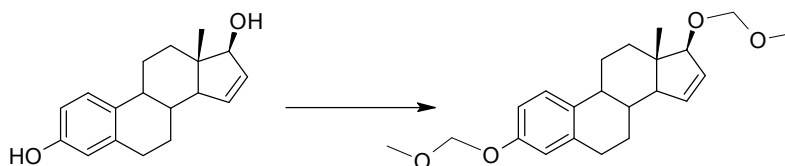


5 A la disolución del ejemplo 8 que contenía éster de 3-benzoato de 17 β -1-butoxietil éter-hidroxi- Δ -15-estradiol (6,9 g) en 37 ml de THF, se le añadió N-óxido de trimetilamina (3,5 g) a temperatura ambiente. Se añadieron PVP-OsO₄ (1,7 g) y THF (9 ml) a temperatura ambiente, se calentó la mezcla hasta 50-55°C durante 20-24 h. Entonces, se enfrió la mezcla y se lavó la fase orgánica con una disolución de K₂CO₃ en agua, entonces se eliminó mediante filtración y se extrajo el sólido con THF.

10 Se secó la torta húmeda en un horno a 50°C produciendo 4,0 g (91,7 % molar) de estetrol (I).

La razón entre el α -15,16-diol y el β -15,16-diol es de 98/2.

Ejemplo 12. Preparación de 3,17-metoxi metil éter-3,17 β -dihidroxi- Δ -15-estradiol



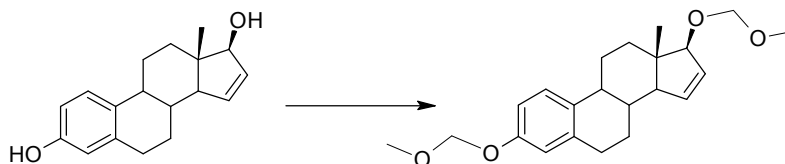
15 Se disolvió 3-17 β -dihidroxi- Δ -15-estradiol (0,5 g) en 5 ml de THF, se añadieron 0,9 g de bromuro de litio y 0,4 ml de dimetilacetal de formaldehído bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente. Entonces se añadió ácido p-toluenosulfónico (0,025 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que se observó que se completó la reacción mediante HPLC. Se lavó la mezcla resultante con una disolución acuosa de HCl y agua hasta pH 7. Se concentró la fase orgánica mediante evaporación a vacío y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice.

Se recogieron 0,42 g de 3,17-metoxi metil éter-3,17 β -dihidroxi- Δ -15-estradiol.

20 ¹H-RMN: 7,15 (1H); 6,76 (1H); 6,71 (1H); 6,05 (1H); 5,76 (1H); 5,13 (2H, OCH₂O); 4,65 (2H, OCH₂O); 4,18 (1H); 3,48 (OCH₃); 3,29 (OCH₃); 2,83 (2H); 2,29-2,17 (2H); 2,07-1,89 (3H); 1,75-1,68 (2H); 1,51-1,34 (4H); 0,80 (3H).

¹³C-RMN: 154,6; 137,3; 133,1; 131,2; 125,9; 115,9; 113,6; 95,7; 93,7; 90,1; 67,0; 55,9; 55,3; 54,6; 50,5; 44,1; 35,6; 34,4; 28,9; 26,9; 25,6; 25,1; 12,9.

Ejemplo 13. Preparación de 3,17-metoxi metil éter-3,17 β -dihidroxi- Δ -15-estradiol

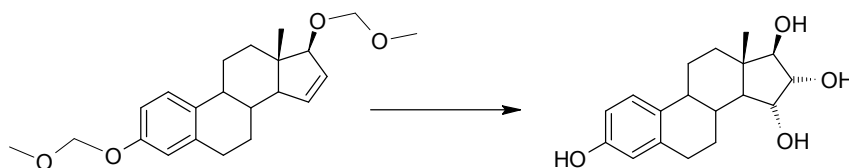


25 Se disolvió 3-17 β -dihidroxi- Δ -15-estradiol (0,2 g) en 4 ml de CH₂Cl₂, se añadieron 0,38 ml de diisopropiltilamina y 0,2 ml de clorometil metil éter en dos porciones bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que se observó que se completó la reacción mediante HPLC. Se lavó la mezcla resultante con una disolución acuosa de HCl y agua hasta pH 7. Se concentró la fase orgánica y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional I.

30

Producto estimado de 3,17-metoxi metil éter-3,17 β -dihidroxi- Δ -15-estradiol de 0,17 g.

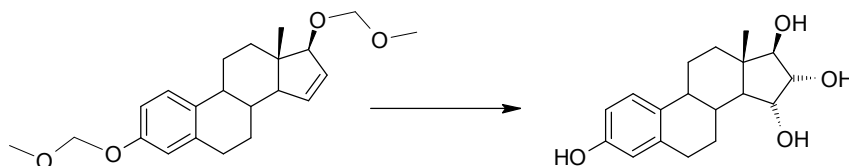
Ejemplo 14. Preparación de estetrol (I)



5

A una disolución con agitación de 3,17-metoxi metil éter-3,17 β -dihidroxi- Δ -15-estradiol (0,3 g) y THF (2,0 ml), se le añadió N-óxido de trimetilamina (0,15 g) a temperatura ambiente. Se añadió PVP-OsO₄ al 1% (0,08 g) en THF (0,5 ml) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla hasta 50-55°C durante 20-24 h. Entonces, se enfrió la mezcla, se lavó la fase orgánica con una disolución de AcOH en agua y entonces se retiró mediante filtración y se extrajo el sólido con THF. Se concentró la fase orgánica mediante evaporación a vacío y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice. Se recogieron 0,26 g de estetrol (I). La razón entre el α -15,16-diol y el β -15,16-diol es de 99/1.

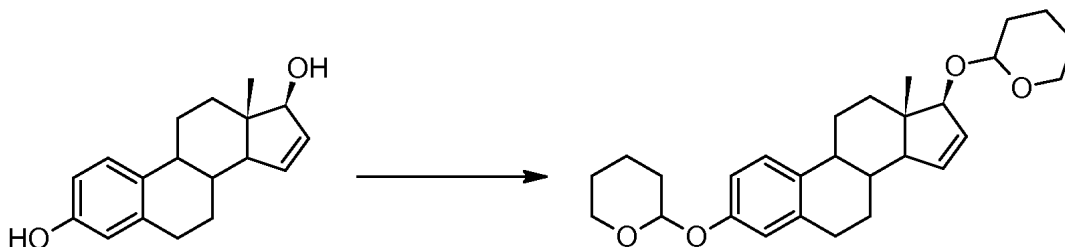
Ejemplo 15. Preparación de estetrol (I)



10 Sobre la disolución del ejemplo 12 que contenía 3,17-metoxi metil éter-3,17 β -dihidroxi- Δ -15-estradiol (0,15 g) y THF (1,5 ml), se añadió N-óxido de trimetilamina (0,08 g) a temperatura ambiente. Se añadió PVP-OsO₄ al 1% (0,04 g) en THF (0,3 ml) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla hasta 50-55°C durante 20-24 h. Entonces, se enfrió la mezcla, se lavó la fase orgánica con una disolución de HCl en agua y entonces se retiró mediante filtración y se extrajo el sólido con THF. Se concentró la fase orgánica mediante evaporación a vacío y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice. Se recogieron 0,12 g de estetrol (I). La razón entre el α -15,16-diol y el β -15,16-diol es de 99/1.

15

Ejemplo 16. Preparación de 3,17 β -diTHP- Δ -15-estradiol



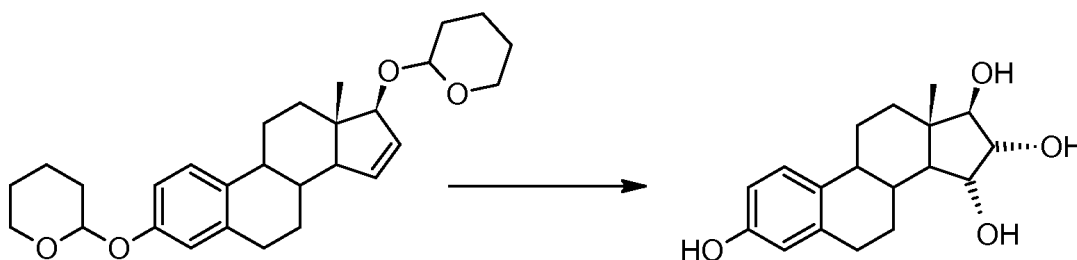
20

Se disolvió 3-17 β -dihidroxi- Δ -15-estradiol (12,0 g) en 120 ml de diclorometano, 1,21 g de tamices moleculares en atmósfera inerte a 5° C. Luego se añadieron ácido p-toluenosulfónico (0,41 g) y 16,2 ml de 3,4-dihidro-2H-pirano. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que se observó que se completó la reacción mediante HPLC. Luego se añadió trietilamina (1,2 ml). Se separó por filtración la mezcla resultante y se lavó con agua (60 ml dos veces). Se extrajo la fase acuosa con 60 ml de diclorometano. Se mezclaron las fases orgánicas y se evaporaron a presión reducida y se añadió metanol (60 ml x 3 veces) se evaporó a presión reducida. Se filtró el sólido suspendido y se lavó con metanol y se secó en una estufa a 50° C dando 17,13 g (88% molar).

25

¹H-RMN: 7,19 (1H); 6,84 (1H); 6,80 (1H); 5,97 (1H); 5,79 (1H); 5,39 (1H); 4,74 (1H); 4,37 (1H); 3,93 (2H); 3,58 (2H); 2,88 (2H); 2,27 (2H); 2,15-1,35 (19H); 0,98 (3H).

Ejemplo 17. Preparación de estetrol (I)



Se añadieron a una disolución agitada de 3,17 β -diTHP- Δ -15-estradiol (2,5 g), Fibrecat 3003 (0,1 g), N-óxido de N-

metilmorfolina (0,8 g) y THF (12,5 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que se observó que se completó la reacción mediante HPLC. Luego se enfrió la mezcla, se separó por filtración y se lavó la capa orgánica con una solución de Na₂SO₃ en agua, luego se lavó la capa orgánica con una solución de NaCl y luego se evaporó a presión reducida. Se añadió metanol y se evaporó a presión reducida.

- 5 Se añadió luego ácido p-toluenosulfónico a la mezcla resultante hasta pH 4 y se calentó la mezcla a 40° C hasta que se observó que se completó la reacción mediante HPLC.

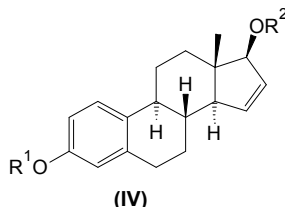
Se enfriaron las fases orgánicas y se evaporó a presión reducida y se añadió isopropil éter y se evaporó a presión reducida. Se filtró el sólido suspendido y se lavó con isopropil éter y se secó en una estufa a 50° C dando 0,75 g (40% molar en 3-17β-dihidroxi-Δ-15-estradiol).

- 10 La razón entre el 15α, 16α-diol y 15β,16β-diol es 98/2.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de estetrol o una sal o un solvato del mismo, comprendiendo el procedimiento:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



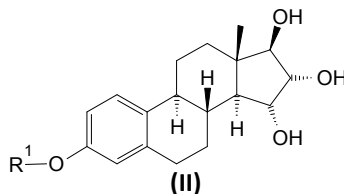
5

o una sal o un solvato del mismo, en la que

R¹ es un grupo protector de hidroxilo seleccionado de un silil éter, un éter, un éster, un carbamato y un carbonato, y

R² es un grupo protector de hidroxilo seleccionado de un éter,

- 10 con un agente oxidante seleccionado de OsO₄ o una fuente de tetróxido de osmio para producir estetrol o un compuesto de fórmula (II) o una sal o un solvato del mismo



en la que R¹ es tal como se definió anteriormente; y

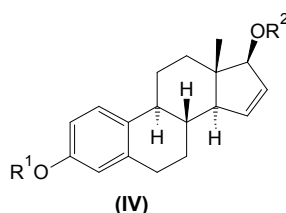
- 15 (b) si se obtiene un compuesto de fórmula (II) en la etapa a), desproteger dicho compuesto para producir estetrol.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el agente oxidante está soportado.
3. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el agente oxidante es OsO₄-PVP (poli(4-vinil-piridina)).
- 20 4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que se añade además un cooxidante.
5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se añade N-óxido de trimetilamina como cooxidante.
6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que se obtiene el isómero 15β,16β-diol en una cantidad ≤ 3% con respecto a la suma de 15β,16β-diol y 15α,16α-diol.
- 25 7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el grupo hidroxilo en la posición C17 en el compuesto de fórmula (IV) está protegido por un éter seleccionado de (1-butoxi)éter, tetrahidropiranyl (THP) éter, feniltiometil (PTM) éter y metoximetil (MOM) éter.
8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el grupo hidroxilo en la posición C3 en el compuesto de fórmula (IV) está protegido por un éster.
- 30 9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el grupo hidroxilo en la posición C3 en el compuesto de fórmula (IV) está protegido por éster benzoílico.
10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el grupo hidroxilo en la posición C3 en el compuesto de fórmula (IV) está protegido por éster benzoílico y el grupo hidroxilo en C17 está protegido por (1-butoxi)éter.
- 35 11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el grupo hidroxilo en la posición C3 en el compuesto de fórmula (IV) está protegido por un éter.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el grupo hidroxilo en la posición C3 en el compuesto de fórmula (IV) está protegido por un éter seleccionado de (1-butoxi) éter, tetrahidropiranyl (THP) éter, feniltiometil (PTM) éter y metoximetil (MOM) éter.

5 13. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que los grupos hidroxilo en las posiciones C3 y C17 están protegidos por un éter seleccionado independientemente de un alcoxi o un ariloxi-alquil éter o un alquil o un aril-tioalquil éter, preferiblemente ambos están protegidos como metoximetil (MOM) éter o tetrahidropiranol (THP) éter; en el que el término "alquilo" se refiere a un grupo lineal o ramificado y contiene de 1 a 6 átomos de carbono; en el que el término "alcoxi" se refiere a un radical de fórmula -OR, donde R es un radical alquilo que tiene una o más uniones de oxígeno y de 1 a 6 átomos de carbono; en el que el término "arilo" se refiere a un grupo aromático que tiene entre 6 y 18 átomos de carbono, que comprende 1, 2 ó 3 nucleos aromáticos unidos por un enlace carbono-carbono o condensados uno con otro; en el que el término "ariloxi" se refiere a un radical de fórmula -OR, donde R es un radical arilo; en los que los radicales alquilo, alcoxi, arilo y ariloxi pueden estar sustituidos.

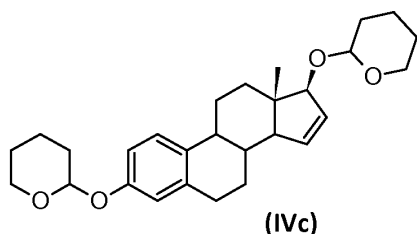
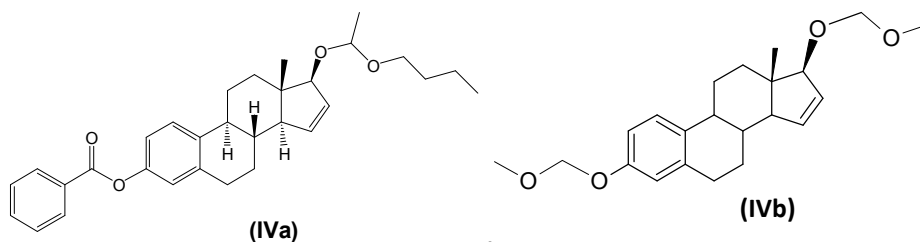
14. Compuesto de fórmula (IV)



15 o una sal o un solvato del mismo, en la que
 R^1 es un grupo protector de hidroxilo seleccionado de un silil éter, un éter, un éster, un carbamato y un carbonato, y

20 R^2 es un grupo protector de hidroxilo seleccionado de un éter, con la condición de que cuando R^1 es metilo entonces R^2 no es un grupo 2-propinilo ni un grupo 2-tetrahidropiranyl.

15. Compuesto, según la reivindicación 14, seleccionado de



25 o una sal o un solvato de los mismos.