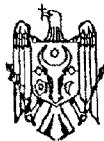




MD/EP 3877395 T2 2023.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3877395 (13) T2

(51) Int. Cl.:C07J 1/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

<p>(21) Numărul de depozit: e 2021 0894</p> <p>(22) Data de depozit: 2020.09.02</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 20768398.8, 2020.09.02</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european:3877395, 2021.09.15</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 1900315</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2019.09.03</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: HU</p>	<p>(49) Data publicării traducerii fascicului de brevet european validat: BOPI nr. 05/2023, 2023.05.31</p> <p>(80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 49/2022, 2022.12.07</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 10/2021, 2021.10.31</p>
<p>(71) Solicitant: RICHTER GEDEON NYRT., HU</p> <p>(72) Inventatori: LOVAS Róbert, HU; MAHÓ Sándor, HU; BACSA Ildikó, HU; MAYER Beatrix, HU</p> <p>(73) Titular: RICHTER GEDEON NYRT., HU</p> <p>(74) Mandatar autorizat: SKIDAN Natalia</p>	

(54) Procedeu industrial pentru prepararea de estetrol de înaltă puritate

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la procedeul de preparare a estetrolului cu formula (I), a derivaților acestuia protejați la pozițiile 3,15 α , 16 α , 17 β cu formula generală (III) și a derivaților 3-hidroxi ai acestuia protejați la

2

pozițiile 15 α , 16 α , 17 β cu formula generală (IV), și la intermediarii cu formulele generale (III) și (IV) aplicați în procedeul respectiv.

Revendicări: 19

MD/EP 3877395 T2 2023.05.31

(54) Industrial process for the preparation of high purity estetrol**(57) Abstract:**

1

The invention relates to the preparation of estetrol of formula (I), derivatives thereof protected at positions 3,15 α , 16 α , 17 β of general formula (III), and 3-hydroxy derivatives thereof protected at positions 15 α , 16 α , 17 β of general formula (IV), and to the intermediates of general

2

formulae (III) and (IV) applied in the process. Another aspect of the invention is the use of estetrol of formula (I) obtained by the process of the invention for the preparation of a pharmaceutical composition.

Claims: 19

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****DOMENIUL INVENȚIEI**

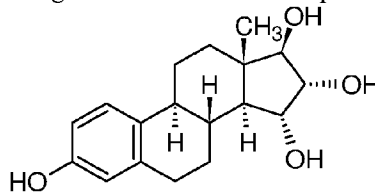
5

Invenția se referă la prepararea de estetrol (estra-1,3,5(10)-trien-3,15 α , 16 α , 17 β -tetrol) cu formula (I), derivați ai acestuia protejați la pozițiile 3,15 α , 16 α , 17 β cu formula generală (III) și derivați 3-hidroxi ai acestuia protejați la pozițiile 15 α , 16 α , 17 β cu formula generală (IV), și la intermediarii cu formulele generale (III) și (IV) aplicați în procedeele respective.

10

CONTEXTUL INVENȚIEI

Estetrolul (estra-1,3,5(10)-trien-3,15 α ,16 α ,17 β -tetrol) cu formula (I) este un compus având activitate estrogenică slabă produs endogen de ficatul fetal în timpul sarcinii umane.

**I**

15

Estetrolul s-a dovedit a fi eficient în terapia de substituție hormonală, o metodă de tratare a uscăciunii vaginale, o metodă de tratare a simptomelor de perimenopauză (de exemplu bufeuri, transpirații nocturne), o metodă de contracepție, o metodă de creștere a libidoului, o metodă de tratare a pielii și de promovare a vindecării plăgilor, o metodă de tratare sau prevenire a unei tulburări autoimune, a tumorilor mamare, a cancerului de prostată și a tumorilor colorectale, și o metodă de neuroprotecție (de exemplu, encefalopatia neonatală) (WO 02/094275 A1, WO 02/094276 A1, WO 02/094278 A1, WO 02/094279 A1, WO 03/041718 A1, WO 03/103684 A1, WO 03/103685 A1, WO 2004/006936 A1, WO 2004/037269 A1, WO 2007/081206 A1, WO 2008/085038 A2, WO 2013/021025 A1, WO 2013/156329 A1, WO 2018/024912 A1, WO 2018/065076 A1, WO 2019/025031 A1; Estetrol actualizat ultima dată pe 14 mai 2019 - <https://adisinsight.springer.com/drugs/800044874>; Gaspard și colab., *Maturitas* 124 (2019) p. 153 Rezumat P09; Apter și colab. *Eur J Contracept Reprod HC* (2017) 22(4): 260-267; Tskitisvili și colab., *J Endocrinol.* (2017) 232(1): 85-95; Coelingh Bennick și colab., *Climacteric* (2008) 11 (Suppl1): 47-58).

20

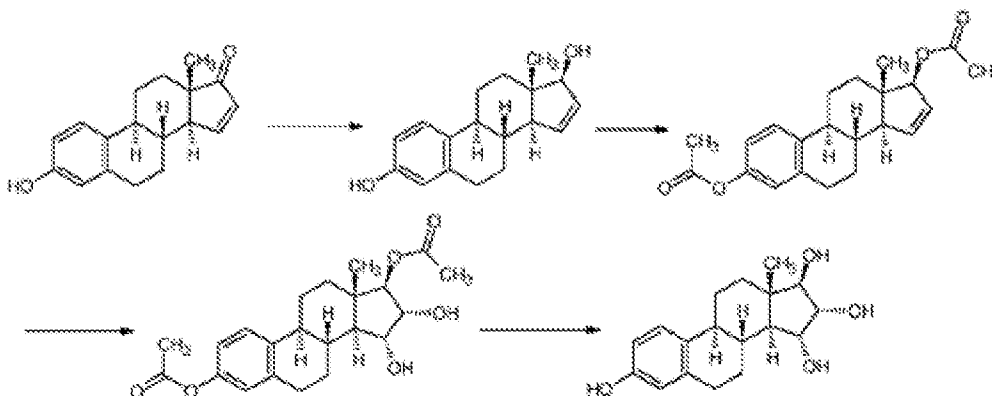
25

30

Sinteza estetrolului ilustrată în **Schema de reacție 1** a fost descrisă pentru prima dată de Fishman și colab. (Fishman, J și Guzik, H., *Tetrahedron Letters*, 1967, 30:2929-2932). Reducerea compusului de pornire 15-enă-17-ceto cu tetrahidroaluminat de litiu a dus la obținerea unui compus de tip alcool alilic din care s-a format diacetatul. Oxidarea diacetatului cu tetroxid de osmiu în piridină a dus la obținerea diacetatului de estetrol, care a fost fiert în metanol cu acetat de potasiu pentru a se obține estetrolul. Publicația nu include date privind randamentul și puritatea, punctul de topire (230-235°C),

35

rotația specifică ($[\alpha]_D^{26} = 135^\circ$ (EtOH)) și datele de RMN (60 MHz) au fost furnizate ca dovezi ale datelor de identitate.

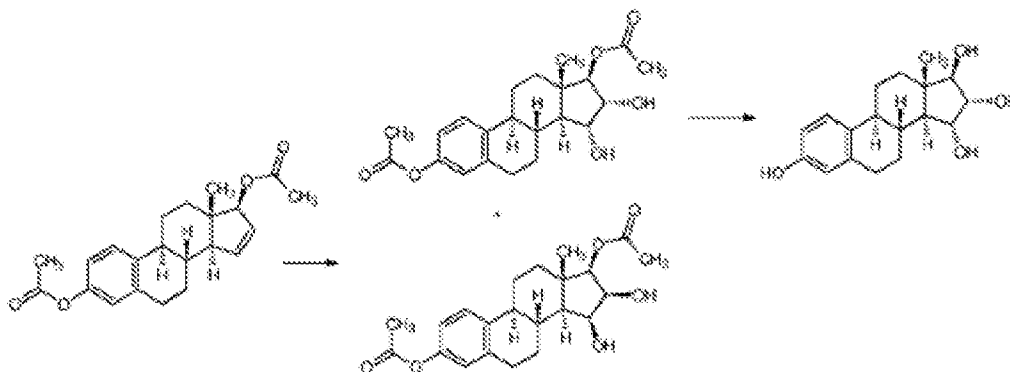


Schema de reacție 1

În sinteza descrisă de Suzuki și colab. (Suzuki, E., Namba, S., Kuruhara, H., Goto, J., Matsuki, Y., Nambara, T., Steroids, 1995, 60, 277-284) ilustrată în **Schema de reacție 2**, un compus 15-enă-17-acetoxi care a fost oxidat în benzen cu un echivalent de tetroxid de osmiu în prezență de piridină. Izomerii diacetat rezultați au fost separați prin cromatografie pe coloană, pentru a se obține 15 α , 16 α , 17 β -diacetat cu randament de 46% și izomerul 15 β , 16 β , 17 β -diacetat cu randament de 12%.

Raportul de izomeri calculat din cantitățile date ale produselor obținute este 78,9/21,1 (15 α , 16 α /15 β , 16 β).

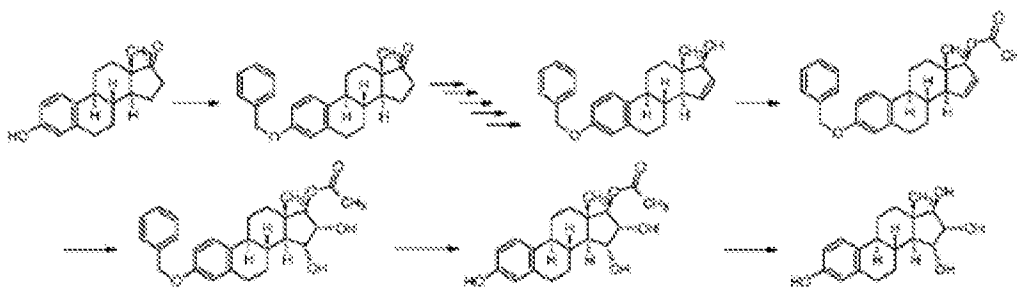
Hidroliza alcalină a 15 α , 16 α , 17 β -diacetatului a dus la obținerea de estetrol cu randament de 67%. Datele de puritate nu au fost furnizate, 233-235°C a fost dată ca punctul de topire al produsului.



Schema de reacție 2

În cererea de brevet WO 2004/041839 A2 (Pantarhei) - **Schema de reacție 3** - pornind de la estrona protejată ca 3-benzil eter, este format Δ^{15} -estradiol-benzil eter 17-acetatul prin mai multe etape cunoscute, care este oxidat cu tetroxid de osmiu legat de polimer prin tratare cu un amestec de solvenți heptan-acetat de etil pentru a se obține un produs brut care este apoi cristalizat într-un amestec de solvenți ternari (heptan-acetat de etil-etanol) pentru a se obține estetrol-benzil eter-17-acetat cu randament de 43% cu o puritate de 98,7% (purtate izomerică: 99,5%). Deprotejarea prin hidrogenare catalitică (randament 92%) și hidroliză alcalină (randament 92,5%) a condus la compusul estetrol. Datele privind puritatea produsului sunt date ca 99,5%. Aceeași soluție este dezvoltată, de asemenea, în cererea de brevet WO 2013/012328 A1 (Donesta).

Conform descrierii, un intermediar pur este dat cu o pierdere mare, în timp ce cristalizarea este realizată dintr-un amestec de solvenți ternari dezavantajos din punct de vedere tehnologic. Această soluție ridică și o problemă economică.



Schema de reacție 3

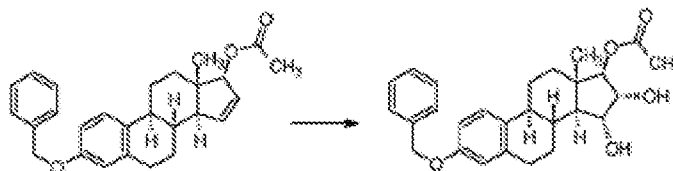
J. Org. Chim. Vol 33(8) p. 3133 - 3135 (1968) dezvăluie un procedeu pentru prepararea estetrolului, dar în care grupările OH 15,16-diol vecine nu sunt niciodată esterificate, iar gruparea 3-OH este protejată de o grupare acetyl, nu de o grupare benzil.

- 5 Cererea de brevet WO 2013/050553 A1 (Estetra) - **Schema de reacție 4** - descrie, de asemenea, permanganatul de potasiu ca agent de oxidare, dar nu oferă date despre raportul izomerilor, puritate și randament.



Schema de reacție 4

- 10 În exemplele din cererea de brevet WO 2013/034780 A2 (Crystal Pharma) - **Schema de reacție 5** - tetroxidul de osmiu legat la poli(4-vinilpiridină) (PVP) este utilizat ca agent de oxidare pentru cis-hidroxilarea la o temperatură de 55-60°C. În cazul oxidării cu tetroxid de osmiu a derivatului Δ^{15} -17-acetoxi, a fost măsurat raportul izomeric 15 α , 16 α /15 β , 16 β de 80/20 în amestecul de reacție, produsul a fost obținut cu un randament de 88%, dar nu sunt prezentate date despre puritate.



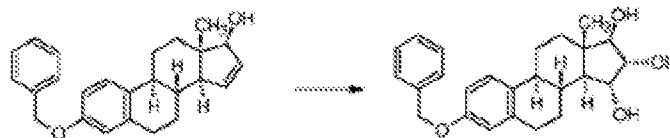
Schema de reacție 5

- 15 În cazul compusului Δ^{15} -17 β -hidroxi, au fost furnizate un randament de 62% și un raport izomeric 15 α , 16 α /15 β , 16 β de 90/10, dar nu au fost raportate date de puritate:



Schema de reacție 6

În cazul eterului benzilic, se obține un amestec izomeric 15 α , 16 α /15 β , 16 β cu un raport de 90/10 cu un randament de 99%, dar nu sunt prezentate date de puritate:



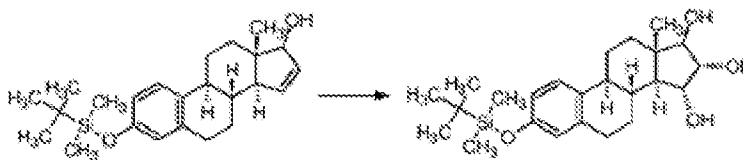
Schema de reacție 7

În cazul compusului 3-benzoil, se obține un amestec izomeric 15 α , 16 α /15 β , 16 β cu un raport de 90/10 cu un randament de 92%, dar nu sunt prezentate date de puritate:



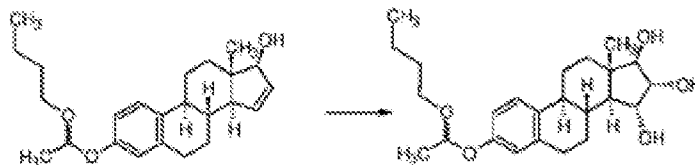
Schema de reacție 8

5 În cazul compusului t-butil-dimetil-silil eter, se obține un amestec izomeric 15 α , 16 α /15 β , 16 β cu un raport de 90/10 cu un randament de 101%, dar nu sunt prezentate date de puritate:



Schema de reacție 9

În cazul compusului (1-butoxietil)-eter, se obține un amestec izomeric 15 α , 16 α /15 β , 16 β cu un raport de 90/10 cu un randament de 96,5%, dar nu sunt prezentate date de puritate:



Schema de reacție 10

10

WO 2013/034780 A2 (Crystal Pharma) nu furnizează informații despre puritatea derivaților de estretol protejați cu 3-OH cu formula (I) de zăvăluie în aceasta, nu dezvăluie prepararea estretolului din aceștia, iar precizările din aceasta nu permit realizarea preparării estretolului cu puritatea de substanță activă.

15

Cererea de brevet WO 2015/040051 A1 (Crystal Pharma) demonstrează cis-hidroxilarea prin derivați de $\Delta^{15-3,17\beta}$ -dihidroxi având grupări protectoare identice sau diferite. Este descrisă o conversie extrem de scăzută (1-9%) cu agenți oxidanți de permanganat de potasiu. Folosind agent oxidant tetroxid de osmiu-PVP, se obțin derivați de estretol protejați pe grupări hidroxil la pozițiile 3 și 17 cu o conversie bună. Deprotejarea individuală duce la obținerea de estretol ca un amestec de izomeri 15 α , 16 α /15 β , 16 β cu un raport de 98/2-99/1. Datele de puritate nu sunt prezentate în descriere. În plus, descrierea nu conține nicio informație cu privire la modul de preparare a estretolului cu puritate de substanță activă din intermediarii obținuți.

20

Din toate acestea, se poate concluziona că fie metoda de preparare a estretolului cu o puritate de calitate medicamentoasă nu este rezolvată, fie producția de substanță activă pură poate fi rezolvată cu randament nefavorabil și rentabilitate economică scăzută.

25

Cerințele de farmacopee de ultimă generație prevăd în prezent o serie de metode de testare, cum ar fi metode de testare a purității de cromatografie lichidă de înaltă performanță, dar și dictează și limitează numărul și cantitatea de contaminanți. În cazul substanțelor active steroidice, cerința generală este să se aplice o limită de 0,5% impurități totale și o limită de impuritate individuală de 0,10%. Pentru a îndeplini cerințele privind calitatea produsului țintă, este oportun să se prepare intermediarii (intermediarii) cheie cu puritatea adecvată, ceea ce este valabil în special pentru un compus cu proprietăți nefavorabile de cristalizare și purificare, cum ar fi, de exemplu, estretol.

30

Având în vedere cele de mai sus, încă persistă o nevoie neîndeplinită de a asigura un procedeu industrial alternativ pentru producerea estetrolului care să permită producerea acestuia cu puritate ridicată și care să poată fi realizat prin intermediari cu proprietăți avantajoase (de exemplu, cristalizare, purificare, capacitate de izolare, randament).

5

REZUMATUL INVENȚIEI

Invenția se referă la procedeul de preparare a estetrolului cu formula (I), a derivaților acestuia protejați la pozițiile 3,15 α , 16 α , 17 β cu formula generală (III) și a derivaților 3-hidroxi ai acestuia protejați la pozițiile 15 α , 16 α , 17 β cu formula generală (IV), și la intermediarii cu formulele generale (III) și (IV) aplicați în procedeul respectiv.

Procedeul industrial conform invenției este prepararea estetrolului cu formula (I) pornind de la compusul cu formula (II).

Derivații de triol protejați la poziția 3 cu formula (II) pot fi preparați conform metodei descrise în cererea de brevet WO 2013/034780 A2 (Crystal Pharma) - **Schema de reacție 7** - pornind de la 3-benziloxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ol.

Compușii cu formula generală (III) sunt obținuți prin acilarea compusului cu formula (II) și purificarea lor.

Compușii cu formula generală (IV) sunt obținuți prin debenzilarea compușilor cu formula generală (III).

Estetrolul cu formula (I) este preparat prin hidroliza bazică a compușilor cu formula generală (IV).

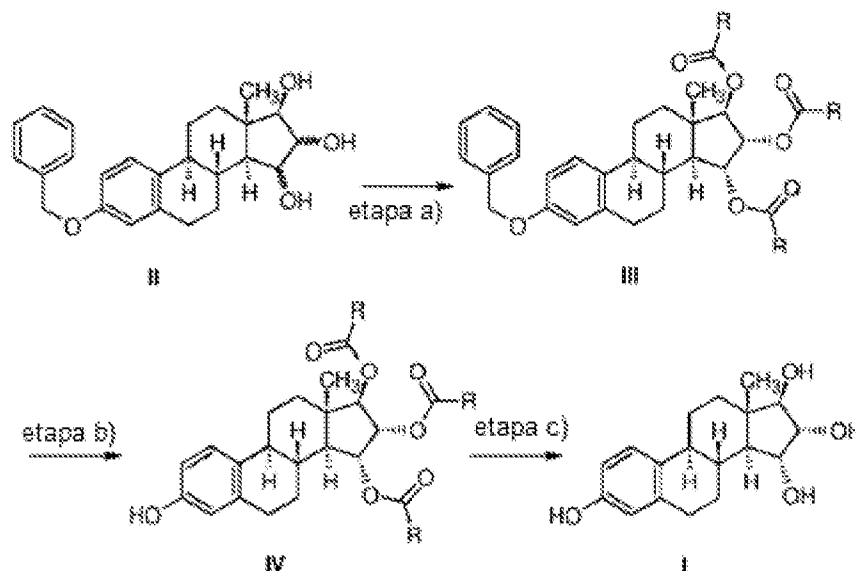
Invenția se referă, de asemenea, la intermediarii cu formulele generale (III) și (IV) din procedeul descris mai sus.

25

DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

Invenția se referă la procedeul de preparare a estetrolului cu formula (I), a derivaților acestuia protejați la pozițiile 3,15 α , 16 α , 17 β cu formula generală (III) și a derivaților 3-hidroxi ai acestuia protejați la pozițiile 15 α , 16 α , 17 β cu formula generală (IV), și la intermediarii cu formulele generale (III) și (IV) aplicate în procedeul respectiv.

Procedeul industrial conform invenției este prepararea estetrolului cu formula (I) pornind de la compusul cu formula (II) conform următoarei scheme de reacție, în care R reprezintă gruparea metil sau hidrogen:



35

Derivații de triol protejați la poziția 3 cu formula (II) pot fi preparați conform metodei descrise în cererea de brevet WO 2013/034780 A2 (Crystal Pharma), adică compusul exemplificat 7 dezvăluit în aceasta, 3-benziloxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ol este oxidat cu un agent oxidant cum ar fi osmiatului de potasiu sau tetroxidul de osmiu, opțional în prezența unui co-oxidant cum ar fi N-oxid de

trialchilamină, cum ar fi N-oxid de trimetil-amină sau de trietil-amină, într-un solvent miscibil cu apă, cum ar fi 2-butanonă, acetonă, tetrahidrofuran, terț-butanol, de preferință în 2-butanonă.

etapa (a) acilarea derivatului de 15,16,17-triol

În etapa a) a procedurii conform invenției, derivatul de estetrol protejat la pozițiile 3,15 α , 16 α , 17 β reprezentat prin formula generală (III) este obținut prin, cu sau fără izolare, acilarea derivatului de 15,16,17-triol protejat la poziția 3 cu formula (II) într-un solvent adecvat, utilizând un reactant adecvat.

Solventul utilizat în acilare este un solvent selectat din grupul constând din hidrocarburi alifatiche și aromatice, hidrocarburi halogenate, esteri și eteri, de preferință solvenți nemiscibili cu apa, cum ar fi toluen, diclorometan sau acetat de etil.

Într-o variantă de realizare, reactantul utilizat pentru acilare atunci când este R = metil (acetilare), este, de preferință, anhidridă acetică, clorură de acetyl sau bromură de acetyl.

Într-o altă variantă de realizare, reactantul utilizat pentru acilare atunci când este R = hidrogen (formulare), este, de preferință, anhidridă mixtă de acid acetic - acid formic.

Acilarea este efectuată în prezența unei baze amină, de preferință piridină sau 4-dimetilaminopiridină.

Acilarea se efectuează într-o atmosferă inertă, de preferință sub atmosferă de N₂.

Într-o variantă de realizare, etapa de acilare mai cuprinde în plus cristalizarea compusului rezultat cu formula (III) din alcoolii C₁₋₃, de preferință metanol.

Într-o altă variantă de realizare, etapa (a) poate fi efectuată secvențial la dihidroxilarea menționată mai sus, urmată de acilare fără purificarea și/sau izolarea intermediarilor - compușii cu formula (II) – obținând în același timp un produs final cu puritate ridicată cu randament bun. Acest lucru este deosebit de avantajos în aplicațiile industriale, unde reducerea numărului de etape ale procedurii are ca rezultat atât un avantaj economic, cât și o simplificare a procedurii, deoarece etapele precum purificarea și/sau izolarea între cele două etape nu vor mai fi necesare.

Prezenta invenție prevede un compus cu formula generală (III) în care R este metil sau hidrogen, adică (15 α , 16 α , 17 β)-3-(benziloxi)estra-1,3,5(10)-trien-15,16,17-triil triacetat (Exemplul 1) și (15 α , 16 α , 17 β)-3-(benziloxi)estra-1,3,5(10)-trien-15,16,17-triil triformiat (Exemplul 3).

etapa (b) debenzilarea derivatului protejat la 3,15,16,17

În etapa b) a procedurii conform invenției, derivatul de 3-hidroxi estetrol protejat la pozițiile 15 α , 16 α , 17 β cu formula generală (IV) este obținut prin îndepărtarea grupării protectoare benzil din poziția 3 a derivatului reprezentat prin formula generală (III) prin transfer sau hidrogenare catalitică.

Într-o variantă de realizare, debenzilarea este realizată prin hidrogenare catalitică cu hidrogen gazos, în care catalizatorul este selectat din grupul constând din paladiu sau paladiu pe un suport (carbon, oxid de aluminiu, etc.). Catalizatorul este de preferință Pd/C. Solventul utilizat pentru hidrogenarea catalitică este selectat din grupul constând din alcoolii, esteri și cetone, de preferință acetat de etil.

Într-o altă variantă de realizare, debenzilarea este realizată prin hidrogenare prin transfer folosind ca reactiv ciclohexenă. Solventul utilizat pentru hidrogenarea prin transfer este un alcool, de preferință etanol.

Etapă de debenzilare mai cuprinde în plus cristalizarea compusului rezultat cu formula generală (IV) din esteri, hidrocarburi, alcoolii sau amestecuri ale acestora, de preferință dintr-un amestec de acetat de etil/n-heptan.

Prezenta invenție prevede un compus cu formula generală (IV) în care R este hidrogen, adică (15 α , 16 α , 17 β)-3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-15,16,17-triil triformiat (Exemplul 4).

etapa (c) hidroliza derivatului protejat la 15,16,17-acil

În etapa c) a procedurii conform invenției, estetrolul cu formula (I) este preparat prin deprotejarea derivatului cu formula generală (IV) într-un mediu alcalin cu un carbonat alcalin sau hidroxizi alcalini într-un solvent adecvat.

Solventul utilizat în hidroliză este selectat din grupul constând din apă, un solvent de tip alcool sau un amestec al acestora, de preferință alcoolii C₁₋₃, mai preferabil un amestec de metanol și apă.

Într-o variantă de realizare, hidroliza este efectuată în prezența unui carbonat alcalin sau a unui carbonat acid alcalin, de preferință carbonat de potasiu.

Într-o altă variantă de realizare, hidroliza este efectuată în prezența unui alcoolat alcalin sau a unui hidroxid alcalin, de preferință hidroxid de sodiu sau de litiu.

Pe baza celor de mai sus, persoana de specialitate în domeniu poate selecta cu ușurință reactivi, solvenți, temperaturi, presiuni și alte condiții de reacție. Materiile prime, reactivii și solvenții utilizați în procedeul conform invenției sunt disponibile comercial și/sau pot fi preparate cu ușurință de către o persoană de specialitate în domeniu. Puritya produselor dezvăluite în exemple a fost determinată prin tehnici de separare de cromatografie lichidă de înaltă performanță, cunoscute de specialiștii în domeniu, folosind cele mai utilizate silicageluri (de exemplu, Ascentis, Kintex) ca fază staționară și un amestec cu mai multe componente dintre eluanții utilizați în mod obișnuit (de exemplu, apă, metanol, acetonitril) cu un set de gradient liniar.

În timp ce compusul cu formula (I) și 15 α ,16 α ,17 β -trioli protejați la poziția 3 cu formula (II) descriși în literatură au proprietăți de cristalizare nefavorabile, în mod neașteptat, compușii cu formulele generale (III) și (IV) cristalizează bine, pot fi purificați cu randamente ridicate și pot fi separați de produsul secundar izomer cu selectivitate ridicată.

În ceea ce privește realizarea invenției, etapele (a) până la (c) sunt mai preferate când R reprezintă gruparea metil.

Exemplu de referință

Prepararea de amestec izomeric de estetrol de ((15 ξ , 16 ξ , 17 β)-estra-1,3,5(10)-trien-3,15,16,17-tetrol) conform WO 2013/034780 A2 (Crystal Pharma)

a) Cis-hidroxilarea

(15 α , 16 α , 17 β)- și (15 β , 16 β , 17 β)-3-(benziloxi)estra-1,3,5(10)-trien-15,16,17-triol

20,0 g (55,5 mmol) de 3-benziloxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ol (WO 2004/041839 (Pantarhei), Exemplul 7) au fost dizolvate în 1400 ml de tetrahidrofuran la 20-25°C sub atmosferă de N₂, apoi o soluție de 14 ml de tetroxid de osmiu (OsO₄) 2% g/v în terț-butanol (280 mg OsO₄ conținut) și 11 g de N-oxid de N-metilmorfolină și 150 ml apă au fost adăugate la amestecul de reacție și s-au agitat timp de 24 de ore sub atmosferă de N₂ la 20-25°C. Reacția a fost monitorizată prin TLC (n-heptan: acetonă 1:1).

Prelucrare: 140 ml de soluție Na₂S₂O₅ 5% s-au adăugat prin picurare la soluție și la aceasta s-au adăugat 100 mg de cărbune activat, amestecul a fost agitat timp de 30 minute, amestecul a fost filtrat printr-un tampon de celită. Solvenții organici au fost îndepărtați prin distilare din filtrat și s-au adăugat 400 ml de diclormetan. Fazele au fost separate. Faza organică a fost spălată cu 200 ml de acid clorhidric 10% și cu o soluție de 200 ml de clorură de sodiu saturată, apoi a fost uscată și concentrată. Reziduu concentrat a fost dizolvat în 200 ml de metanol și s-a adăugat prin picurare la 2 l de apă la 0-5°C, agitat timp de 1 oră, filtrat și cristalele au fost spălate cu 20 ml apă pe filtru. Materialul a fost uscat sub vid la 40°C până la greutate constantă. S-au obținut 19,68 g (89,86%) de cristale alb-gălbui.

Puritate (HPLC): 85,18% $\alpha\alpha\beta$ -izomer, 5,43% $\beta\beta\beta$ -izomer (aria) (raport 94,0 : 6,0)

(15 ξ , 16 ξ , 17 β)-estra-1,3,5(10)-trien-3,15,16,17-tetrol cimentat (cristalele rămân lipite între ele, împiedicând astfel ca materialul să fie filtrat și recuperat și astfel să fie purificat) în timpul recristalizării în solvenți organici, de obicei în hidrocarburi, eteri, esteri, alcoolii sau amestecuri ale acestora. De obicei, compusul poate fi cristalizat doar din apă sau dintr-un amestec de solvenți miscibili cu apa (de obicei alcoolii), dar în acest caz nu se poate realiza o schimbare semnificativă în ceea ce privește îmbunătățirea raportului de izomeri.

b) Hidrogenarea

(15 α , 16 α , 17 β)- și (15 β , 16 β , 17 β)-estra-1,3,5(10)-trien-15,16,17-triol

19,5 g de (15 ξ , 16 ξ , 17 β)-3-(benziloxi)estra-1,3,5(10)-trien-15,16,17-triol au fost dizolvate în 400 ml de metanol la 20-25°C sub atmosferă de N₂. 2,0 g de catalizator 10% Pd/C au fost suspendate în 100 ml de metanol congelat profund, apoi au fost adăugate la soluție. Atmosfera de N₂ a fost schimbată cu atmosferă de H₂ și amestecul de reacție a fost agitat la 20-25°C timp de 6 ore sub presiune atmosferică.

Prelucrare: Catalizatorul a fost îndepărtat prin filtrare și amestecul de reacție a fost concentrat la 45 ml sub presiune redusă, s-au adăugat 45 ml de apă și amestecul a fost agitat la 0-5°C timp de 1 oră, apoi a fost filtrat și spălat de două ori cu 20 ml de apă pe filtru, uscat până la greutate constantă, astfel s-au obținut 14,5 g (96,67%) de produs cristalin alb.

Puritate (HPLC): 87,53% $\alpha\alpha\beta$ -izomer, 5,46% $\beta\beta\beta$ -izomer (arie). (raport 94,13 : 5,87)

Invenția este ilustrată suplimentar prin următoarele exemple nelimitative.

5

Exemple

Exemplul 1

10 **(15 α , 16 α , 17 β)-3-(benziloxi)estra-1,3,5(10)-trien-15,16,17-triil triacetat**

Metoda A (izolat)

a.) Cis-hidroxilarea

15

(15 α , 16 α , 17 β)- și (15 β , 16 β , 17 β)-3-(benziloxi)estra-1,3,5(10)-trien-15,16,17-triol

20

40 mg de osmiat de potasiu dihidrat ($K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$) au fost suspendate în 100 ml de 2-butanonă (metil etil cetonă) la 20-25°C sub atmosferă de N_2 și s-au adăugat la aceasta 7,7 ml de apă purificată și 1,1 g de trimetil-amină N-oxid dihidrat. 2,0 g (5,5 mmol) de 3-benziloxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ol (WO 2004/041839 (Pantarhei), Exemplul 7) s-au dizolvat în 40 ml de 2-butanonă și s-au adăugat prin picurare la amestecul de reacție. Amestecul de reacție a fost apoi agitat la 20-25°C timp de 28 de ore sub atmosferă de N_2 . Reacția a fost monitorizată prin TPLC (n-heptan: acetonă 1:1).

25

Prelucrare: 25 ml de soluție $Na_2S_2O_5$ 10% s-au adăugat la amestec, urmată de adăugarea de 100 mg de cărbune activat, apoi s-a agitat timp de 1 oră. Aceasta s-a filtrat printr-un tampon de celită, apoi s-au adăugat EtOAc și soluție de HCl 10%. Fazele au fost separate, faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc. Fazele organice combinate au fost spălate cu soluții de NaCl saturată și de $Na_2S_2O_5$ 10%. Acestea au fost uscate pe Na_2SO_4 , filtrate, apoi concentrate. Astfel, s-au obținut 1,8 g (81,8%) de produs.

30

Puritate (HPLC): 85,0% $\alpha\alpha\beta$ -izomer, 9,9% $\beta\beta\beta$ -izomer (aria) (raport 89,6 : 10,4)

b) Acilarea

35

(15 α , 16 α , 17 β)-3-(benziloxi)estra-1,3,5(10)-trien-15,16,17-triol triacetat

1,0 g (2,53 mmol) de (15 α , 16 α , 17 β)-3-(benziloxi)estra-1,3,5(10)-trien-15,16,17-triol a fost dizolvat în 15 ml de diclorometan sub atmosferă de N_2 . S-au adăugat 1,5 ml de trietil-amină, 6,0 ml de acid acetic și 72 mg de 4-dimetilaminopiridină și s-au agitat timp de 2 ore. Reacția a fost monitorizată prin TLC (toluen: acetonă 4:1).

40

Prelucrare: 3 ml de etanol s-au adăugat prin picurare la amestec și s-au agitat timp de 30 de minute, apoi s-a adăugat soluție de $NaHCO_3$ 10% și s-a agitat încă 30 de minute. Fazele au fost separate și faza organică a fost spălată de două ori cu soluție de $NaHCO_3$ 10%, apoi cu saramură saturată. Aceasta a fost uscată pe Na_2SO_4 , s-a filtrat și solventul s-a schimbat cu MeOH și s-a cristalizat din acesta. După filtrare și uscare s-au obținut 1,2 g de material. Pentru a obține raportul adecvat de izomeri, produsul a fost recristalizat de două ori mai mult din metanol, astfel s-au obținut 1,1 g (84,46%) de produs.

45

Puritate (HPLC): 99,2% $\alpha\alpha\beta$ -izomer, 0,14% $\beta\beta\beta$ -izomer (aria).

Metoda B (fără izolare)

50

a) Cis-hidroxilarea

(15 α , 16 α , 17 β), (15 β , 16 β , 17 β) amestec izomeric de 3-(benziloxi)estra-1,3,5(10)-trien-15,16,17-triol

55

30,03 g (83,3 mmol) de 3-benziloxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ol (WO 2004/041839 (Pantarhei), Exemplul 7) au fost dizolvate în 480 ml de 2-butanonă (metil etil cetonă) la 20-25°C sub atmosferă de N_2 , apoi s-au adăugat 600 mg de osmiat de potasiu dihidrat ($K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$), 48,0 ml de apă purificată și 16,5 g de N-oxid de trimetilamină dihidrat. Amestecul de reacție a fost apoi agitat la 40-45°C timp de 7 ore sub atmosferă de N_2 . Reacția a fost monitorizată prin TLC (n-heptan: acetonă 1:1).

Prelucrare: 300 ml de soluție 10% (g/v) de metabisulfid de sodiu (pirosulfid de sodiu) s-au adăugat prin picurare la amestec la 40-45°C și s-a agitat timp de 1 oră. Suspensia a fost apoi filtrată printr-un tampon de celită și filtrul a fost spălat cu 2-butanonă. 2-Butanona a fost apoi îndepărtată din filtrat prin distilare. 600,0 ml de acetat de etil și 300 ml de soluție de carbonat acid de sodiu 10% (g/v) (30 g NaHCO₃) s-au adăugat la reziduu, după agitare energică timp de câteva minute și apoi prin decantare, fazele au fost separate. Faza apoasă a fost agitată de două ori cu acetat de etil. Faza organică combinată a fost spălată cu un amestec de soluție de sare EDTA-tetraNa 1% (g/v) și saramură saturată. După separarea fazelor, faza organică de acetat de etil a fost concentrată până la un volum final de 450 ml, prin aceasta fiind, de asemenea, deshidratată. Produsul nu a fost izolat, ci transferat în continuare către o reacție de acilare.

b) Acilarea

(15 α , 16 α , 17 β)-3-(benziloxi)estra-1,3,5(10)-trien-15,16,17-triil triacetat

72,0 ml de anhidridă acetică, 48 ml de trietilamină și 1,8 g de 4-dimetilaminopiridină s-au adăugat la soluția de acetat de etil obținută în etapa a), urmată de agitare la 35-40°C timp de 3 ore sub atmosferă de N₂. Reacția a fost monitorizată prin TLC (toluen: acetonă 4:1).

Prelucrare: La amestec s-au adăugat prin picurare 24 ml de etanol, s-a agitat timp de 30 de minute, apoi s-a răcit la 20-25°C, urmat de adăugarea a 240 ml de apă purificată și 60 ml de soluție de acid clorhidric 10% (g/v, d=1,047, 17,88 g cc. HCl) și după câteva minute de agitare puternică și apoi decantare, fazele au fost separate. Faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil. Faza organică combinată a fost spălată cu un amestec de soluție de carbonat acid de sodiu 10% (g/v) și saramură saturată și fazele au fost separate. Faza organică a fost uscată pe Na₂SO₄, limpezită cu alumină, gel de silice și cărbune activat, și agitată la 20-25°C timp de 1 oră. Agenții de limpezire au fost apoi eliminați prin filtrare și filtrul a fost spălat cu acetat de etil.

Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă, apoi solventul a fost concentrat și distilat pentru a schimba solventul cu metanol, iar în final materialul a fost cristalizat din metanol pur. Produsul brut obținut a fost recristalizat fără uscare.

c) Recristalizarea

Produsul brut obținut în etapa b) a fost dizolvat în diclormetan, metanolul a fost distilat și în final cristalizat din metanol pur. Operația s-a repetat încă o dată. Astfel, s-au obținut 30,4 g (69,8%) de cristale albe.

Puritate (HPLC): 99,2% $\alpha\alpha\beta$ -izomer, 0,14% $\beta\beta\beta$ -izomer (aria).

Punct de topire (Mp): 156,5-157,5°C.

EI-HRMS: Calculat pentru C₃₁H₃₆O₇ [M⁺]: 520,24555; găsit: 520,24459; delta = -1,86 ppm.

¹H RMN (499,9 MHz, CDCl₃) δ = 5,39 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 6,6 Hz, H-16), 5,16 (1H, dd, J = 10,4 Hz, J = 8,4 Hz, H-15), 5,01 (1H, d, J = 6,6 Hz, H-17), 2,08 (3H, s, 17-acetil), 2,06 (3H, s, 15-acetil), 2,04 (3H, s, 16-acetil), 0,94 (3H, s, H-18)

¹³C RMN (125,7 MHz, CDCl₃) δ = 169,8 (17-acetil CO C-20), 169,0 (15-acetil CO), 168,7 (16-acetil CO), 83,1 (C-17), 72,5 (C-16), 69,8 (C-15), 51,4 (C-14), 39,2 (C-13), 19,9 (17-acetil-CH₃), 19,7 (15-acetil-CH₃), 19,6 (16-acetil-CH₃), 13,5 (C-18)

Exemplul 2

(15 α , 16 α , 17 β)-3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-15,16,17-triil triacetat

Metoda A

25,7 g (49,36 mmol) de (15 α , 16 α , 17 β)-3-(benziloxi)estra-1,3,5(10)-trien-15,16,17-triil triacetat (Exemplul 1) au fost dizolvate în 315 ml de acetat de etil la 20-25°C sub atmosferă de N₂. 770 mg de catalizator paladiu-pe-carbon 10% au fost suspendate în 19 ml de acetat de etil congelat și apoi au fost adăugate la soluție. Apoi a fost schimbată atmosfera de N₂ cu atmosferă de H₂ și amestecul de reacție a fost agitat la 20-25°C timp de 3 ore sub presiune atmosferică.

Prelucrare: Catalizatorul a fost îndepărtat prin filtrare, spălat cu acetat de etil și concentrat până la un volum final sub presiune redusă, apoi a fost adăugat n-heptan și suspensia a fost menținută la 0-5°C

timp de 1 oră, apoi a fost filtrată și produsul cristalin a fost spălat pe filtru cu n-heptan și uscat la 40°C în vid până la greutate constantă. Astfel, s-au obținut 19,88 g (93,55%) de produs cristalin alb.

Puritate (HPLC): 99,42% $\alpha\alpha\beta$ -izomer, 0,04% $\beta\beta\beta$ -izomer (aria).

5 Metoda B

0,5 g de (15 α , 16 α , 17 β)-3-(benziloxi)estra-1,3,5(10)-trien-15,16,17-triil triacetat (Exemplul 1) au fost suspendate în 14 ml de etanol la 20-25°C, apoi s-au adăugat 0,5 ml de ciclohexenă și 38 mg de catalizator Pd/C 10%, urmat de agitare la temperatura de reflux timp de 1 oră. Reacția a fost monitorizată prin TLC (toluen: acetonă 4:1).

Prelucrare: Catalizatorul a fost îndepărtat prin filtrare din amestecul de reacție și amestecul a fost concentrat până la sec. Astfel, s-au obținut 0,41 g (99,17%) de produs cristalin alb.

Puritate (HPLC): 97,99% $\alpha\alpha\beta$ -izomer, 0,14% $\beta\beta\beta$ -izomer (aria).

Punct de topire (Mp): 181,5-185,5°C

EI-HRMS: Calculat pentru C₂₄H₃₀O₇ [M⁺]: 430,19860; găsit: 430,19927; delta = 1,55 ppm.

¹H RMN (499,9 MHz, CDCl₃) δ = 5,41 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 6,6 Hz, H-16), 5,18 (1H, dd, J = 10,5 Hz, J = 8,4 Hz, H-15), 5,03 (1H, d, J = 6,6 Hz, H-17), (3H, s, 17-acetil), 2,10 (3H, s, 15-acetil), 2,07 (3H, s, 16-acetil), 1,77 (1H, t, J = 11,1 Hz, H-14), 0,95 (3H, s, H-18)

¹³C RMN (125,7 MHz, CDCl₃) δ = 170,9 (17-acetil CO), 170,1 (15-acetil CO), 169,8 (16-acetil CO), 84,1 (C-17), 73,5 (C-16), 70,8 (C-15), 52,4 (C-14), 40,2 (C-13), 20,9 (17-acetil-CH₃), 20,7 (15-acetil-CH₃), 20,6 (16-acetil-CH₃), 14,5 (C-18)

Exemplul 3

25 (15 α , 16 α , 17 β)-3-(benziloxi)estra-1,3,5(10)-trien-15,16,17-triil triformiat

5,00 g de (15 α , 16 α , 17 β)-3-(benziloxi)estra-1,3,5(10)-trien-15,16,17-triil (Exemplul 1, Metoda "A", etapa a)) s-au dizolvat în 73 ml de piridină și s-au răcit până la 0°C, apoi s-a adăugat un amestec dintr-o anhidridă mixtă format din 49 ml de acid formic și 18,3 ml de anhidridă acetică răcită până la 0°C printr-o pâlnie de adăugare la 0-10°C în aproximativ 25 de minute. După agitare timp de 1 oră, la amestecul de reacție s-au adăugat 305 ml de apă, iar precipitatul alb rezultat a fost îndepărtat prin filtrare și spălat cu apă. Produsul brut uscat a cântărit 5,65 g (93,23%).

Produsul brut - conform Exemplului 1 Metoda B etapa c) - a fost recristalizat din metanol pentru a se obține 3,92 g (69,4%) din produsul din titlu pur sub formă de cristal alb.

Puritate (HPLC): 99,2% $\alpha\alpha\beta$ -izomer, 0,05% $\beta\beta\beta$ -izomer (aria).

Punct de topire (Mp): 153,5-154,3°C

EI HRMS: M=478,19866; delta=0,06 ppm; C₂₈H₃₀O₇

¹H RMN (499,9 MHz, CDCl₃) δ = 5,41 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 6,6 Hz, H-16), 5,18 (1H, dd, J = 10,5 Hz, J = 8,4 Hz, H-15), 5,03 (1H, d, J = 6,6 Hz, H-17), (3H, s, 17-acetil), 2,10 (3H, s, 15-acetil), 2,07 (3H, s, 16-acetil), 1,77 (1H, t, J = 11,1 Hz, H-14), 0,95 (3H, s, H-18)

¹³C RMN (125,7 MHz, CDCl₃) δ = 170,9 (17-acetil CO), 170,1 (15-acetil CO), 169,8 (16-acetil CO), 84,1 (C-17), 73,5 (C-16), 70,8 (C-15), 52,4 (C-14), 40,2 (C-13), 20,9 (17-acetil-CH₃), 20,7 (15-acetil-CH₃), 20,6 (16-acetil-CH₃), 14,5 (C-18)

45 Exemplul 4

(15 α , 16 α , 17 β)-3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-15,16,17-triil triformiat

5,0 g de (15 α , 16 α , 17 β)-3-(benziloxi)estra-1,3,5(10)-trien-15,16,17-triil triformiat (Exemplul 3) au fost dizolvate în 150 ml de acetat de etil la 20-25°C sub atmosferă de N₂. 380 mg de catalizator Pd/C 10% au fost suspendate în 5 ml de acetat de etil congelat și adăugate la soluție.

Apoi atmosfera de N₂ a fost schimbată cu atmosferă de H₂ și amestecul de reacție a fost agitat la 20-25°C timp de 4 ore sub presiune atmosferică.

Prelucrare: Catalizatorul a fost îndepărtat prin filtrare și amestecul de reacție a fost concentrat până la un sfert (38 ml) sub presiune redusă, apoi s-au adăugat 52 ml de n-heptan. După agitare la 0-5°C timp de 1 oră, acesta a fost filtrat și a fost spălat pe filtru de două ori cu 16 ml de n-heptan, s-a uscat până la greutate constantă, astfel s-au obținut 3,51 g (94%) de produs cristalin alb.

Puritate (HPLC): 99,42% $\alpha\alpha\beta$ -izomer, 0,04% $\beta\beta\beta$ -izomer (aria).

Punct de topire (Mp): 234-235°C

MS: M-H=387 (ESI)

^1H RMN (499,9 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,17 (1 H, s, 17-formil-H), 8,09 (1 H, s, 15-formil-H), 8,04 (1 H, s, 16-formil-H), 5,52 (1 H, t, J = 7,4 Hz, H-16), 5,24 (1 H, dd, J = 10,1 Hz, J = 8,6 Hz, H-15), 5,11 (1H, d, J = 6,5 Hz, H-17), 0,99 (3H, s, H-18)

5 ^{13}C RMN (125,7 MHz, DMSO- d_6) δ = 159,5 (17-formil-C), 159,3 (15-formil-C), 158,8 (16-formil-C), 82,4 (C-17), 71,7 (C-16), 69,2 (C-15), 51,3 (C-14), 39,6 (C-13), 13,5 (C-18)

Exemplul 5

10 **Estetrol ((15 α , 16 α , 17 β)-estra-1,3,5(10)-trien-3,15,16,17-tetrol)**

Metoda A

15 19,88 g (46,18 mmol) de (15 α , 16 α , 17 β)-3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-15,16,17-triil triacetat (Exemplul 2) au fost suspendate în 596 ml de metanol la 20-25°C sub atmosferă de N₂, apoi s-a adăugat în porții 19,88 g de carbonat de potasiu și s-a agitat timp de 3 ore. Reacția a fost monitorizată prin TLC (n-heptan: acetonă 1:1).

20 Prelucrare: La amestec s-au adăugat 14,91 ml de acid acetic cc. și s-a agitat timp de 30 de minute, după adăugarea de 298 ml de apă metanolul s-a îndepărtat prin distilare, apoi cristalele precipitate s-au menținut la 0-5°C timp de 1 oră, s-au filtrat și s-au spălat cu apă pe filtru. Acesta a fost uscat apoi la 40°C sub vid până la greutate constantă. Astfel, s-au obținut 13,66 g (97,22%) de produs cristalin alb.

Puritate (HPLC): 99,67% $\alpha\alpha\beta$ -izomer, 0,04% $\beta\beta\beta$ -izomer (aria), toți contaminanții < 0,10%

25 Metoda B

30 5 g (12,87 mmol) de (15 α , 16 α , 17 β)-3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-15,16,17-triil triformiat (Exemplul 4) au fost suspendate în 150 ml de metanol la 20-25°C sub atmosferă de N₂, apoi s-au adăugat în porții 5,34 g (38,6 mmol) de carbonat de potasiu și s-a agitat timp de 3 ore. Reacția a fost monitorizată prin TLC (n-heptan: acetonă 1:1).

35 Prelucrare: La amestec s-au adăugat 4 ml de acid acetic și s-a agitat timp de 30 de minute, după adăugarea a 75 ml de apă metanolul s-a îndepărtat din amestec prin distilare, cristalele precipitate s-au menținut la 0-5°C timp de 1 oră, apoi s-au filtrat și s-au spălat pe filtru de două ori cu 5 ml de apă la 0-5°C. Acesta a fost uscat apoi la 40°C sub vid până la greutate constantă. Astfel, s-au obținut 3,80 g (97%) de produs cristalin alb.

Puritate (HPLC): 99,67% $\alpha\alpha\beta$ -izomer, 0,04% $\beta\beta\beta$ -izomer (aria), toți contaminanții < 0,10%

Punct de topire (Mp): 240-243°C

EI-HRMS: Calculat pentru C₁₈H₂₄O₄ [M⁺]: 304,16691; găsit: 304,16716; delta = 0,82 ppm.

40 ^1H RMN (499,9 MHz, DMSO- d_6) δ = 4,86 (1 H, d, J = 4,8 Hz, OH (17)), 4,61 (1 H, br s, OH (16)), 4,26 (1 H, br d, J = 3,3 Hz, OH (15)), 3,55 - 3,78 (2H, m, H-16, 15), 3,25 (1 H, dd, J = 5,7, 4,7 Hz, H-17), 1,05 (1 H, dd, J = 10,9 Hz, J = 9,4 Hz, H-14), 0,67 (3H, s, H-18)

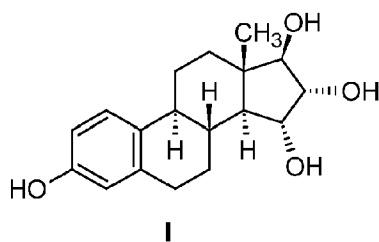
^{13}C RMN (125,7 MHz, DMSO- d_6) δ = 86,3 (C-17), 75,0 (C-16), 69,2 (C-15), 55,5 (C-14), 39,5 (C-13), 14,0 (C-18)

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

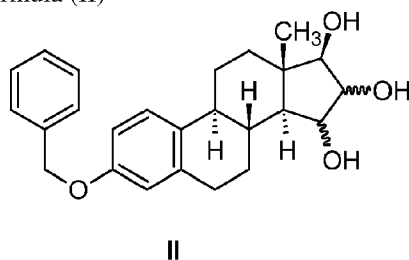
- FISHMAN J ET AL: "SYNTHESIS OF EPIMERIC 15-HYDROXYESTRIOLS, NEW AND POTENTIAL METABOLITES OF ESTRADIOL", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, JAPAN, vol. 33, no. 8, 1 August 1968 (1968-08-01) , pages 3133-3135, XP009004834, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/JO01272A023
- WO-A1-2013/012328
- NAMBARA T ET AL: "Syntheses of estetrol mqnoglucuronides", STEROIDS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 27, no. 1, 1 January 1976 (1976-01-01), pages 111-122, XP023443771, ISSN: 0039-128X, DOI: 10.1016/0039-128X(76)90072-6 [retrieved on 1976-01-01]
- WO-A1-2019/154899
- WO-A1-2021/058716
- WO-A2-2004/041839

(57) Revendicări:

1. Procedeu pentru prepararea de estetrol cu formula (I),

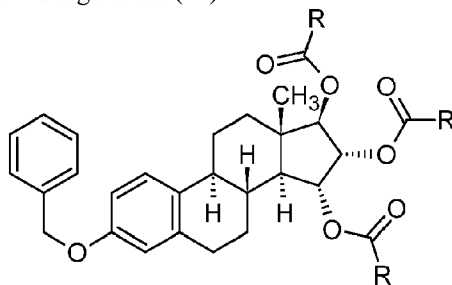


pornind de la compusul cu formula (II)



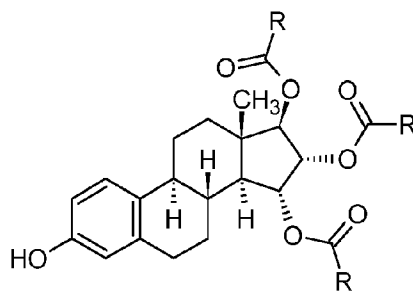
caracterizat prin aceea că

(a) un compus cu formula (II) este acilat într-un solvent adecvat folosind un reactant adecvat pentru a se produce un compus cu formula generală (III)



în care R = grupare metil sau hidrogen

(b) îndepărtarea grupării de protecție benzil din poziția 3 prin transfer sau hidrogenare catalitică pentru a se obține un compus cu formula generală (IV)



IV

în care R = grupare metil sau hidrogen

(c) deprotejarea într-un mediu alcalin cu un carbonat de metal alcalin, carbonat acid de metal alcalin sau hidroxizi de metale alcaline într-un solvent adecvat.

2. Procedeu conform revendicării 1, în care solventul utilizat în etapa (a) este selectat din grupul constând din hidrocarburi alifactice și aromatice, hidrocarburi halogenate, esteri și eteri.

3. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 2, în care reactantul utilizat în etapa (a) este anhidridă acetică, clorură sau bromură de acetil.

4. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 3, în care reactantul utilizat în etapa (a) este anhidrida mixtă de acid acetic-acid formic.

5. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 4, în care etapa (a) este efectuată în prezența unei baze amină terțiară.

6. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 5, în care etapa (a) mai cuprinde în plus cristalizarea compusului rezultat cu formula generală (III) din alcoolii C₁₋₃.

7. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 5, în care etapa (a) este efectuată fără purificarea și/sau izolarea compușilor cu formula (II).

8. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 7, în care etapa (b) este realizată prin hidrogenare catalitică, cu hidrogen gazos, în care catalizatorul este selectat din grupul constând din paladiu sau paladiu pe un suport.

9. Procedeu conform revendicării 8, în care solventul utilizat pentru hidrogenarea catalitică este selectat din grupul constând din alcoolii, esteri și cetone.

10. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 7, în care etapa (b) este realizată prin hidrogenare prin transfer folosind un reactiv ciclohexenă.

11. Procedeu conform revendicării 10, în care solventul utilizat pentru hidrogenarea prin transfer este un alcool.

12. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 11, în care etapa (b) mai cuprinde în plus cristalizarea compusului rezultat cu formula generală (IV) din esteri, hidrocarburi, alcoolii sau amestecuri ale acestora.

13. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 12, în care solventul utilizat în etapa (c) este selectat din grupul constând din apă, un solvent alcoolic sau un amestec al acestora.

14. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 13, în care etapa (c) este efectuată în prezența unui carbonat de metal alcalin sau a unui carbonat acid de metal alcalin.

15. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 13, în care etapa (c) este efectuată în prezența unui alcoolat de metal alcalin sau a unui hidroxid de metal alcalin.

16. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 15, în care R este o grupare metil.

17. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 15, în care R este hidrogen.

18. Compus cu formula generală (III), în care compusul este selectat din grupul constând din (15 α , 16 α , 17 β)-3-(benziloxi)estra-1,3,5(10)-trien-15,16,17-triil triacetat și (15 α , 16 α , 17 β)-3-(benziloxi)estra-1,3,5(10)-trien-15,16,17-triil triformiat.

19. Compus cu formula generală (IV), în care compusul este (15 α , 16 α , 17 β)-3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-15,16,17-triil triformiat.