

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 957 913**

21 Número de solicitud: 202390188

51 Int. Cl.:

C07J 31/00 (2006.01)

C07J 51/00 (2006.01)

A61K 31/69 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

A61K 31/566 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

29.10.2021

30 Prioridad:

11.05.2021 IT 102021000012062

43 Fecha de publicación de la solicitud:

29.01.2024

71 Solicitantes:

INDUSTRIALE CHIMICA S.R.L. (100.0%)

Via Abbondio Sangiorgio, 12

20145 Milán IT

72 Inventor/es:

LENNA, Roberto y

FASANA, Andrea

74 Agente/Representante:

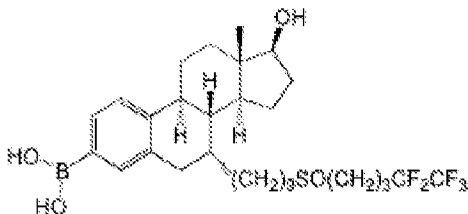
RUO, Alessandro

54 Título: **Proceso para la preparación de ácido B-[(7 α ,17 β)-17-hidroxi-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3-il]-borónico e intermedios de dicho proceso**

57 Resumen:

Proceso para la preparación de ácido B-[(7 α ,17 β -17-hidroxi-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3-il]-borónico e intermedios de dicho proceso.

La presente invención se refiere a un proceso para preparar ácido B-[(7 α ,17 β -17-hidroxi-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3-il]-borónico, también conocido como ácido Fulvestrant-3-borónico o ZB716, cuya estructura se indica a continuación:



ZB716

ES 2 957 913 A2

DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de ácido *B*-[(7 α ,17 β)-17-hidroxi-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3-il]-borónico e intermedios de dicho proceso

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al sector de procesos para la síntesis de ingredientes activos para uso farmacéutico, y en particular a un proceso para preparar ácido *B*-[(7 α ,17 β)-17-hidroxi-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3-il]-borónico, también conocido como ácido Fulvestrant-3-borónico o ZB716, a escala industrial. El compuesto se identifica mediante el número CAS 1853279-29-4.

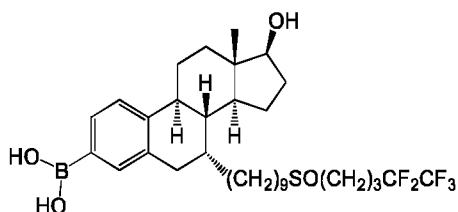
La invención también se refiere a un intermedio de dicho proceso.

ESTADO DE LA TÉCNICA

15

ZB716 es útil para el tratamiento de cáncer de mama metastásico. La estructura del compuesto se muestra a continuación:

20



ZB716

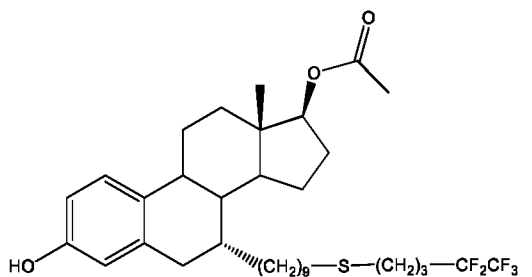
25

El compuesto se describe y reivindica en la patente europea n.º 3473630 B1 (Compuesto 29, reivindicación 1) de la Universidad Xavier de Luisiana.

30

El artículo "Fulvestrant-3 boronic acid (ZB716): an orally bioavailable selective estrogen receptor downregulator (SERD)", J. Liu *et al.*, J. Med. Chem. 2016, 59, 8134-8140, indica una descripción experimental de la preparación del compuesto en cuestión (página 8135, esquema 1); esta síntesis comienza a partir del compuesto KSM, que tiene la fórmula que se muestra abajo:

35



40

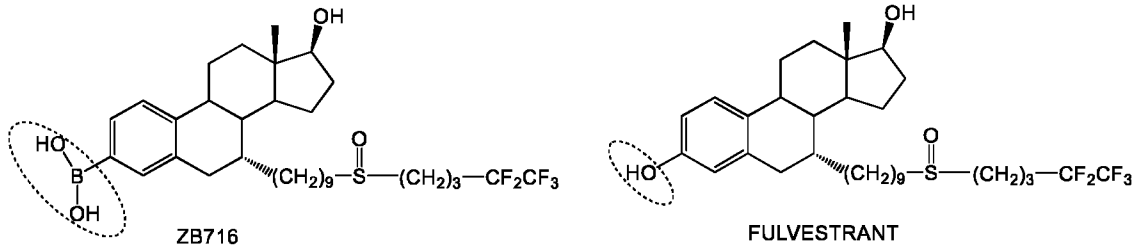
El compuesto KSM puede obtenerse, a su vez, siguiendo lo que se indica en el artículo "Fulvestrant: from the laboratory to commercial-scale manufacture", E. J. Brazier *et al.*, Org. Process Res. Dev. 2010, 14, 3, 544-552, que describe la síntesis de otro principio activo, Fulvestrant, también utilizado actualmente para el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

45

Como se puede observar a partir de la lectura de J. Med. Chem. 2016, 59, 8134-8140, el compuesto ZB716 muestra aparentes ventajas clínicas con respecto a Fulvestrant, que comparte con este una gran parte de la estructura.

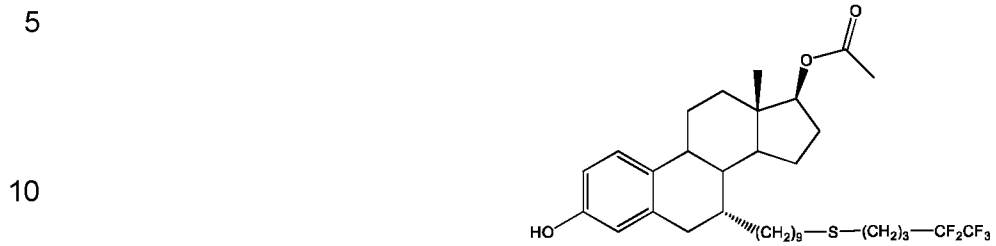
50

En la siguiente figura se destacan las diferencias estructurales entre Fulvestrant y ZB716:



El solicitante lleva produciendo Fulvestrant durante años, pero con un proceso distinto del descrito en Organic Process Research & Development 2010, 14, 544-552.

Este proceso no implica el uso del intermedio 1 por Chem. 2016, 59, 8134-8140, que tiene la siguiente fórmula estructural:

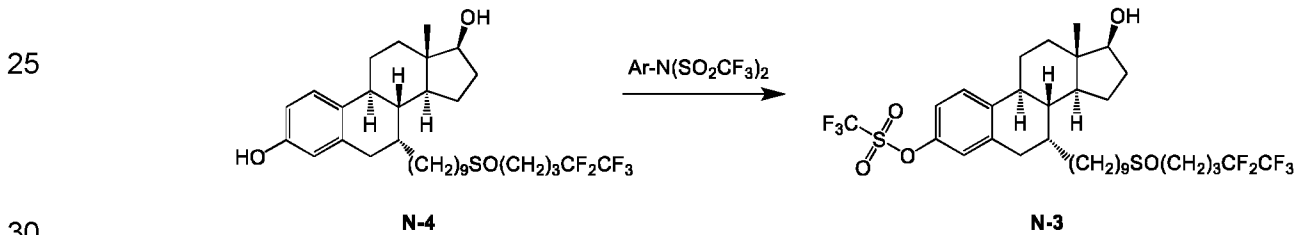


Por lo tanto, el solicitante ha desarrollado una nueva ruta sintética, aplicable industrialmente, para ZB716 que utiliza Fulvestrant como material de partida.

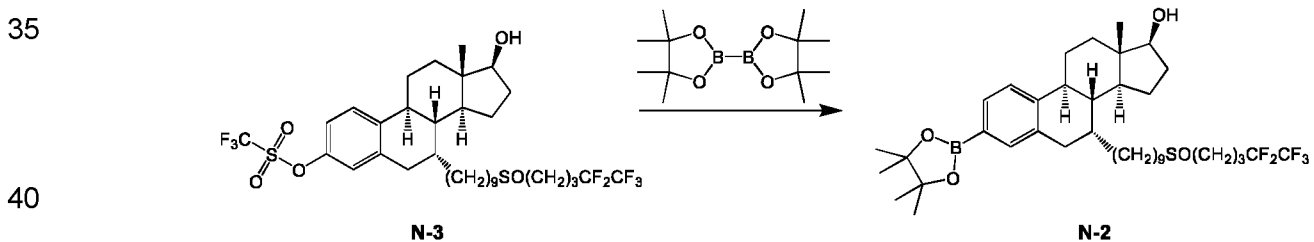
15 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

Este objeto se consigue con la presente invención, que en un primer aspecto se refiere a un proceso para la síntesis de ZB716 que comprende las siguientes etapas:

20 a) reacción de Fulvestrant, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol, intermedio N-4 del proceso, con un agente triflatante, para obtener el intermedio N-3, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ol 3-triflato:

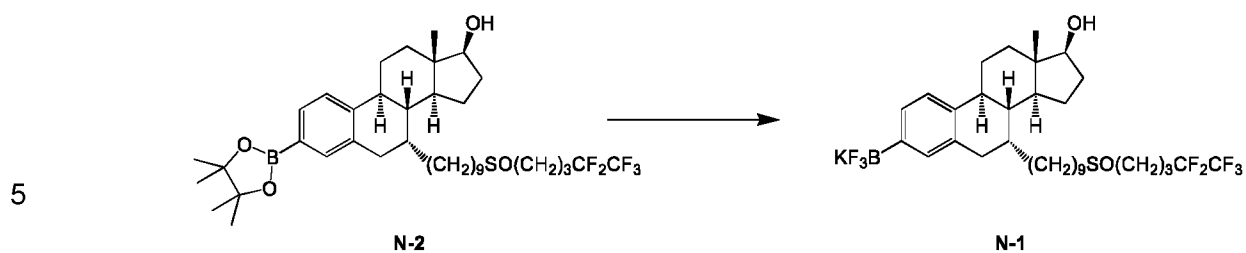


b) reacción del intermedio N-3 con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano para obtener el intermedio N-2, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ol:

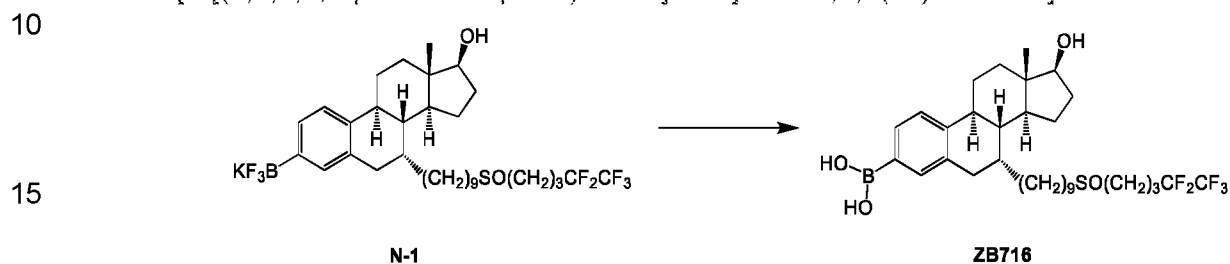


c) reacción del intermedio N-2 con KHF₂ para obtener el intermedio N-1, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ol-3-trifluoroborato de potasio:

45

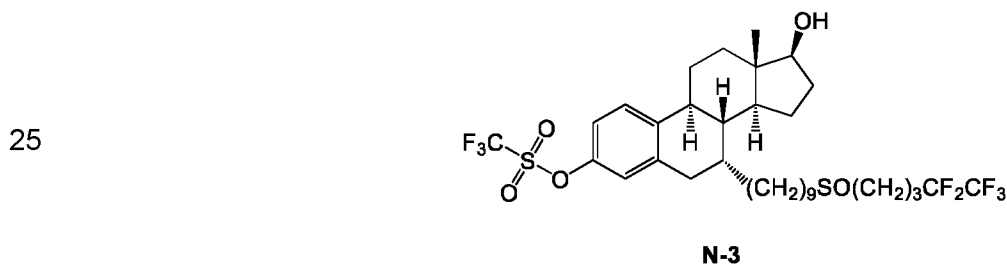


d) tratamiento del intermedio N-1 para obtener el compuesto ZB716, ácido *B*-[(7 α ,17 β)-17-hidroxi-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3-il]-borónico:



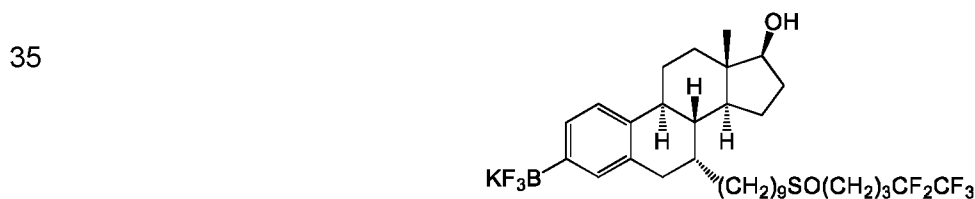
En su segundo aspecto de la misma, la invención se refiere a los compuestos:

20 (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ol 3-triflato:



30 y

(7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ol-3-trifluoroborato de potasio:



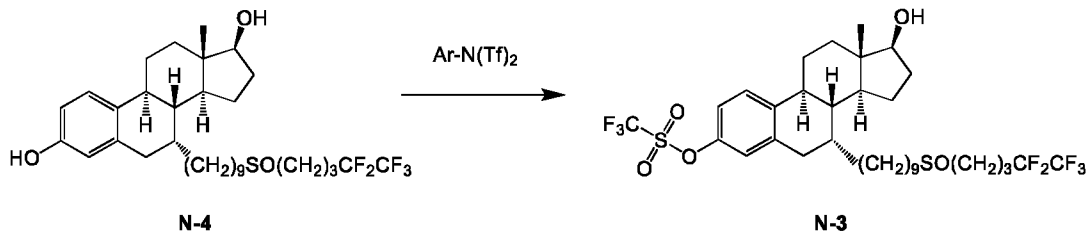
40 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

En su primer aspecto, la invención se refiere a un proceso para la síntesis de ZB716 que comprende las etapas descritas abajo.

45 En la descripción de las reacciones que forman el proceso de la invención, las proporciones entre reactivos se indican como p/p, es decir, proporciones en peso, a no ser que se especifique lo contrario.

La etapa a) consiste en la reacción de Fulvestrant, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol, intermedio N-4 del proceso, con un agente triflatante, para obtener el intermedio N-3, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17-ol 3-triflato:

5

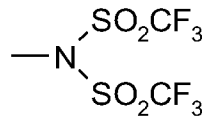


10

El Fulvestrant, de una calidad adecuada para su uso en el proceso de la presente invención, se puede obtener siguiendo el proceso descrito en el documento EP 2183267, o bien usando Fulvestrant disponible comercialmente.

15

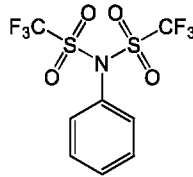
La triflación se produce exclusivamente en el grupo hidroxilo fenólico sin tener que proteger el otro grupo hidroxilo presente en la molécula usando una bis(trifluorometanosulfonimida) aromática de fórmula general Ar-N(Tf)_2 como agente triflatante, donde Ar indica el radical aromático o heteroaromático y el grupo N(Tf)_2 es el radical:



20

Para los fines de la presente invención, el agente triflatante preferido es el compuesto 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonyl]metanosulfonamida (también denominado habitualmente N,N-bis(trifluorometanosulfonyl)anilina), que presenta la fórmula que se muestra a continuación:

25



30

El agente triflatante se utiliza en una proporción (p/p) comprendida entre 0,30 y 1,20 con respecto al intermedio N-4, preferiblemente se utiliza en una proporción (p/p) de entre 0,6 y 0,9.

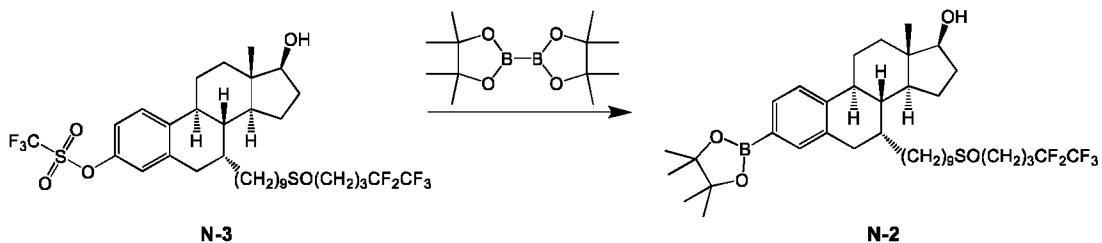
35

La reacción se lleva a cabo en diclorometano (DCM), operando a una temperatura comprendida entre -15 y 40 °C, preferiblemente entre 0 y 30 °C, durante un período de tiempo comprendido entre 4 y 12 horas, preferiblemente entre 6 y 8 horas, en presencia de una base orgánica seleccionada de entre trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-(dimetilamino)piridina, 2,6-lutidina. Preferiblemente, se utiliza trietilamina.

40

La etapa b) consiste en la reacción del intermedio N-3 con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano para obtener el intermedio N-2, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ol,

45



50

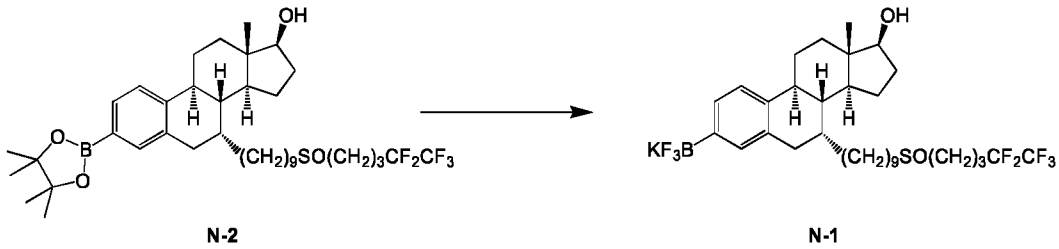
El compuesto 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano está comercialmente disponible y también se denomina con el nombre común de bis(pinacolato)diboro.

Se usa bis(pinacolato)diboro en una proporción (p/p) comprendida entre 0,20 y 0,45,

preferiblemente entre 0,25 y 0,40, con respecto al intermedio N-3.

La reacción se lleva a cabo en acetonitrilo operando a una temperatura comprendida entre 70 y 90 °C, preferiblemente entre 35 y 75 °C, durante un período de tiempo comprendido entre 1 y 6 horas, preferiblemente entre 2 y 5 horas, en presencia de un derivado orgánico de paladio(II), como acetato de paladio(II), una fosfina, tal como triciclohexilfosfina, y una base, tal como acetato de sodio o de potasio o metilato de sodio o de potasio; las bases preferidas son acetato de potasio y metilato de potasio.

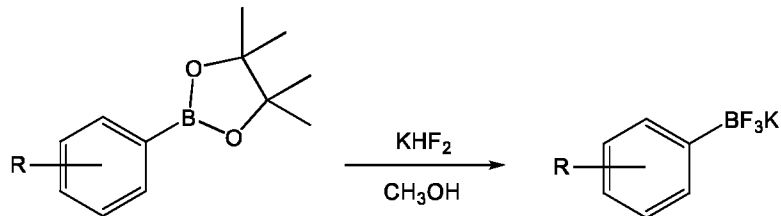
La etapa c) consiste en la reacción del intermedio N-2 con KHF_2 para obtener el intermedio N-1, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ol-3-trifluoroborato:



El compuesto difluoruro de hidrógeno de potasio, KHF_2 , está comercialmente disponible y también se conoce con el nombre común de bifluoruro de potasio.

También se conoce su uso, como se indica en Chem. Rev., 2008, 108, páginas 288-325, para la preparación de organofluoroboratos de potasio.

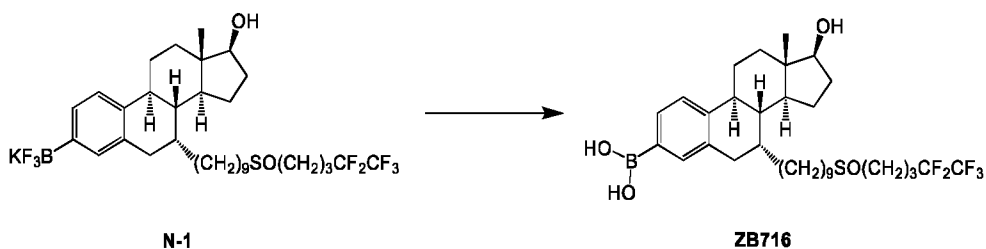
Específicamente, para la conversión de pinacolborato a trifluoroborato, véase Tetrahedron Letters 2005, vol 46, páginas 7899-7903, que ejemplifica la reacción en un fenilo opcionalmente sustituido, de acuerdo con el siguiente esquema general (la reacción se produce a temperatura ambiente):



Se usa bifluoruro de potasio, KHF_2 , en una proporción (p/p) comprendida entre 0,45 y 0,75, preferiblemente entre 0,55 y 0,70, con respecto al intermedio N-2.

La reacción se lleva a cabo en un alcohol, tal como etanol, metanol, isopropanol, *tert*-butanol o en acetona, THF o una mezcla de acetonitrilo y agua, operando a una temperatura comprendida entre 10 y 40 °C, preferiblemente entre 15 y 35 °C, durante un período de tiempo comprendido entre 30 minutos y 4 horas, preferiblemente entre 45 minutos y 2 horas.

Por último, en la etapa d) del proceso, se hace reaccionar el intermedio N-1 para obtener el compuesto ZB716, ácido B-[(7 α ,17 β)-17-hidroxi-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3-yl]-borónico:



Se pueden utilizar como reactivos hidróxidos de metales alcalinos, compuestos de silicio, carbonatos (carbonato de litio, sodio o potasio) o bicarbonatos (de sodio y potasio).

Cuando se utilizan hidróxidos, se puede usar hidróxido de litio hidratado, hidróxido de potasio e hidróxido de sodio.

5 Preferiblemente se utiliza hidróxido de litio monohidratado.

Cuando se utiliza hidróxido de litio monohidratado, el reactivo se utiliza en una proporción (p/p) comprendida entre 0,1 y 1,5, preferiblemente entre 0,15 y 1,0, con respecto al intermedio N-1.

10 La reacción se lleva a cabo usando como disolvente una mezcla de agua con un disolvente miscible con agua, tal como metanol, tetrahidrofurano (THF) o acetona.

Las condiciones de reacción preferidas son el uso de acetonitrilo acuoso, una temperatura comprendida entre 10 y 45 °C, preferiblemente entre 20 y 30 °C, y un tiempo de reacción comprendido entre 8 horas y 36 horas, preferiblemente entre 16 y 30 horas.

15 Cuando se usan compuestos de silicio, se puede utilizar cloruro de trimetilsililo, cloruro de trietilsililo, cloruro de dimetiletilsililo o cloruro de *tert*-butildimetilsililo. Preferiblemente, se utiliza cloruro de trimetilsililo.

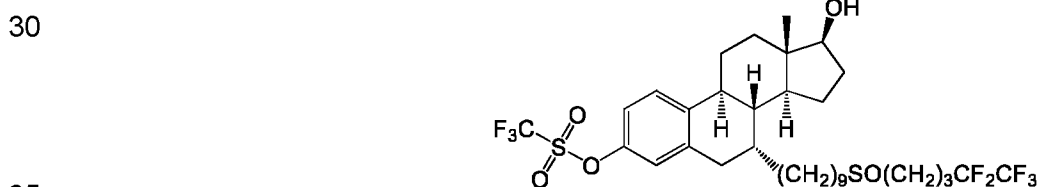
Cuando se utiliza cloruro de trimetilsililo, el reactivo se utiliza en una proporción (p/p) comprendida entre 0,3 y 0,7, preferiblemente entre 0,4 y 0,6, con respecto al intermedio N-1.

20 La reacción se lleva a cabo usando como disolvente una mezcla de agua con un disolvente miscible con agua, tal como metanol, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo o acetona.

25 Las condiciones de reacción preferidas son el uso de acetonitrilo acuoso, una temperatura comprendida entre 10 y 45 °C, preferiblemente entre 20 y 30 °C, y un tiempo de reacción comprendido entre 30 minutos y 3 horas, preferiblemente entre 45 minutos y 2 horas.

En su segundo aspecto, la invención se refiere a los compuestos:

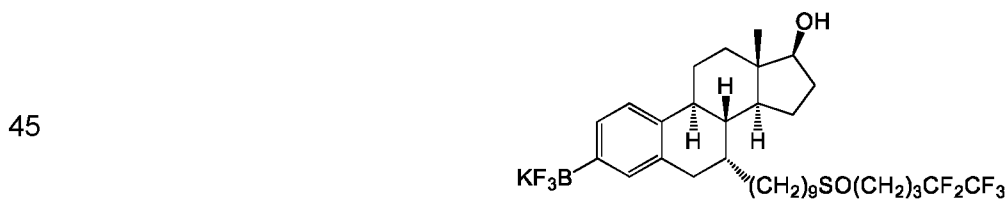
(7 α , 17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ol-3-triflato:



N-3

y

40 (7 α , 17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ol-3-trifluoroborato de potasio:



La invención se ilustrará además mediante los siguientes ejemplos.

50 INSTRUMENTOS, MÉTODOS Y CONDICIONES EXPERIMENTALES

RMN:

Espectrómetro RMN JEOL 400 YH (400 MHz); *software* JEOL Delta v5.1.1;

Espectros registrados en disolventes deuterados, tales como: Cloroformo-d, D 99,8 %, que contiene 0,1 % (v/v) de tetrametilsilano (TMS) como patrón interno; y Cloroformo-d, "100 %", D 99,96 %, que contiene un 0,03 % (v/v) de TMS, y DMSO-d₆.

MS 1:

5 Instrumento: DSQ-trace Thermofisher
 Introducción de la muestra - sonda de exposición directa (dep)
 Ionización química (CI) con metano
 10 Presión de metano: 2,2 psi
 Temperatura de la fuente: 200 °C

MS 2:

15 Instrumento: Detector Acquity UPLC QDa de Waters
 Ionización por electrospray (ESI) con ácido fórmico
 Temperatura de la fuente: 120 °C

UPLC:

20 Sistema cromatográfico: Waters Acquity UPLC; Detector: Acquity UPLC PDA y Detector λ
 Condiciones cromatográficas:

- Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm, 2,1 x 50 mm
- 25 - Caudal: 0,5 ml/min
- Detector: UV 225 nm
- Volumen de inyección: 1 μl
- Temperatura: 35 °C
- 30 - Fase móvil A: H₂O + ácido fórmico (FA) al 0,01 %
- Fase móvil B: Acetonitrilo + ácido fórmico (FA) al 0,01 %

35	TIEMPO (MIN)	FASE MÓVIL A (V/V)	FASE MÓVIL B (V/V)
	0,00	70	30
	0,00-1,00	70	30
40	1,00-5,00	10	90
	5,00-6,00	10	90
45	6,00-9,50	0	100
	9,50-9,60	70	30
50	9,60-10,50	70	30

TLC

MERCK: TLC Gel de sílice 60 F₂₅₄ Láminas de aluminio 20 x 20 cm, cód. 1.0554.0001.

Tinciones de TLC

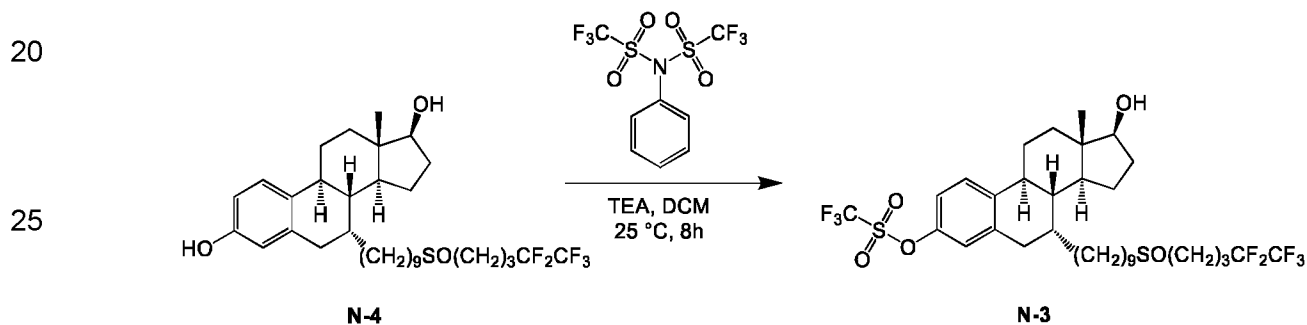
Fosfomolibdato de cerio: Se disuelven 25 g de ácido fosfomolibdico y 10 g de sulfato de cerio (IV) en 600 ml de H₂O. Se añaden 60 ml de H₂SO₄ al 98 % y se lleva a 1 l con H₂O. La placa se impregna con la solución y posteriormente se calienta hasta que se detectan los productos.

NOTAS

El agua utilizada en las descripciones experimentales se debe entender como agua pura, a no ser que se indique lo contrario.

Los disolventes orgánicos usados en las descripciones experimentales se deben entender como de calidad «técnica», a no ser que se indique lo contrario.

Los reactivos y catalizadores usados en las descripciones experimentales se deben entender como de calidad comercial, a no ser que se indique lo contrario.

EJEMPLO 1

30 Se carga un matraz con 46,8 g de Fulvestrant, 468 ml de diclorometano y 32 ml de trietilamina (TEA).

La mezcla se enfría hasta 5 °C, y se añade gota a gota en aproximadamente 15 minutos una solución de N,N-bis(trifluorometanosulfonyl)anilina (41,3 g) disuelta en 164 ml de diclorometano. La mezcla se lleva a 25 °C y se mantiene en agitación durante 8 horas.

35 Una vez que se completa la reacción (monitorización UPLC), el disolvente se retira destilando a presión reducida a 45 °C para obtener 99 g de triflato de Fulvestrant (aceite) que reacciona como tal en la reacción posterior.

40 El Fulvestrant utilizado como reactivo de partida del método, sometido a ¹H-RMN y análisis Ms, muestra los siguientes datos analíticos:

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,99 (s, 1H); 7,04 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 6,49 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 6,41 (s, 1H); 4,50 (s, 1H); 3,54-3,52 (m, 1H); 2,76-0,71 (m, 38H); 0,66 (s, 3H).

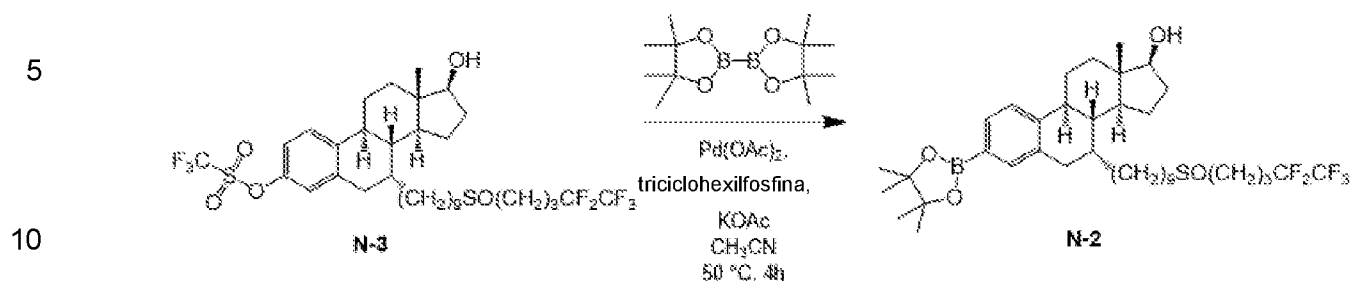
45 Las señales ¹H-RMN a 8,99 ppm y 4,50 ppm (atribuibles a los protones móviles en la posición 3 y 17) desaparecen tras la deutерación de la muestra con D₂O.

Masa (ESI): m/z = 629 [M⁺+1+22]; 607 [M⁺+1]; 589 [M⁺+1-H₂O].

El triflato de Fulvestrant obtenido, sometido a ¹H-RMN y análisis Ms, muestra los siguientes datos analíticos:

50 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): desaparición de la señal de Fulvestrant a 8,99 (s, 1H), pero no de la señal a 4,50 (s, 1H) ppm (de Fulvestrant).

Masa (ESI⁺): m/z = 761 [M⁺+1+22]; 739 [M⁺+1]; 619 [M⁺+1 - HCF₂CF₃].

EJEMPLO 2

15 Se carga un matraz con el intermedio triflato de Fulvestrant obtenido según el proceso descrito en el ejemplo anterior, y 1140 ml de acetonitrilo. La mezcla se mantiene en agitación a 25 °C durante 10 minutos. Se añaden 29,3 g de bis(pinacolato)diboro, 20,7 g de acetato de potasio, 4,6 g de triciclohexilfosfina y 2,3 g de acetato de paladio a la solución. La mezcla se calienta a 50 °C durante 4 horas.

20 Una vez que se completa la reacción (monitorización UPLC), el disolvente se retira destilando a presión reducida a 45 °C para obtener 99 g de 3-pinacolborato de Fulvestrant bruto.

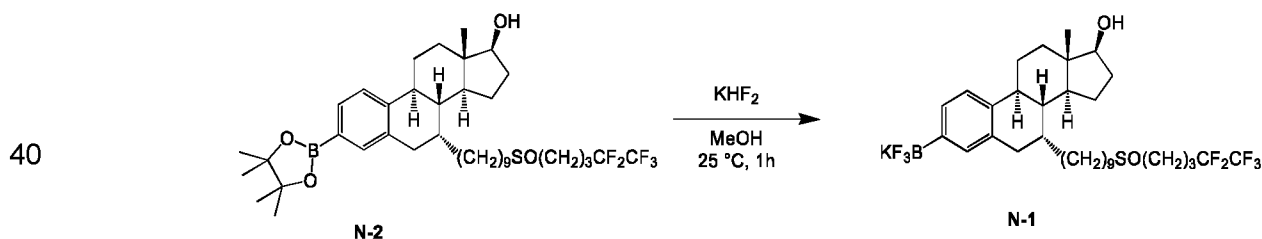
25 El producto se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno y después con una mezcla 70:30 de cloruro de metileno/acetonitrilo. El disolvente se concentra a presión reducida a 45 °C, obteniendo 40 g de 3-pinacolborato de Fulvestrant (aceite).

El intermedio 3-pinacolborato de Fulvestrant se analiza mediante ¹H-RMN y espectroscopía de masas.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,40 (d, 1H, J = 7,2 Hz); 7,36 (s, 1H); 7,28 (d, 1H, J = 7,2 Hz); 4,53 (d, 1H, J = 4,4 Hz); 3,56-3,55 (m, 1H); 2,81-0,71 (m, 50H); 0,67 (s, 3H).

30 La señal ¹H-RMN a 4,4 ppm desaparece tras la deutерación de la muestra con D₂O.

Masa (CI): m/z = 745 [M⁺+1+28]; 717 [M⁺+1]; 699 [M⁺+1-H₂O]; 591 [M⁺+1 -B(OC(CH₃)₂)₂]; 573 [M⁺+1 -B(OC(CH₃)₂)₂-H₂O].

EJEMPLO 3

45 Se carga un matraz con 3-pinacolborato de Fulvestrant (4 g) obtenidos según el proceso descrito en el ejemplo anterior y 16 ml de metanol.

Se añade una solución de bifluoruro de potasio (2,5 g) disuelta en agua (7 ml) a la mezcla y se mantiene en agitación a 25 °C durante 1 hora (la reacción se monitoriza mediante análisis UPLC).

50 Una vez que se completa la reacción, el disolvente se concentra a presión reducida a 45 °C y el residuo se recoge con 30 ml de acetona. Las sales inorgánicas presentes se filtran, y el líquido de filtración se concentra a presión reducida a 45 °C para obtener 4,5 g de 3-trifluoroborato de Fulvestrant de potasio bruto (sólido amarillo). El sólido se recoge con 90 ml de éter etílico y la suspensión se mantiene en agitación a 25 °C durante 1 hora. El sólido se filtra lavando con 45 ml

de éter etílico. El sólido se resuspende con éter etílico (90 ml), la suspensión se mantiene en agitación a 25 °C durante 1 hora y el sólido se filtra lavando con 45 ml de éter etílico. El sólido se seca a presión reducida a 45 °C obteniendo 3,5 g de sólido blanco. El intermedio 3-trifluoroborato de Fulvestrant se analiza mediante ¹H-RMN y espectroscopía de masas.

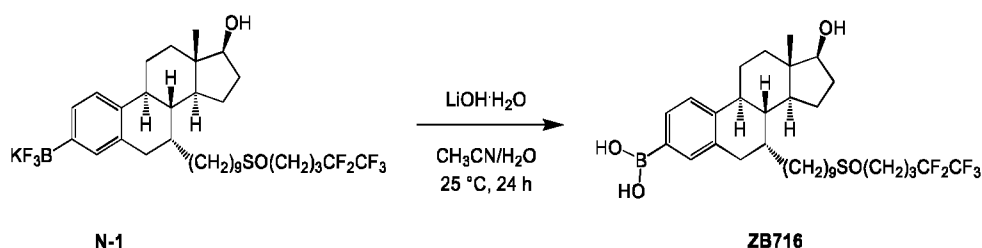
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,03 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 6,98 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 6,97 (s, 1H); 4,51 (d, 1H, J = 4,8 Hz); 3,55-3,51 (m, 1H); 2,81-0,71 (m, 38H); 0,67 (s, 3H).

La señal ¹H-RMN a 4,51 ppm desaparece tras la deutерación de la muestra con D₂O.

¹⁹F-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): -84,5 (s, CF₃); -117,1 (s, CF₂); -138,52 (s, BF₃).

Masa (ESI⁻): m/z = 657.

EJEMPLO 4



Se carga un matraz con 2,5 g de 3-trifluoroborato de Fulvestrant de potasio y 0,53 g de hidróxido de litio monohidratado. Se añaden 36 ml de acetonitrilo y 18 ml de agua.

La suspensión se mantiene en agitación a 25 °C durante 24 horas (la reacción se monitoriza mediante análisis ¹H-RMN).

Una vez que se completa la reacción, se añaden una solución saturada de cloruro de amonio (30 ml) y ácido clorhídrico 1M (6 ml). Se añade acetato de etilo (30 ml), se separan las capas, y la capa orgánica se vuelve a extraer con acetato de etilo.

La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se concentra a presión reducida a 45 °C para obtener 2,2 g de ZB716 bruto (sólido amarillo).

El producto bruto se disuelve en la cantidad más pequeña de metanol y se cristaliza con acetonitrilo.

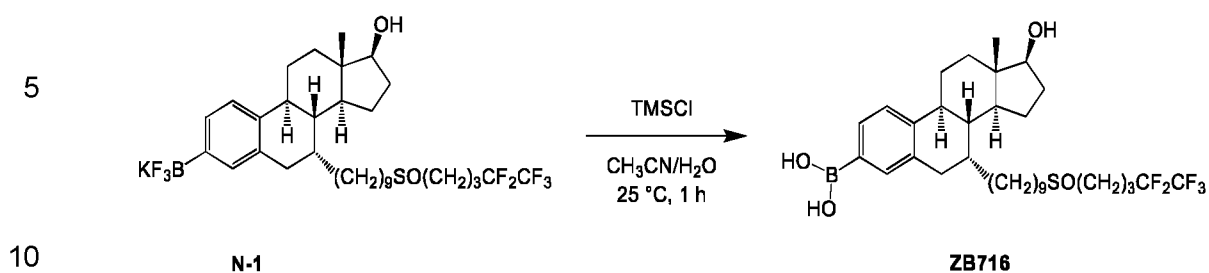
El sólido se seca a presión reducida a 45 °C obteniendo 1,1 g del compuesto deseado, ZB716, como un sólido blanco, cuyos datos analíticos de Ms, ¹H-RMN y ¹³C-RMN coinciden con los indicados en la bibliografía.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,68 (s, 2H); 7,50 (d, 1H, J = 7,6 Hz); 7,43 (s, 1H); 7,23 (d, 1H, J = 7,6 Hz); 4,36 (d, 1H, J = 4,4 Hz); 3,56-3,55 (m, 1H); 2,84-2,60 (m, 6H); 2,45-2,25 (m, 4H); 1,94-1,10 (m, 26H); 0,88 (m, 2H); 0,67 (s, 3H).

Las señales ¹H-RMN a 7,68 ppm y 4,36 ppm desaparecen tras la deutерación de la muestra con D₂O.

¹³C-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 141,8; 136,4; 134,2; 131,9; 125,3; 80,6; 51,7; 49,9; 46,7; 43,5; 42,1; 39,1; 37,4; 34,7; 33,3; 30,4; 29,8; 29,5; 29,3; 29,1; 29,0; 28,6; 28,0; 27,3; 25,6; 22,8; 22,5; 14,6; 11,8.

Masa (ESI⁺): m/z = 657 [M⁺+1+22]; 635 [M⁺+1]; 617 [M⁺+1-H₂O].

EJEMPLO 5

Se carga un matraz con 0,5 g de 3-trifluoroborato de Fulvestrant de potasio, 7,5 ml de acetonitrilo y agua (0,05 ml).

15 Se añade trimetilclorosilano (0,3 ml) y la mezcla se mantiene en agitación a 25 °C durante 1 hora (la reacción se monitoriza mediante análisis ¹H-RMN).

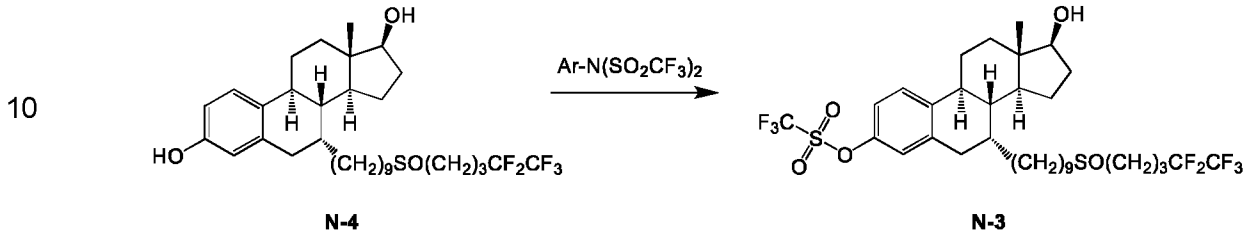
Una vez que se completa la reacción, se añade una solución saturada de bicarbonato de sodio (1,1 ml), y la solución se seca con sulfato de sodio. Se filtra y se concentra a presión reducida a 45 °C obteniendo 0,4 g de ZB716 bruto (sólido verde), cuyos datos analíticos de Ms, ¹H-RMN y ¹³C-RMN coinciden con los indicados en el ejemplo anterior.

20

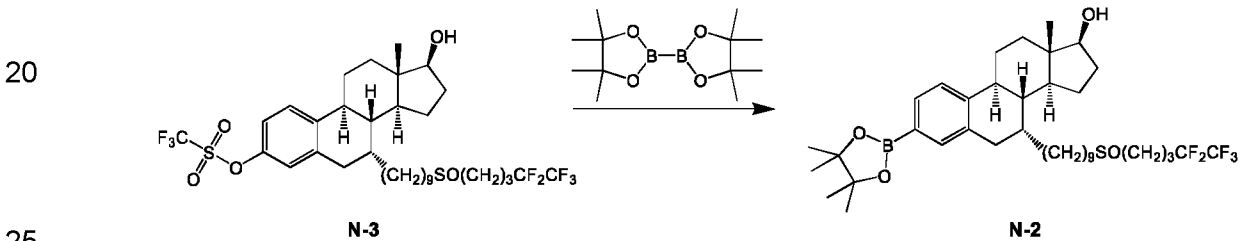
REIVINDICACIONES

1. Proceso para la síntesis de ácido *B*-[(7 α ,17 β)-17-hidroxi-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3-il]-borónico (ZB716), que comprende las siguientes etapas:

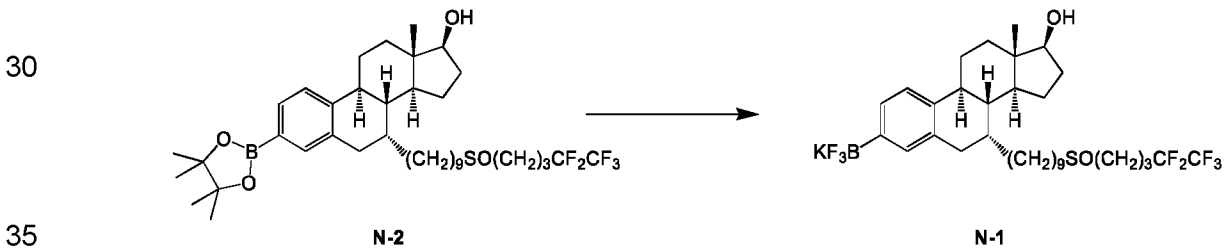
a) reacción de Fulvestrant, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol, intermedio **N-4** del proceso, con un agente triflatante, para obtener el intermedio **N-3**, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ol 3-triflato:



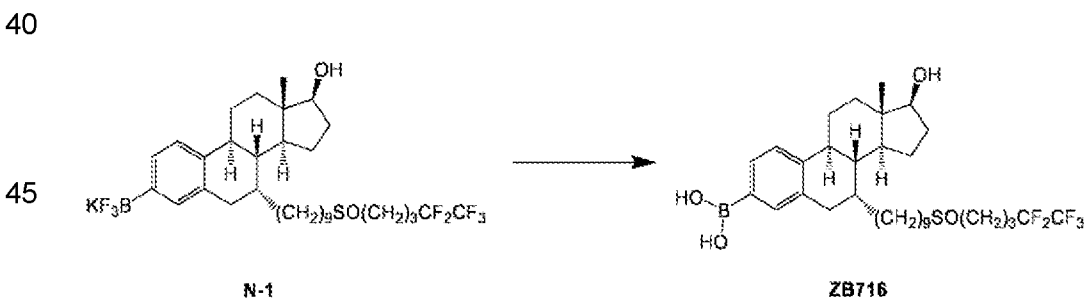
b) reacción del intermedio **N-3** con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano para obtener el intermedio **N-2**, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ol:



c) reacción del intermedio **N-2** con KHF_2 para obtener el intermedio **N-1**, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ol-3-trifluoroborato de potasio:



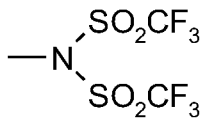
d) tratamiento del intermedio **N-1** para obtener el compuesto ZB716, ácido *B*-[(7 α ,17 β)-17-hidroxi-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3-il]-borónico:



50

2. Proceso según la reivindicación 1, donde, en la etapa a), se utiliza una bis(trifluorometanosulfonimida) aromática de fórmula general Ar-N(Tf)₂ como agente triflatante, donde Ar indica el radical aromático o heteroaromático y el grupo N(Tf)₂ es el radical:

5



3. Proceso según la reivindicación 2, donde dicho agente triflatante es 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-
10 [(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida.

4. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la etapa b) se lleva a cabo en presencia de acetato de paladio(II), triciclohexilfosfina y una base seleccionada de entre acetato de potasio y metilato de potasio.

15 5. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el compuesto utilizado en la etapa d) para la conversión del intermedio N-1 en el compuesto ZB716 se selecciona de entre un hidróxido de metal alcalino, un compuesto de silicio, un carbonato de metal alcalino, bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio.

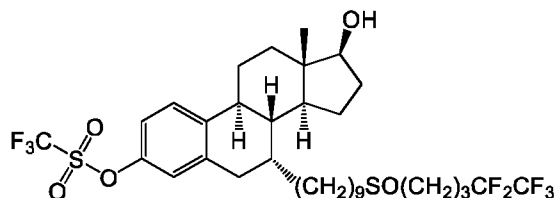
20 6. Proceso según la reivindicación 5, donde dicho hidróxido de metal alcalino se selecciona de entre hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, dicho compuesto de silicio se selecciona de entre cloruro de trimetilsililo, cloruro de trietilsililo, cloruro de dimetiletilsililo y cloruro de *tert*-butildimetilsililo, y dicho carbonato de metal alcalino se selecciona de entre carbonato de litio, carbonato de sodio y carbonato de potasio.

25 7. Proceso según la reivindicación 5, donde se usa hidróxido de litio monohidratado.

8. Proceso según la reivindicación 5, donde se usa cloruro de trimetilsililo.

9. Compuesto (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol 3-triflato:

30

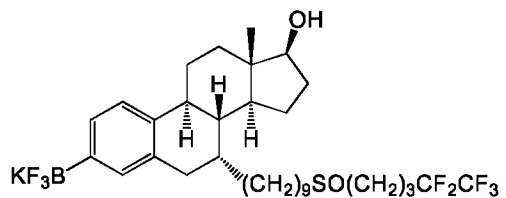


35

N-3

10. Compuesto (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ol-
40 3-trifluoroborato de potasio:

45



50