



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	102007901543496
Data Deposito	23/07/2007
Data Pubblicazione	23/01/2009

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI 7ALFA-[9-(4,4,5,5,5-PENTAFLUORTIOPENTIL)NONIL]ESTRA-1,3,5(10)-TRIEN-3,17 BETA-DIOLO

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:

“Processo per la preparazione di 7α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluortiopentil)nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diolo”

a nome di: INDUSTRIALE CHIMICA S.r.L.

con sede in: VIA ABBONDIO SANGIORGIO 12, 20145 MILANO

inventori designati: PIROVANO Silvio, MENNA Lorenzo,

LENNA Roberto

dep. il con il num.

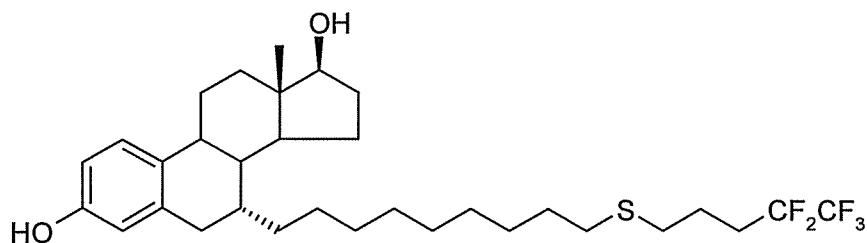
* * * * *

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione si riferisce al campo dei processi per la sintesi di steroidi, ed in particolare ad un processo per la preparazione su scala industriale di 7α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluortiopentil) nonil] estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diolo, precursore di steroidi ad attività ormonale, in particolare di Fulvestrant.

STATO DELL'ARTE

Lo steroide di formula sotto riportata, il cui nome chimico è 7α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluortiopentil)nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diolo



è un prodotto noto in letteratura essendo descritto, con la relativa sintesi, nei brevetti EP 0 138 504 B1 e DE 42 18 743 A1 e nella domanda WO 2005/077968.

I prodotti di partenza per la preparazione di 7α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluortiopentil) nonil] estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diolo sono rispettivamente 17 β -acetilossiestra-4,6-dien-3-one per EP 0 138 504 e 17 β -acetilossi-3-metossiestra-1,3,5(10)-trien-6-one per DE 42 18 743.

In entrambe le vie di sintesi il punto critico è l'introduzione di un idoneo sostituente alchilico in posizione 7 che, ulteriormente trasformato, originerà la catena nel prodotto oggetto di questa invenzione.

In DE 42 18 743 il 17 β -acetilossi-3-metossiestra-1,3,5(10)-trien-6-one deve essere trasformato nel corrispondente 17 β -acetilossi-3-metossi-6-(fenilsulfonil)estra-1,3,5(10),6-tetraene prima di essere alchilato con 9-(t-butildimetilsililossi)non-1-ino con resa di alchilazione del 43% dopo cromatografia su colonna.

Nessuna indicazione è fornita sul rapporto α/β della miscela ottenuta.

In EP 0 138 504 l'alchilazione avviene per addizione in posizione 7 del reattivo di Grignard ottenuto da 9-t-butildimetilsililossi-nonil bromuro.

In questo caso l'indicazione sul rapporto α/β della miscela ottenuta è fornito da WO 02/32922 A1 in cui, nella descrizione generale, si accredita la sintesi descritta nel brevetto US 4,659,516, corrispondente di EP 0 138 504, di un rapporto α/β uguale a 1.9:1.

Da notare come nella stessa domanda WO 02/32922 si dichiara come migliorativo l'ottenimento di un prodotto di alchilazione in cui il rapporto α/β è uguale a 2.5:1.

Secondo quanto riportato sempre in WO 02/32922 è possibile proseguire nella sintesi fino a Fulvestrant grezzo lavorando con la miscela α/β per poi eliminare l'indesiderato prodotto 7β per semplice

cristallizzazione.

Anche accettando per buona questa conclusione resta il fatto che una percentuale di circa il 30% del prodotto finito, l'isomero β , è prodotto perso e non recuperabile in alcun modo.

E' quindi evidente il vantaggio ottenibile da un processo che minimizzi la formazione dell'isomero β indesiderato.

Nella domanda Internazionale N. WO 2005/077968 il prodotto di partenza impiegato è 3,17 β -diidrossiestra-1,3,5(10)-triene, che viene protetto nelle posizioni 3 e 17 come tetraidopiraniil etere prima di essere ossidrilato in posizione 6 a dare 6-idrossi-3,17 β -di(tetraidopiraniilossi)estra-1,3,5(10)-triene con una reazione nota in letteratura, descritta in *Synthesis* Dicembre 1995, pagine 1493-1495. Tale reazione, oltre ad essere notevolmente complessa, richiede poi una successiva ossidazione che trasformi l'ossidrile in posizione 6 in un gruppo carbonilico. La funzione del gruppo carbonilico in posizione 6 è infatti quella di indirizzare l'alchilazione nell'adiacente posizione 7 in modo stereospecifico, ovvero α .

Il reattivo impiegato in *Synthesis* Dicembre 1995, pagine 1493-1495 è una soluzione acquosa di sodio ipoclorito con resa 73% mentre il reattivo impiegato in WO 2005/077968 è piridinio clorocromato con resa del 51%.

Il piridinio clorocromato è un derivato del Cromo VI, composto notoriamente cancerogeno la cui applicabilità industriale appare problematica dal punto di vista ecologico e normativo.

La resa di reazione da 3,17 β -di(tetraidopiraniilossi)-estra-1,3,5(10)-

triene a 3,17 β -di(tetraidropiraniilossi)-6-chetoestra-1,3,5(10)-triene è del 43% secondo il processo descritto in WO 2005/077968 e del 64% secondo il processo descritto in *Synthesis* Dicembre 1995, pagine 1493-1495. Nessuna indicazione è fornita da *Synthesis* sull'alchilazione successiva in posizione 7 e sulla decarbonilazione in 6.

In WO 2005/077968 l'ottenimento di 7 α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluortiopentil)nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diolo è descritto attraverso due ulteriori reazioni con resa complessiva del 34%.

Nella domanda Internazionale N. WO 2006/015081 si rivendica come inventivo un processo per l'ottenimento di intermedi utilizzabili per la sintesi di Fulvestrant con un rapporto tra i 7-alchil epimeri α e β tale che $7\alpha/7\beta = 12.1:1$. Si tratta di un miglioramento rispetto a quanto descritto in WO 02/32922 ma restano comunque il problema dell'isomero β , prodotto perso non recuperabile e da eliminare, e la necessità di aromatizzare il substrato dopo la prima alchilazione (step f da intermedio 9341 a intermedio 9342).

E' quindi tuttora sentita l'esigenza di mettere a punto un processo per l'ottenimento di 7 α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluortiopentil)nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diolo di elevata purezza che minimizzi gli svantaggi evidenziati nelle sintesi descritte nell'arte nota.

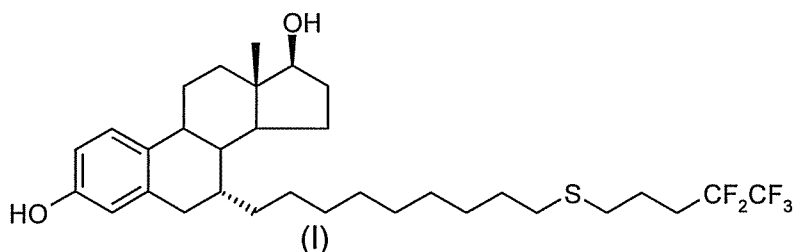
SOMMARIO DELL'INVENZIONE

La Richiedente ha ora messo a punto un nuovo processo che consente la preparazione su scala industriale del prodotto 7 α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluortiopentil)nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diolo ad elevata purezza e con un'alchilazione altamente stereoselettiva in posizione 7 α ,

superando gli svantaggi dell'arte nota, ad esempio minimizzando il ricorso a purificazioni cromatografiche, eliminando l'uso di composti di Cromo VI ed usando come prodotto di partenza uno steroide già aromatico nel primo anello.

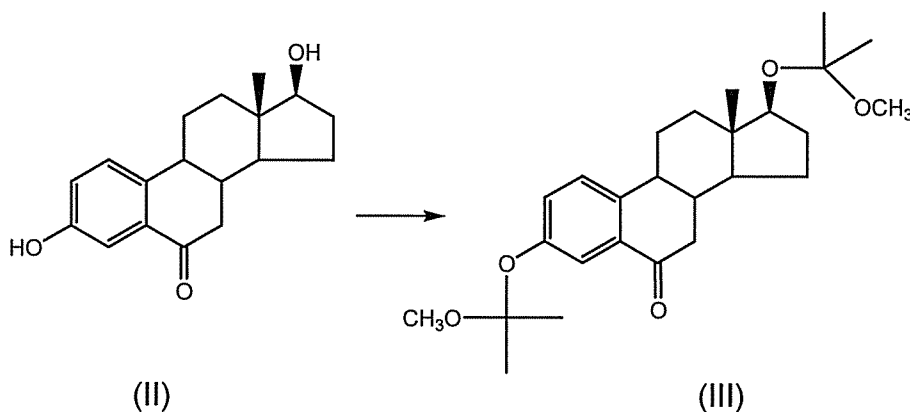
In particolare, la qualità dell'intermedio 7α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluortiopentil)nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diolo, ottenibile con il nuovo processo dell'invenzione, è tale permettere l'ottenimento di Fulvestrant di qualità farmaceutica.

Rappresenta pertanto oggetto della presente invenzione un processo per la preparazione di 7α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluortiopentil)nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diolo di formula (I)

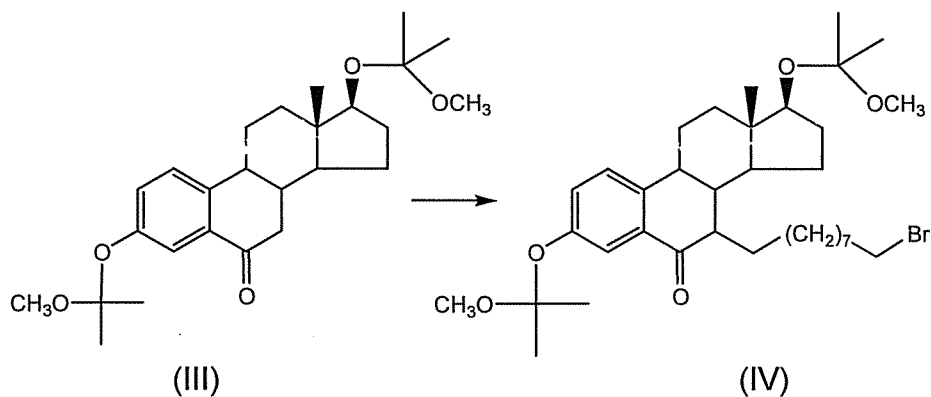


comprendente i seguenti stadi:

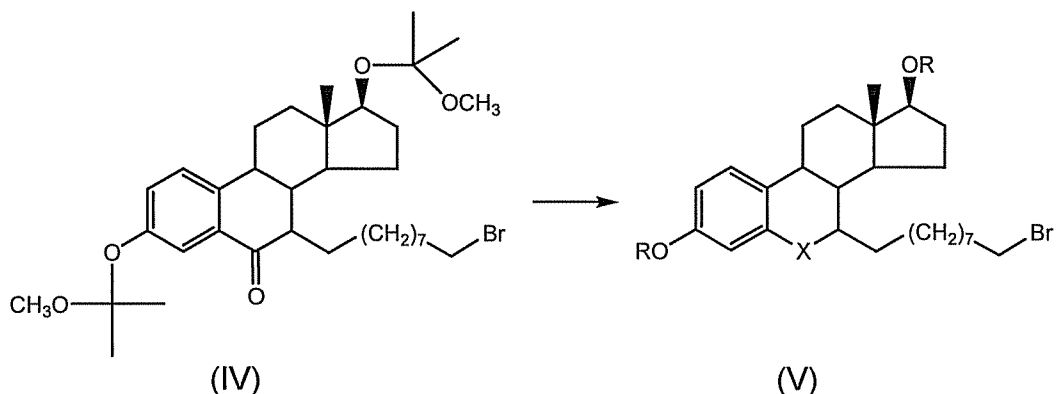
a) protezione dei gruppi ossidrilici del 3,17 β -diidrossi-estra-1,3,5(10)tetraen-6-one di formula (II) con 2-metossipropene, per ottenere il derivato protetto di formula (III):



b) alchilazione stereospecifica in posizione 7α del composto di formula (III) con dibromononano, in un adatto solvente in presenza di una base, per ottenere il derivato alchilato di formula (IV):

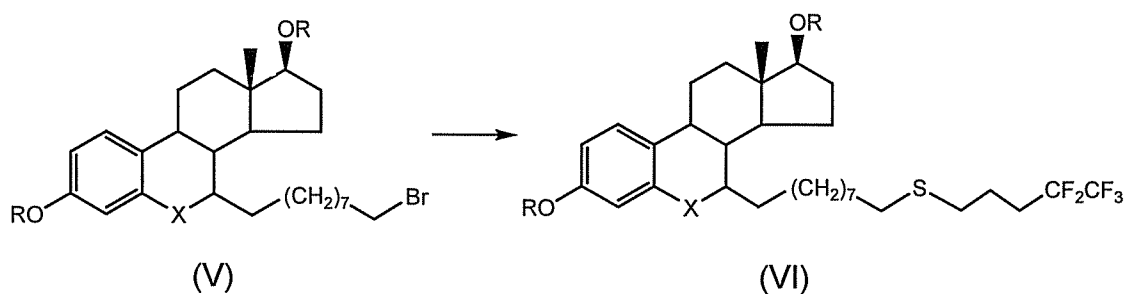


c) decarbonilazione nella posizione 6 o deprotezione dei gruppi ossidrilici nelle posizioni 3 e 17 del derivato di formula (IV), per ottenere il composto di formula (V):



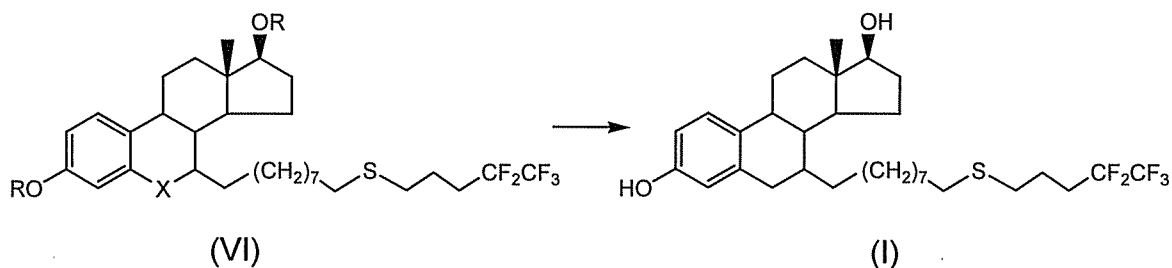
in cui R è 2-metossipropile e X è CH_2 se viene effettuata la decarbonilazione nella posizione 6, oppure R è H e X è C=O se viene effettuata l'idrolisi dei gruppi ossidrilici;

d) reazione del composto di formula (V) con adatti sali di S-alchilisotiuonio per ottenere il composto di formula (VI)



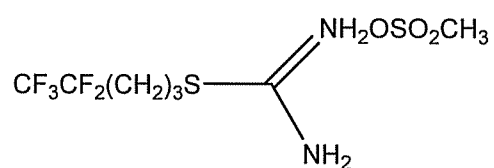
in cui R ed X sono definiti come sopra;

e) deprotezione dei gruppi ossidrilici nelle posizioni 3 e 17 oppure decarbonilazione nella posizione 6 sul composto di formula (VI), per ottenere il prodotto desiderato di formula (I)



in cui R ed X sono definiti come sopra.

Gli intermedi nel suddetto processo, aventi formula generale (IV), (V) e (VI), ed il composto di formula



costituiscono ulteriore oggetto dell'invenzione.

Ulteriore oggetto dell'invenzione è l'uso del prodotto di formula (I) ottenibile con il suddetto processo come intermedio per la preparazione di steroidi ad attività ormonale, in particolare di Fulvestrant.

Caratteristiche e vantaggi del presente processo saranno illustrati in dettaglio nella seguente descrizione.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Il prodotto di partenza 3,17 β -diidrossi-estra-1,3,5(10)tetraen-6-one di formula (II) sopra riportata, può essere ad esempio ottenuto per ossidazione di 19-nortestosterone, uno steroide di disponibilità commerciale che, trattato secondo quanto descritto in *Steroids* 66 (2001) 117-126 con flusso di ossigeno puro a 120°C in dimetilformammide in presenza di potassio acetato anidro, produce il prodotto di formula (II). Tale reazione sul 19-nortestosterone è preferibilmente condotta in dimetilformammide pura, anche se può essere usato come solvente un solvente scelto tra dimetilsolfossido, solfolano, N-metilpirrolidina, dimetilformammide, e loro miscele.

Allo stesso modo, la temperatura di reazione, preferibilmente superiore a 100°C, può essere compresa tra 50°C e la temperatura di ebollizione del solvente di reazione o della miscela solvente.

La reazione è inoltre condotta in presenza di una base, scelta ad esempio tra i sali di metalli alcalini con acidi deboli o alcoli, preferibilmente potassio acetato anidro; e in presenza di ossigeno, introdotto nell'ambiente di reazione come flusso di aria o, preferibilmente come gas puro da bombola a pressione compresa tra 1 e 25 bar.

Il prodotto di partenza di formula (II) viene sottoposto nel processo dell'invenzione a protezione dei gruppi ossidrilici nelle posizioni 3 e 17 con 2-metossipropene, ad esempio secondo la procedura nota nell'arte e descritta in "*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*" 4^a Ed. Wiley, pagina 77.

La protezione con 2-metossipropene secondo l'invenzione presenta i vantaggi di una resa quantitativa, basso costo del reattivo protettore e semplicità di ottenimento di quest'ultimo; e costituisce perciò un miglioramento rispetto a quanto riportato ad esempio in *Steroids* 66 (2001) 117-126, in cui la protezione è effettuata con t-butildimetisililcloruro.

La presente reazione di protezione è preferibilmente condotta con 2-metossipropene in presenza di POCl_3 come catalizzatore, mentre il solvente di reazione è preferibilmente un solvente privo di gruppi ossidrilici, scelto ad esempio nel gruppo consistente di toluene, xilene, metilene cloruro, etere etilico, dimetossietano, tetraidrofurano, 2-metil tetraidrofurano, 3-metil tetraidrofurano, e loro miscele, preferibilmente metilene cloruro. La temperatura di reazione è ad esempio compresa tra 0 e 40°C, preferibilmente tra 20 e 40°C.

L'alchilazione allo stadio b) del presente processo avviene in modo altamente stereospecifico 7α trattando il prodotto di formula (III) con 1,9-dibromononano come agente alchilante, in un adatto solvente e presenza di una base. Per "adatto solvente" si intende qualsiasi solvente non alchilabile resistente alle condizioni di reazione, cioè un solvente non protico, scelto ad esempio tra dimetossietano, toluene, etere etilico, tetraidrofurano, 2-metil tetraidrofurano, 3-metil tetraidrofurano, e loro miscele. Solvente preferito è il toluene.

La base impiegata per l'alchilazione è ad esempio scelta nel gruppo consistente di potassio t-amilato, sodio t-amilato, potassio t-butilato, sodio t-butilato, potassio metilato, sodio metilato, litiodiisopropilammina

(LDA), sodio ammidato, sodio idruro e potassio idrossido in dimetilsolfossido, esametildisilazano sale di Litio o Potassio. Preferibilmente, la base impiegata è potassio t-butilato.

La reazione di alchilazione allo stadio b) è ad esempio condotta a temperatura compresa tra 50°C e la temperatura di ebollizione del solvente impiegato o della miscela di solventi; preferibilmente, la reazione è condotta alla temperatura di ebollizione del solvente o della miscela di solventi.

Secondo una forma di realizzazione particolarmente preferita del presente processo, lo stadio b) di alchilazione è condotto in presenza di piccole quantità di potassio ioduro, che favoriscono la reazione.

Il prodotto alchilato di formula (IV) è ottenuto con rese di circa l'80% e purezza elevata. Una eventuale purificazione del prodotto alchilato, prima di essere sottoposto allo stadio successivo, può essere effettuata mediante una semplice purificazione cromatografica su gel di silice.

L'introduzione della catena fluorurata può avvenire secondo il presente processo usando sali di S-alchilisotiuonio sul prodotto alchilato di formula (IV), preventivamente sottoposto a decarbonilazione nella posizione 6 oppure ad idrolisi con deprotezione dei gruppi ossidrilici nelle posizioni 3 e 17, per ottenere il prodotto di formula (V) sopra riportata.

Dopo l'introduzione della catena fluorurata, allo stadio e) del presente processo il prodotto di formula (VI) viene sottoposto a decarbonilazione in posizione 6 oppure ad idrolisi con deprotezione dei gruppi ossidrilici nelle posizioni 3 e 17 a seconda che allo stadio c) sia stata condotta l'idrolisi con deprotezione dei gruppi ossidrilici in 3 e 17 oppure la

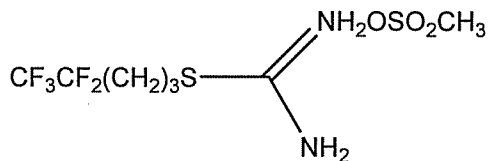
decarbonilazione in 6 rispettivamente.

La reazione di decarbonilazione in posizione 6, che può essere condotta allo stadio c) oppure allo stadio e) del presente processo, è preferibilmente condotta a temperatura compresa tra 0 e 40°C mediante reazione del prodotto di formula (IV) o di formula (VI) rispettivamente, con trietilsilano in metilene cloruro in presenza di borotrifluoruro eterato.

Quando la decarbonilazione è condotta allo stadio c) del presente processo, al termine della suddetta reazione con trietilsilano in metilene cloruro, il prodotto può eventualmente essere ritrattato per ovviare ad una idrolisi anche parziale dei gruppi protettivi, senza isolamento ma direttamente in soluzione anidra di metilene cloruro, con POCl₃ e 2-metossipropene, prima di essere sottoposto allo stadio successivo d) di introduzione della catena fluorurata.

Si è comunque sorprendentemente verificato che la reazione di decarbonilazione allo stadio c) avviene anche sul prodotto parzialmente o totalmente deprotetto, con risultati altrettanto buoni.

Tale stadio d) viene condotto con l'impiego di adatti sali di S-alchilisotiouonio, prodotti che possono essere preparati secondo le indicazioni generali riportate in *Vogel "Chimica organica" 2a Ed.* Casa Editrice Ambrosiana. Il reattivo preferibilmente usato allo stadio d) del presente processo è acido carbaimmidotioico 4,4,5,5,5-pentafluoropentil estere mesilato, avente la seguente formula:



in presenza di sodio idrossido e acqua.

Tale reazione allo stadio d) del presente processo è condotta a temperatura compresa tra 55 e 75°C, in un solvente non alchilabile e miscibile con acqua, ad esempio in acetonitrile, in presenza di una base, ad esempio di trietilammina.

La deprotezione dei gruppi ossidrilici nelle posizioni 3 e 17 può essere condotta allo stadio c) oppure allo stadio e) del presente processo, ed è preferibilmente condotta ad una temperatura compresa tra 5 e 40°C, mediante trattamento del prodotto di formula (IV) o di formula (VI) rispettivamente, con soluzioni acquose di un sale acido o di un acido protico, aventi pH inferiore o uguale a 4; la reazione è preferibilmente condotta in ambiente bifasico soluzione acquosa acida / metilene cloruro.

Secondo una forma di realizzazione particolarmente preferita del presente processo, le reazioni agli stadi a), b), c) e la reazione di decarbonilazione allo stadio e) sono condotte in atmosfera inerte di Argon o Azoto. Inoltre, preferibilmente, tali reazioni sono effettuate in condizioni tali da minimizzare la presenza di acqua nell'ambiente di reazione.

E' inoltre nello scopo dell'invenzione l'uso del prodotto di formula (I) 7 α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoripentil)nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diolo, ottenuto con il suddetto processo, per la preparazione di steroidi ad attività progestinica, in particolare di 7 α -[9-(4,4,5,5,5-

pentafluoropentilsulfinil)nonil]estra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diolo
(Fulvestrant).

I seguenti esempi sono riportati a scopo illustrativo e non limitativo della presente invenzione.

ESEMPIO 1

Preparazione del composto di formula (III) – Stadio a)

10 g di 19-nortestosterone (Nandrolone) vengono caricati in autoclave con 100 ml di dimetilformammide e 5,4 g di potassio acetato anidro a temperatura ambiente.

Si porta la pressione dell'autoclave a 8 bar con ossigeno puro quindi si porta la temperatura a 120°C per 12 ore.

Al termine della reazione, verificato mediante TLC con eptano/acetone 1/1, si versa la soluzione di reazione in 200 ml di acqua, si tratta con carbone e si estrae il prodotto con etile acetato.

La fase organica, lavata con acqua e seccata su sodio solfato, fornisce, dopo evaporazione del solvente a pressione ridotta, 4,8 g di prodotto, che risulta essere il 3,17 β -diidrossiestra-1,3,5(10)-trien-6-one di formula (II) sopra riportata, e di qualità idonea al proseguimento della sintesi.

Sul prodotto così ottenuto, purificato per via cromatografica a scopo analitico (gel di silice, eptano/etil acetato), sono state eseguite analisi spettroscopiche ¹H-NMR e di massa, ottenendo i seguenti risultati:

Massa per impatto elettronico: [M⁺]= 286

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0,80 (s, 3H, 13-CH₃); 3,76 (t J=8 Hz, 1H, 17-H); 7,04 (dd J=8Hz, J= 3Hz, 2-H); 7,30 (d J= 8Hz, 2H); 7,50 (d J=2Hz, 1H) protoni aromatici

30 g del prodotto ottenuto come sopra vengono sospesi in 300 ml di metilene cloruro. Si aggiungono 110 ml di 2-metossipropene e 0,05 ml di POCl_3 e si porta a riflusso ($T= 35^\circ\text{C}$) per circa 4 ore.

Al termine della reazione, verificata mediante TLC con eptano/acetone 1/1, si aggiungono 10 ml di trietilammina e si scarica il tutto in 1 l di acqua-ghiaccio- Na_2CO_3 . Si estrae il prodotto con metilene cloruro.

La fase organica, basificata con piridina e lavata con acqua, viene evaporata a pressione ridotta.

Si ottengono, dopo filtrazione da eptano ed essiccamento a pressione ridotta, 34 g del prodotto del titolo.

Il prodotto così ottenuto, dopo purificazione cromatografica a scopo analitico, è stato sottoposto ad analisi $^1\text{H-NMR}$ ottenendo il seguente risultato:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0,78 (s, 3H, 13-metile); 1,30 (d, 6H, 17-protezione); 1,45 (d, 6H, 3-protezione); 3,20 (s, 3H, CH_3O - 17-protezione); 3,40 (s, 3H, CH_3O - 3-protezione); 3,70 (t, $J= 5\text{Hz}$, 1H, H_{17}); 7,25 (dd, $J=8\text{Hz}$, 3Hz, 1H, H_2); 7,29 (d $J= 8\text{Hz}$, 1H, H_1); 7,72 (d $J= 3\text{Hz}$, 1H, H_4)

ESEMPIO 2

Preparazione del composto di formula (IV) – Stadio b)

18 g del prodotto di formula (III) preparato secondo quanto descritto nell'Esempio 1, vengono sciolti in 300 ml di toluene anidro a $20/25^\circ\text{C}$.

Alla soluzione ottenuta si aggiungono 5,7 g di potassio tert-butilato e si scalda a 50°C per 1 ora.

Si riporta la temperatura a 10°C , si aggiungono 0,7 g di potassio ioduro

e 34 ml di dibromononano.

Si riporta a 100°C e si mantiene a questa temperatura per circa tre ore con aggiunte di potassio tert-butilato.

A fine reazione, verificata mediante TLC con eptano /acetone 1/1, si versa in acqua e si estrae il prodotto con etile acetato.

La fase organica, evaporata a pressione ridotta, fornisce 60 g di prodotto semisolido che viene purificato per via cromatografica (gel di silice toluene/acetone).

Dopo evaporazione delle frazioni contenenti il prodotto di formula (IV) si ottengono 12 g di tale prodotto.

ESEMPIO 3

Preparazione del composto di formula (V) in cui R è 2-metossipropile e X è CH₂ - Stadio c) di decarbonilazione nella posizione 6

7,5 g di prodotto di formula (IV) preparato come descritto sopra nell'Esempio 2, vengono sospesi a 0°C in 250 ml di metilene cloruro anidro.

Si aggiungono 58 ml di trietilsilano Et₃SiH e 74 ml di BF₃·Et₂O e si lascia in agitazione per circa 4 ore lasciando salire lentamente la temperatura a 20/25°C.

Al termine della reazione, verificato mediante TLC con toluene/acetone 8/2, si versa in 1 l di acqua/NaHCO₃ e si estrae con metilene cloruro.

La fase organica viene lavata con acqua, seccata su sodio solfato ed evaporata a pressione ridotta.

Si ottengono, dopo filtrazione da eptano ed essiccamento a pressione ridotta, 7 g del prodotto del titolo, di qualità idonea al proseguimento

della sintesi.

Il prodotto così ottenuto, dopo purificazione cromatografica a scopo analitico, è stato sottoposto ad analisi $^1\text{H-NMR}$ ottenendo il seguente risultato:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0,82 (s, 3H, 13-metile); 1,36 (s, 6 H, 17-protezione); 1,50 (s, 6H, 3-protezione); 3,25 (s, 3H, MeO- 17-protezione); 3,42 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-Br}$); 3,44 (s, 3H, MeO- 17-protezione); 3,75 (t $J=8\text{Hz}$, 1H, H_{17}); 6,80 (d $J=2\text{Hz}$, 1H, H_4); 6,93 (dd $J=2$ e 8Hz , 1H, H_2); 7,18 (d $J=8\text{Hz}$, 1H, H_1)

ESEMPIO 4

Preparazione del composto di formula (VI) in cui R è 2-metossipropile e X è CH_2 - Stadio d)

9 g di prodotto di formula (V) in cui R è 2-metossipropile e X è CH_2 preparato come descritto sopra nell'Esempio 3, vengono sospesi nella miscela solvente acetonitrile/trietilammina 150/1,5 ml.

Si aggiungono quindi 5,8 g di acido carbaimmidotioico 4,4,5,5,5-pentafluoropentil estere mesilato preparato come descritto più avanti nell'Esempio 7, sciolto in 20 ml di acqua e 3,5 g di NaOH sempre come soluzione acquosa.

Si porta la sospensione a 70°C per circa 3 ore.

Al termine della reazione, verificata mediante TLC con eptano/etile acetato 9/1, si versa in 100 ml di acqua e si estrae con toluene/piridina.

Dopo evaporazione del solvente a pressione ridotta si ottengono 11 g del prodotto del titolo, risultato all'analisi TLC come utilizzabile per la reazione successiva.

Durante l'evaporazione del solvente e tutte le fasi di work-up si utilizza piridina per impedire l'idrolisi dei gruppi protettivi nelle posizioni 3 e 17.

ESEMPIO 5

Preparazione del composto di formula (I) - Stadio e) di idrolisi con deprotezione dei gruppi ossidrilici nelle posizioni 3 e 17

Il prodotto di formula (VI) in cui in cui R è 2-metossipropile e X è CH₂ ottenuto come descritto sopra nell'Esempio 4, viene sciolto nel sistema bifase metilene cloruro/acqua 400/200 ml.

Si aggiungono 8,5 g di NaHSO₄·H₂O e si agita a riflusso per 3 ore.

Al termine della reazione, verificato mediante TLC con toluene/acetone 8/2, si neutralizza con soluzione acquosa di NaHCO₃ e si estrae il prodotto con metilene cloruro.

La fase organica viene evaporata a pressione ridotta.

Il prodotto così ottenuto, dopo purificazione cromatografica su gel di silice usando come eluente toluene/acetone 9/1, ed essiccamento a pressione ridotta, fornisce 4,8 g del prodotto del titolo.

Su un campione di questo prodotto sono state eseguite analisi spettroscopiche ¹H-NMR e di massa, ottenendo i seguenti risultati:

Massa per impatto elettronico: [M⁺] = 590

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0,80 (s, 3H, 13 -CH₃); 0,9-3,0 (Σm, protoni alifatici); 2,52 (t, J= 8 Hz, 2H, -CH₂SCH₂-) e 2,62 (t, J= 8 Hz, 2H, -CH₂SCH₂-); 3,78 (m, 1H, H17); 4,82 (s, 1H, -OH fenolo); 6,58 (d, J= 1 Hz, 1H, H4); 6,68 (dd, J= 8 Hz, J= 1 Hz, 1H, H2); 7,20 (d, J= 8 Hz, 1H, H1)

ESEMPIO 6

Preparazione di Fulvestrant

4,5 g del prodotto di formula (I) ottenuto come descritto sopra nell'Esempio 5, vengono sciolti in 60 ml di metilene cloruro a 0/5°C.

Si aggiungono a porzioni 1,3 g di acido m-cloroperbenzoico in circa 2 ore di reazione.

A fine reazione, verificata mediante TLC con toluene/acetone 7/3, si versa in una soluzione acqua/Na₂SO₃/NaHCO₃ 1l/15 g/30 g e si agita a temperatura ambiente per circa 15 minuti.

Si estrae con metilene cloruro da cui, dopo evaporazione del solvente, si ottengono 4 g di solido quasi bianco.

Il solido viene cromatografato su gel di silice usando come eluente la miscela eptano/acetone 7/3, e cristallizzato con etile acetato almeno due volte.

Dopo essiccamento a pressione ridotta si ottengono 2,35 g di Fulvestrant le cui analisi spettroscopiche ¹H-NMR e di massa, forniscono risultati concordi con quanto riportato in letteratura ed il profilo cromatografico HPLC riportato in Figura 1, in cui le impurezze evidenziate hanno area % minore dello 0,030%.

ESEMPIO 7

Preparazione dell'acido carbaimmidotioico 4,4,5,5,5-pentafluoropentil estere mesilato

Si sciolgono 20 g di pentafluoropentanololo e 21 ml di trietilammina in 400 ml di metilene cloruro a temperatura ambiente e in atmosfera inerte.

Si raffredda a 0/5°C, si aggiungono 9,7 ml di mesil cloruro e si agita con

bagno freddo per circa 2 ore.

Al termine della reazione, verificato mediante TLC con toluene/etile acetato 7/3, si aggiungono 100 ml di acqua e si estrae con 200 ml di metilene cloruro.

Si evapora il solvente a pressione ridotta ottenendo 27 g di 4,4,5,5,5-pentafluoropentanol mesilato come prodotto oleoso, che viene usato tal quale.

19 g di questo prodotto vengono sciolti in 100 ml di isopropanolo, si aggiungono 5,7 g di tiourea e si rifluisce per circa 10 ore in atmosfera inerte.

Si elimina il solvente a pressione ridotta e si cristallizzano 25 g di acido carbamidotioico 4,4,5,5,5-pentafluoropentil estere mesilato prima da tetraidrofurano (65 ml) con lavaggio del cristallizzato con etere isopropilico e poi da acetonitrile (70 ml).

Dopo essiccamento a pressione ridotta si ottengono 17 g del prodotto del titolo, che mostra il seguente spettro NMR.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 1,85 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); 2,37 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); 2,40 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,22 (t $J=8\text{Hz}$, 2H, $-\text{CH}_2-$); 9,15 (s, 4H, protoni su eteroatomo)

ESEMPIO 8

Preparazione del prodotto di formula (I) a partire dal prodotto di formula (IV) – Stadi da c) in cui si effettua la deprotezione dei gruppi ossidrilici in 3 e 17 ad e) in cui si effettua la decarbonilazione in 6

26 g del prodotto di formula (IV) preparato come descritto nell'Esempio 2, vengono sciolti a temperatura ambiente in 400 ml di metilene cloruro

e 200 ml di acqua.

Si aggiungono 17 g di $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ e si agita per 3 ore a 35°C .

Al termine della reazione, verificato mediante TLC con toluene /acetone 8/2, si neutralizza con 15 g di NaHCO_3 e si estrae con metilene cloruro.

Si anidrifica con sodio solfato, si elimina il solvente a pressione ridotta e si tratta il residuo con eptano.

Si filtra e si secca a 40°C a pressione ridotta per 8 ore ottenendo 20 g del prodotto di formula (V) in cui X è C=O e R è H, di qualità idonea al proseguimento della sintesi. Su un campione di questo prodotto, purificato a scopo analitico, sono state eseguite analisi spettroscopiche $^1\text{H-NMR}$ ottenendo i seguenti risultati:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0,76 (s, 3H, 13 -CH₃); 3,38 (t, J= 6 Hz, 2H, -CH₂-Br); 3,75 (t, J= 6 Hz, 1H, H₁₇); 5,5 (segnale allargato, 1H, -OH₁₇); 7,02 (dd, J= 8 Hz, J= 1 Hz, 1H, H₂); 7,27 (d, J= 8 Hz, 1H, H₁); 7,52 (d, J= 1 Hz, 1H, H₄).

Lo spettro di massa, ottenuto per impatto elettronico, ha mostrato $[\text{M}^+] = 492$ ed $[\text{M}^+] - \text{catena } 7\alpha = 286$.

Questo prodotto viene fatto reagire con procedura analoga a quella descritta sopra nell'Esempio 4, ottenendo 24 g del prodotto di formula (VI) in cui X è C=O e R è H, risultato all'analisi TLC come utilizzabile direttamente per la reazione successiva.

Su un campione di questo prodotto, purificato a scopo analitico, sono state eseguite analisi spettroscopiche $^1\text{H-NMR}$ ottenendo i seguenti risultati:

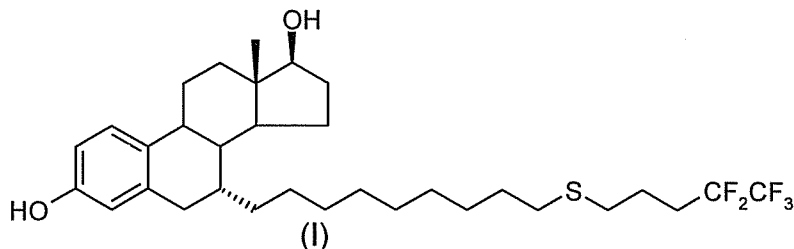
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0,82 (s, 3H, 13 - CH_3); 3,77 (t, $J= 8$ Hz, 1H, H_{17}); 7,05 (dd, $J= 8$ Hz, $J= 1$ Hz, 1H, H_2); 7,27 (d, $J= 8$ Hz, 1H, H_1); 7,55 (d, $J= 1$ Hz, 1H, H_4).

Lo spettro di massa del prodotto, ottenuto per impatto elettronico, ha mostrato $[\text{M}^+] = 604$ ed $[\text{M}^+] - \text{catena } 7\alpha = 286$.

Questo prodotto viene quindi fatto reagire con procedura analoga a quella descritta sopra nell'Esempio 3, ottenendo 18,1 g del prodotto di formula (I), purificabile come descritto negli esempi precedenti.

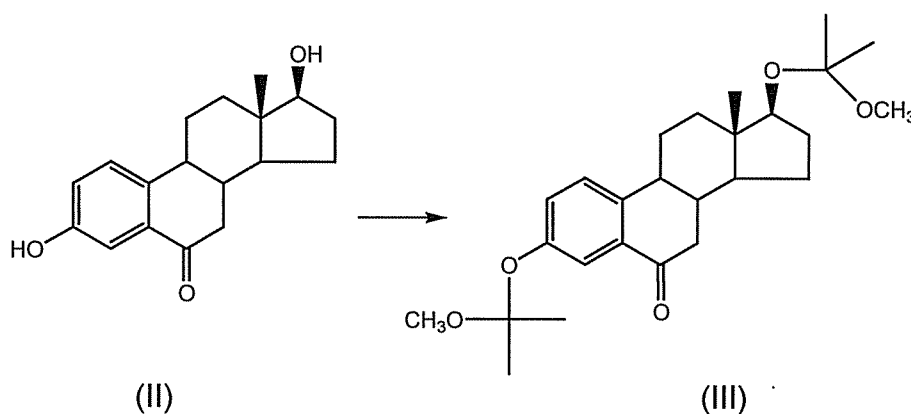
RIVENDICAZIONI

1. Processo per la preparazione di 7α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoripentil)nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diolo di formula (I)

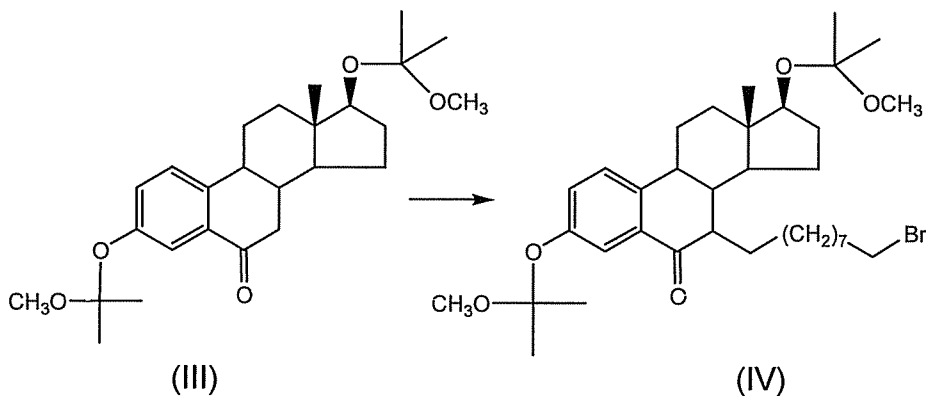


comprendente i seguenti stadi:

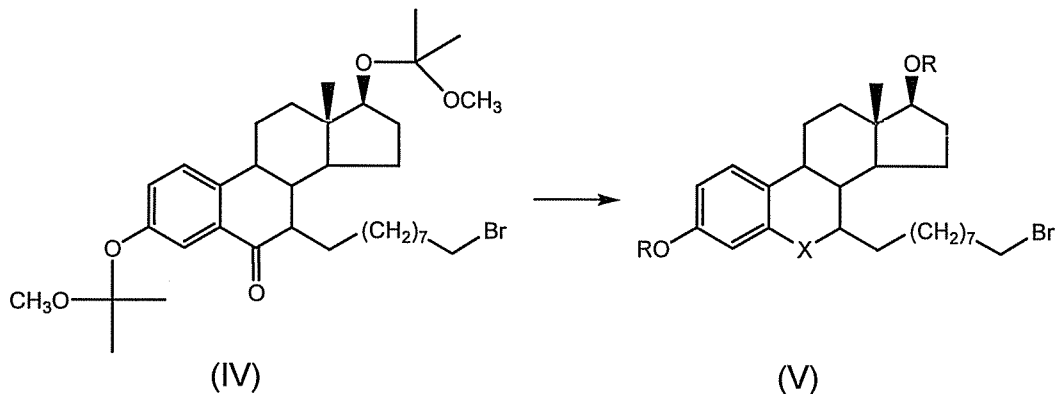
a) protezione dei gruppi ossidrilici del 3,17 β -diidrossi-estra-1,3,5(10)tetraen-6-one di formula (II) con 2-metossipropene, per ottenere il derivato protetto di formula (III):



b) alchilazione stereospecifica in posizione 7α del composto di formula (III) con 1,9-dibromononano, in un adatto solvente in presenza di una base, per ottenere il derivato alchilato di formula (IV):

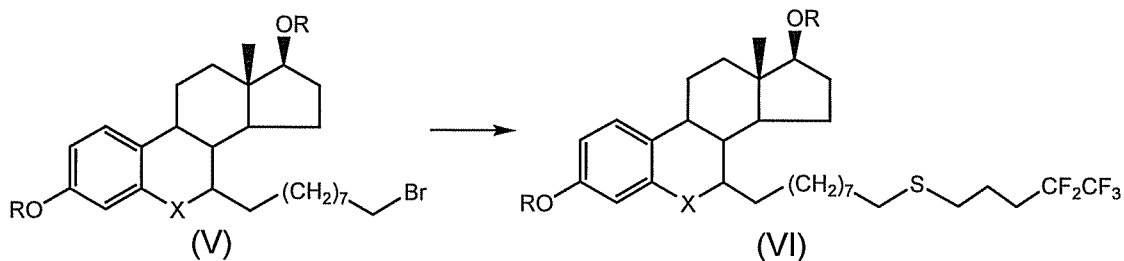


c) decarbonilazione nella posizione 6 o deprotezione dei gruppi ossidrilici nelle posizioni 3 e 17 del derivato di formula (IV), per ottenere il composto di formula (V):



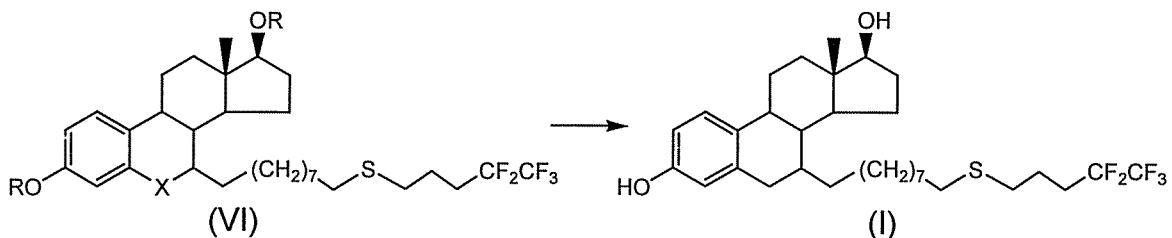
in cui R è 2-metossipropile e X è CH₂ se viene effettuata la decarbonilazione nella posizione 6, oppure R è H e X è C=O se viene effettuata l'idrolisi dei gruppi ossidrilici;

d) reazione del composto di formula (V) con adatti sali di S-alchilisotiouonio per ottenere il composto di formula (VI)



in cui R ed X sono definiti come sopra;

e) deprotezione dei gruppi ossidrilici nelle posizioni 3 e 17 oppure decarbonilazione nella posizione 6 sul composto di formula (VI), per ottenere il prodotto desiderato di formula (I)



in cui R ed X sono definiti come sopra.

2. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui detto prodotto di formula (II) è ottenuto per ossidazione di 19-nortestosterone con flusso di aria o di ossigeno puro, in un adatto solvente e in presenza di una base scelta tra i sali di metalli alcalini con acidi deboli o alcoli, ad una temperatura di reazione compresa tra 50°C e la temperatura di ebollizione del solvente.

3. Processo secondo la rivendicazione 2, in cui detto solvente è scelto nel gruppo consistente di dimetilsolfossido, solfolano, N-metilpirrolidina, dimetilformammide, e loro miscele.

4. Processo secondo la rivendicazione 2, in cui detta temperatura di reazione è superiore a 100°C.

5. Processo secondo la rivendicazione 2, in cui detta ossidazione è condotta a 120°C in dimetilformammide in presenza di potassio acetato anidro.

6. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui la reazione di protezione allo stadio a) è condotta con 2-metossipropene in presenza di POCl₃ come catalizzatore, in un solvente privo di gruppi ossidrilici, a temperatura compresa tra 0 e 40°C.

7. Processo secondo la rivendicazione 6, in cui detto solvente è scelto nel gruppo consistente di toluene, xilene, metilene cloruro, etere etilico, dimetossietano, tetraidrofurano, 2-metil tetraidrofurano, 3-metil tetraidrofurano, e loro miscele.

8. Processo secondo la rivendicazione 6, in cui detto solvente è metilene cloruro.

9. Processo secondo la rivendicazione 6, in cui la temperatura di reazione è compresa tra 20 e 40°C.
10. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui allo stadio b) di alchilazione detto solvente è un solvente scelto tra dimetossietano, toluene, etere etilico, tetraidrofurano, e loro miscele.
11. Processo secondo la rivendicazione 10, in cui detto solvente è toluene.
12. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui allo stadio b) di alchilazione detta base è scelta nel gruppo consistente di potassio t-amilato, sodio t-amilato, potassio t-butilato, sodio t-butilato, potassio metilato, sodio metilato, litiodiisopropilammina (LDA), sodio ammido, sodio idruro e potassio idrossido in dimetilsolfossido, e esametildisilazano sale di Litio o Potassio.
13. Processo secondo la rivendicazione 12, in cui detta base è potassio t-butilato.
14. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui detta alchilazione allo stadio b) è condotta a temperatura compresa tra 50°C e la temperatura di ebollizione del solvente impiegato o della miscela di solventi.
15. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui detta alchilazione allo stadio b) è condotta alla temperatura di ebollizione del solvente o della miscela di solventi.
16. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui lo stadio b) di alchilazione è condotto in presenza di potassio ioduro in quantità pari a circa il 5% in peso rispetto al composto di formula (III).
17. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui detta reazione di

decarbonilazione in posizione 6 allo stadio c) oppure allo stadio e), è condotta a temperatura compresa tra 0 e 40°C mediante reazione del prodotto di formula (IV) o di formula (VI) rispettivamente, con trietilsilano in metilene cloruro in presenza di borotrifluoruro eterato.

18. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui detto sale di S- alchilisotiuronio allo stadio d) è acido carbaimmidotioico 4,4,5,5,5-pentafluoropentil estere mesilato, in presenza di sodio idrossido e acqua.

19. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui detto stadio d) è condotto a temperatura compresa tra 55 e 75°C, in un solvente non alchilabile e miscibile con acqua in presenza di una base.

20. Processo secondo la rivendicazione 19, in cui detto solvente è acetonitrile e detta base è trietilammina.

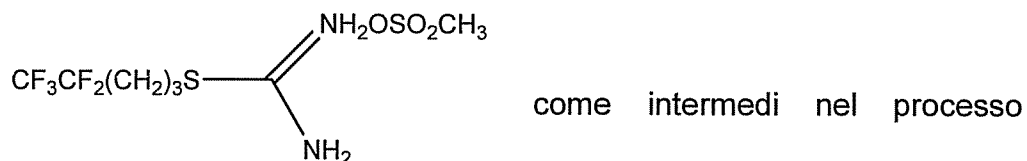
21. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui detta reazione di deprotezione dei gruppi ossidrilici nelle posizioni 3 e 17 allo stadio c) oppure allo stadio e), è condotta ad una temperatura compresa tra 5 e 40°C, mediante trattamento del prodotto di formula (IV) o di formula (VI) rispettivamente, con soluzioni acquose di un sale acido o di un acido protico, aventi pH inferiore o uguale a 4.

22. Processo secondo la rivendicazione 21, in cui detta reazione è condotta in ambiente bifasico soluzione acquosa acida / metilene cloruro.

23. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui le reazioni agli stadi a), b), c) e la reazione di decarbonilazione allo stadio e) sono condotte in atmosfera inerte di Argon o Azoto.

24. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui le reazioni agli stadi a), b), c) e la reazione di decarbonilazione allo stadio e) sono condotte in condizioni tali da minimizzare la presenza di acqua nell'ambiente di reazione.

25. Prodotti di formula generale (IV), (V) e (VI), e prodotto di formula



come definito nelle rivendicazioni 1-24.

26. Uso del prodotto di formula (I) ottenibile con il processo come definito nelle rivendicazioni 1-24, per la preparazione di uno steroide ad attività progestinica.

27. Uso secondo la rivendicazione 26, in cui detto steroide è Fulvestrant.

(BRA/as)

Milano, 23 Luglio 2007

p. INDUSTRIALE CHIMICA S.r.L.

Il Mandatario

Dr. ssa Gemma Gervasi

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.

Figura 1

