

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 976 011**

21 Número de solicitud: 202490026

51 Int. Cl.:

C07J 31/00 (2006.01)

C07J 51/00 (2006.01)

A61K 31/69 (2006.01)

A61K 31/566 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

29.10.2021

43 Fecha de publicación de la solicitud:

19.07.2024

71 Solicitantes:

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

Via Abbondio Sangiorgio, 12

20145 Milano IT

72 Inventor/es:

LENNA, Roberto y

FASANA, Andrea

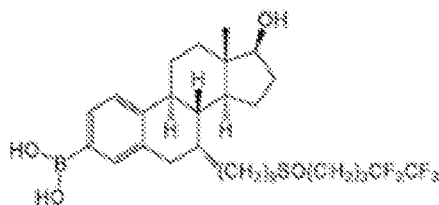
74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

54 Título: **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 E INTERMEDIOS DEL PROCESO**

57 Resumen:

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



ZB716

ES 2 976 011 A2

DESCRIPCIÓN

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 E INTERMEDIOS DEL PROCESO

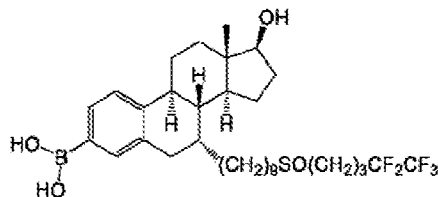
5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere al sector de procesos para la síntesis de principios 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

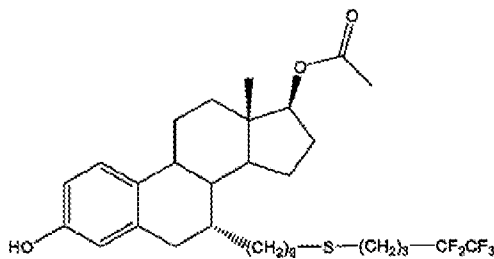
ZB716 es útil para el tratamiento de cáncer de mama metastásico. La estructura del compuesto se muestra a continuación:



ZB716

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

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 mostrada a continuación:

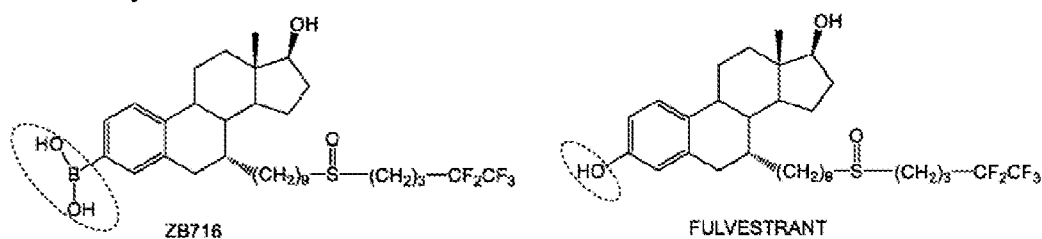


El compuesto KSM puede obtenerse, a su vez, siguiendo lo que se indica en el artículo "Fulvestrant: from the laboratory to commercial-scale manufacture",

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.

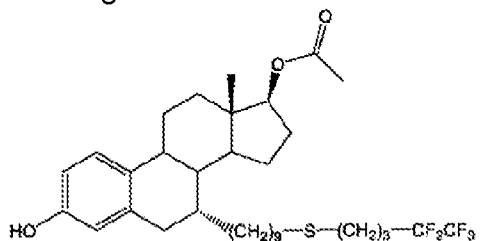
Como se puede observar a partir de la lectura de J. Med. Chem. 2016, 59, 8134-8140, el compuesto ZB716 muestra aparentes ventajas clínicas con respecto a Fulvestrant, que comparte con este una gran parte de la estructura.

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 el artículo de E. J. Brazier *et al.* anteriormente citado, descrito en la patente EP 2183267 B1.

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

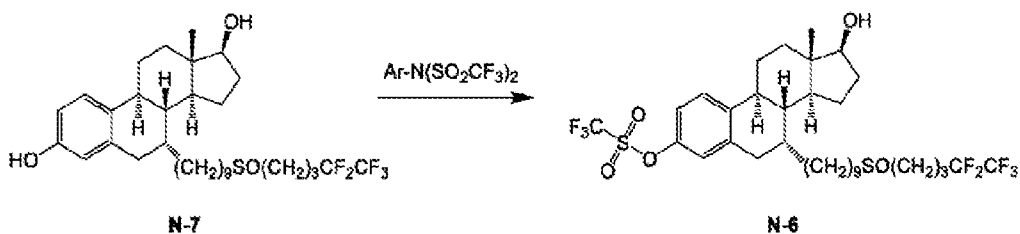


Por lo tanto, el solicitante ha desarrollado una nueva ruta sintética, aplicable industrialmente, para ZB716 que utiliza Fulvestrant como material de partida.

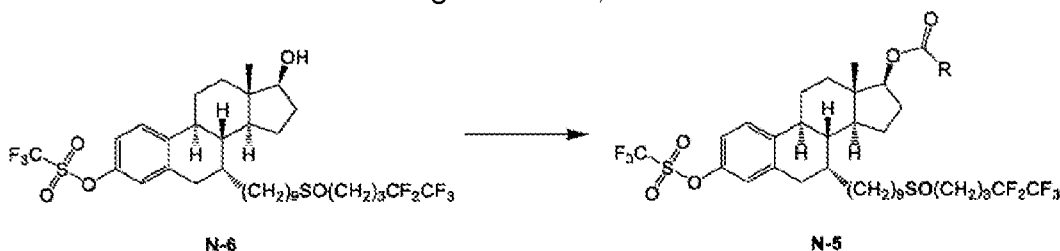
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

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:

- 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-7** del proceso, con un agente triflatante, para obtener el intermedio **N-6**, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ol 3-triflato:

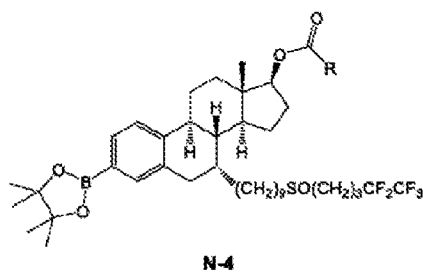


b) reacción del intermedio **N-6** con un reactivo acilante para obtener un intermedio de fórmula general **N-5**,



5 en donde R es un radical alquilo C1-C7 lineal o ramificado, un radical aromático o un radical heterocíclico;

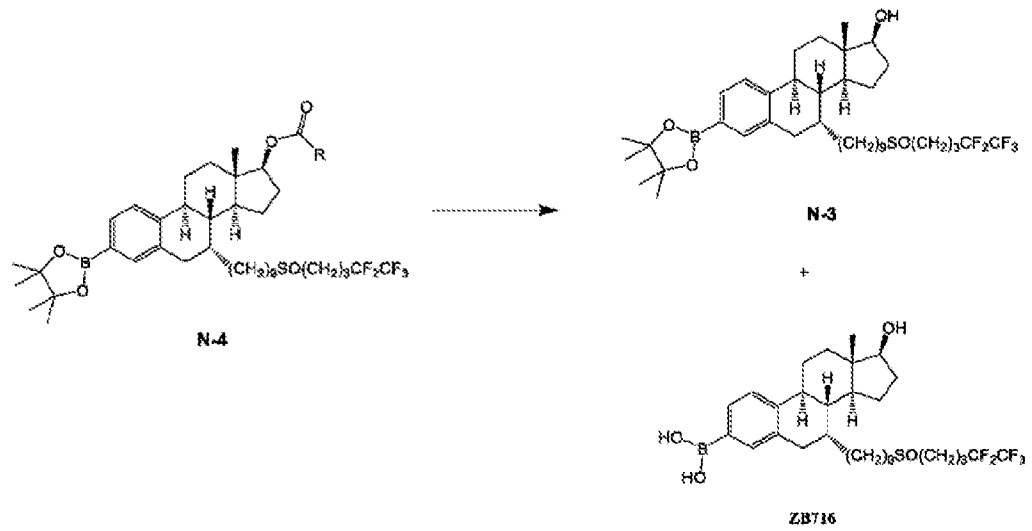
c) reacción del intermedio **N-5** con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano para obtener el intermedio de fórmula general **N-4**,



10

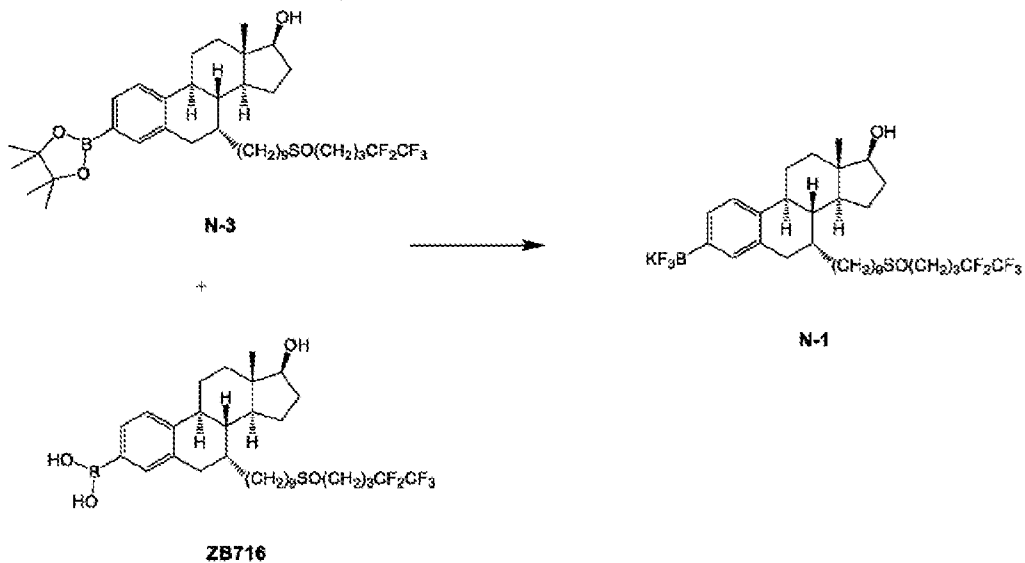
d) reacción del intermedio **N-4** con una base inorgánica para obtener la mezcla hecha del intermedio **N-3**, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ol, y el compuesto ZB716, ácido *B*-[(7 α ,17 β)-17-hidroxi-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3-il]-borónico:

15

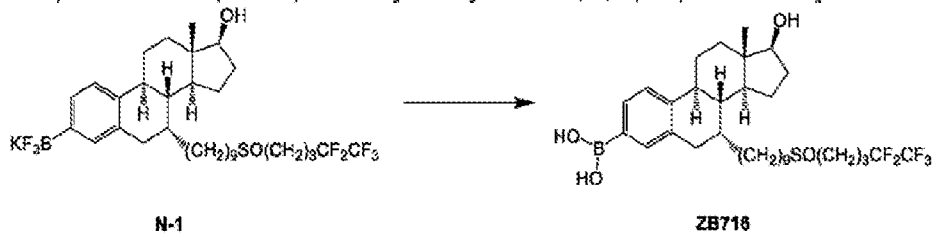


e) reacción de la mezcla hecha del **N-3** y el compuesto ZB716 con KHF_2 para obtener el intermedio **N-1**, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ol-3-trifluoroborato de potasio:

5

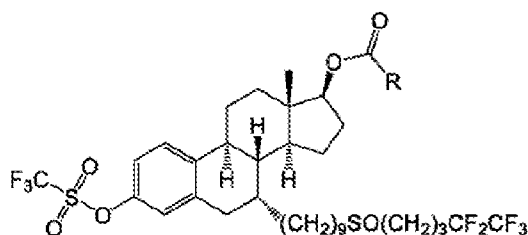


f) tratamiento del intermedio **N-1** con base inorgánica para obtener el compuesto ZB716, ácido B-[(7 α ,17 β)-17-hidroxi-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3-il]-borónico:



10

En su segundo aspecto, la invención se refiere además a los compuestos de fórmula general **N-5**, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-aciloxi 3-triflatos, que tiene la estructura mostrada a continuación:

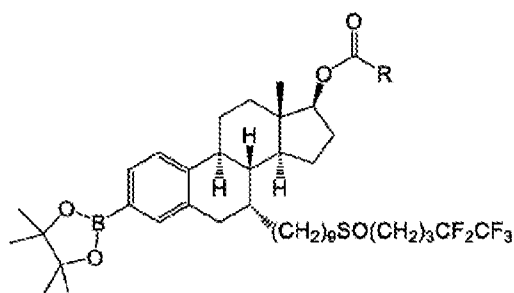


5

N-5

en donde R puede ser un radical alquilo C1-C7 lineal o ramificado, un radical aromático o un radical heterocíclico; y a los compuestos de fórmula general **N-4**, (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-aciloxi, que tiene la estructura

10

**N-4**

en donde R puede ser un radical alquilo C1-C7 lineal o ramificado, un radical aromático o un radical heterocíclico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

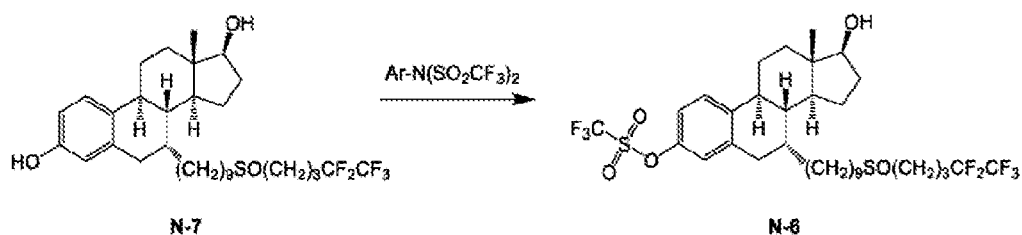
15

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

En la siguiente descripción, las proporciones entre reactivos se indican como p/p, es decir, proporciones en peso, salvo que se especifique lo contrario.

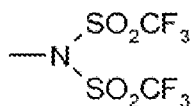
20

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-7** del proceso, con un agente triflatante, para obtener el intermedio **N-6**, (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:



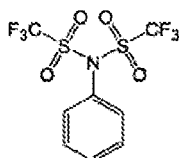
El Fulvestrant, de una calidad adecuada para su uso en el proceso de la presente invención, se puede obtener o bien siguiendo el proceso descrito en el documento EP 2183267 B1, o bien usando Fulvestrant disponible en el mercado.

- 5 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, en donde Ar indica el radical aromático o heteroaromático y el grupo N(Tf)_2 es el radical:



10

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 tiene la fórmula mostrada a continuación:

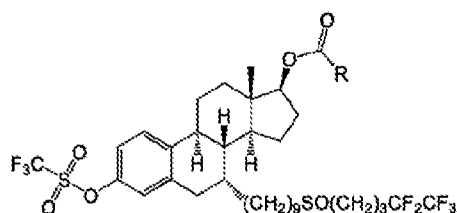


15

El agente triflatante se utiliza en una proporción (p/p) comprendida entre 0,30 y 1,20, preferiblemente entre 0,6 y 0,9, con respecto al intermedio **N-7**.

- 20 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 entre trietilamina, diisopropilamina, piridina, 4-(dimetilamino)piridina, 2,6-lutidina. Preferiblemente, se utiliza trietilamina.

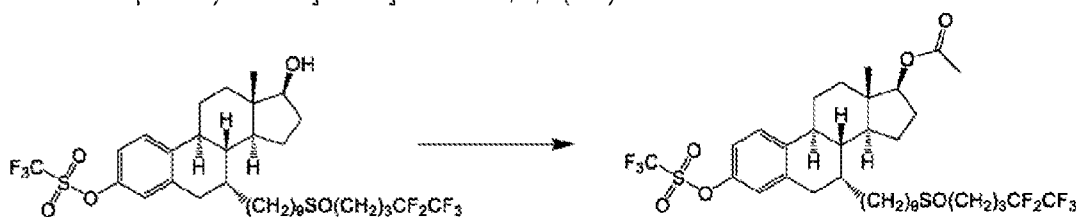
- 25 La etapa b) consiste en la reacción del intermedio **N-6** con un agente acilante para obtener el intermedio **N-5**, que tiene la fórmula general mostrada a continuación:



N-5

en donde R es un radical alquilo C1-C7 lineal o ramificado, un radical aromático o un radical heterocíclico. El agente acilante puede seleccionarse entre aquellos que permitan la conversión del grupo hidroxilo en la posición 17 del intermedio N-6 dentro de un grupo éster de fórmula general -O-CO-R, en donde R tiene el significado anteriormente indicado.

Preferiblemente el agente acilante es un agente acilante (R = -CH₃); en este caso, en la etapa b), se obtiene el intermedio N-5' (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentatluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-acetato 3-triflato:



N-6

N-5'

10

Dicha conversión se puede obtener con procedimientos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, siguiendo las instrucciones proporcionadas en el libro "Esterification: Methods, Reactions, and Applications" editado por J. Otera y J. Nishikido, segunda edición, 2010 (Wiley - VCH).

El reactivo acilante preferiblemente se selecciona entre ácido acético, cloruro de acetilo, bromuro de acetilo; más preferiblemente se usa anhídrido.

La reacción ocurre en presencia de un catalizador tal como 4-DMAP (4-dimetilamino piridina) y DCC (diclohexilcarbodiimida); 4-DMAP preferiblemente se usa en presencia de N,N-diisopropilamina, N,N-diisopropiletilamina, trietilamina o, preferiblemente, piridina.

Si se usa piridina, esta también actúa como disolvente para la reacción.

La temperatura de reacción está comprendida entre 5 y 40 °C, preferiblemente entre 20 y 30 °C.

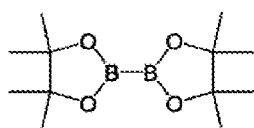
El tiempo de reacción está comprendido entre 30 minutos y 6 horas, preferiblemente entre 1 y 3 horas.

La proporción molar entre el intermedio N-6 y el agente acilante está

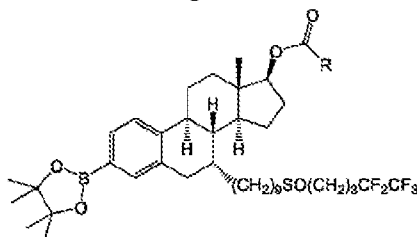
comprendida entre 1 y 3,5, preferiblemente entre 2 y 3.

En el caso preferido en el que se usa anhídrido acético, la proporción p/p entre el intermedio **N-6** y el agente acilante está comprendida entre 0,20 y 0,50, preferiblemente entre 0,25 y 0,40.

- 5 La etapa c) consiste en la reacción del intermedio **N-5** con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, compuesto que tiene la fórmula indicada a continuación:



para obtener el intermedio de fórmula general **N-4**,

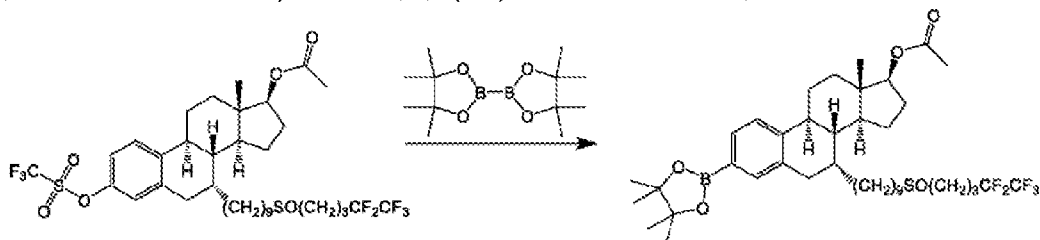


N-4

10

en donde R tiene el significado anteriormente indicado.

En el caso preferido de la invención, R = -CH₃, se obtiene el compuesto (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-acetato, **N-4'**:



N-5'

N-4'

15

El compuesto 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano también denominado con el nombre común de bis(pinacolato)diboro, está normalmente disponible en el mercado.

- 20 Se usa bis(pinacolato)diboro en una relación molar comprendida entre 1 y 3, preferiblemente entre 1 y 2, con respecto al intermedio **N-5**.

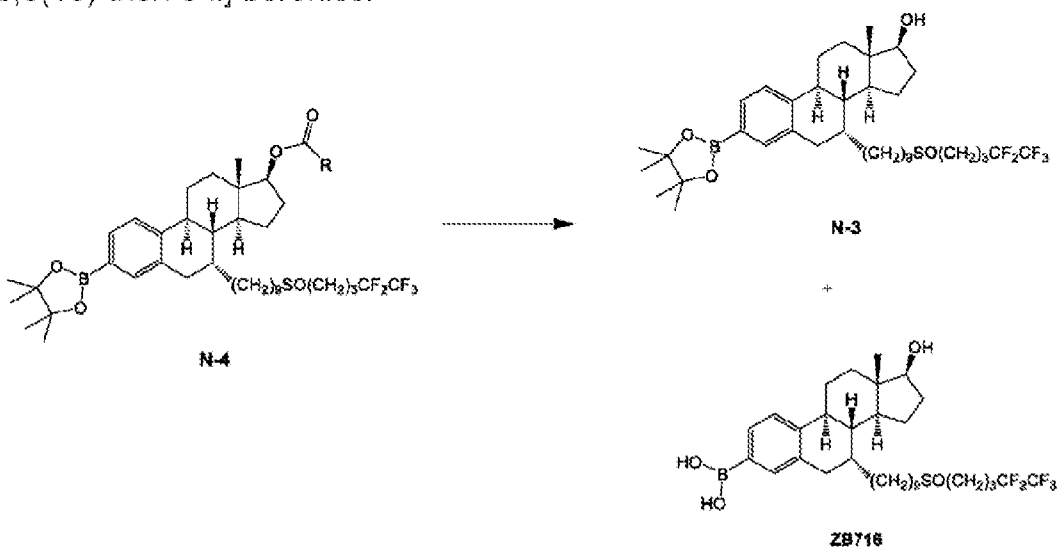
En el caso preferido, R = -CH₃, bis(pinacolato)diboro se usa en una proporción (p/p) comprendida entre 0,35 y 0,65, preferiblemente entre 0,40 y 0,55, con respecto al intermedio **N-5'**.

La reacción se lleva a cabo en acetonitrilo operando en las siguientes

condiciones:

- una temperatura comprendida entre 40 y 90 °C, preferiblemente entre 35 y 75 °C;
 - un período de tiempo comprendido entre 0,5 y 6 horas, preferiblemente entre 1 y 3 horas;
 - en presencia de un compuesto de paladio(II), tal como acetato de paladio(II), cloruro de paladio(II), o compuestos organometálicos que comprenden paladio(II), tal como diclorobis[ciclohexildi(1-piperidinil)fosfina]paladio(II) o diclorobis[tri(1-piperidinil)fosfina]paladio(II);
 - en presencia de una fosfina, tal como triciclohexilfosfina, difenil(*p*-tolil)fosfina, tris(4-fluorofenil)fosfina, tris(trimetilsilil)fosfina, tris(1-pirrolidinil)fosfina, diciclohexil(etil)fosfina o *tert*-butilcloro(metil)fosfina;
 - y en presencia de una base tal como acetato de potasio o sodio, o metilato de potasio o sodio.
- Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo usando metilato de potasio, acetato de paladio(II) y triciclohexilfosfina.

La etapa d) consiste en la reacción del intermedio **N-4** con una base inorgánica para obtener la mezcla hecha del intermedio **N-3**, ácido (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, y 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:

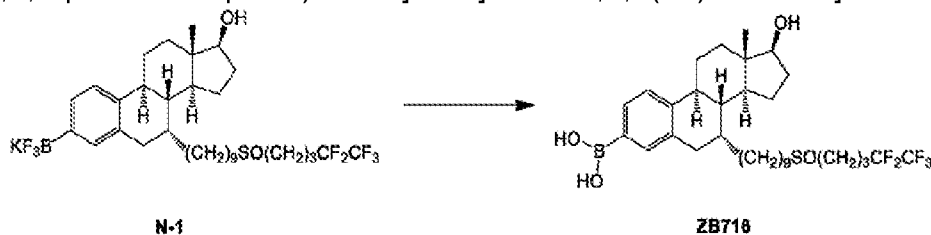


entre 0,45 y 0,75, preferiblemente entre 0,55 y 0,70, con respecto a la mezcla del compuesto ZB716 y el intermedio **N-3**.

La reacción se lleva a cabo en un disolvente seleccionado entre etanol, metanol, isopropanol, *terc*-butanol, acetona, tetrahidrofurano (THF) y acetonitrilo
5 y mezclas de los mismos, anhidros o en una mezcla con agua.

Las condiciones de operación preferidas son acetona acuosa 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.

10 Por último, en la etapa f) 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-il]-borónico:



Se pueden utilizar como reactivos hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos (carbonato de litio, sodio o potasio) o bicarbonatos (de sodio y potasio).
15

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

Preferiblemente se utiliza hidróxido de litio monohidratado.

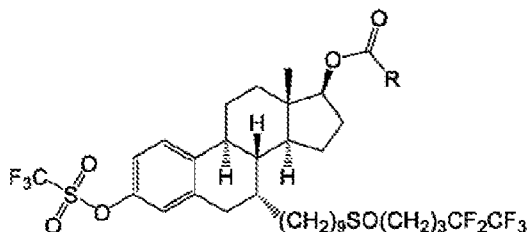
20 Cuando se utiliza hidróxido de litio monohidratado, el reactivo se utiliza en una proporción (p/p) comprendida entre 0,1 y 1,5, preferiblemente entre 0,15 y 1,0, con respecto al intermedio **N-1**.

La reacción se lleva a cabo usando una mezcla de agua con un disolvente orgánico, tal como metanol, etanol, isopropanol, THF, acetonitrilo, acetona, acetato de isopropilo o acetato de etilo (AcOEt), como disolvente.
25

Las condiciones de reacción preferidas son el uso de AcOEt acuoso, una temperatura comprendida entre 10 y 45 °C, preferiblemente entre 20 y 30 °C, y un tiempo de reacción comprendido entre 4 y 12 horas, preferiblemente entre 5 y 8 horas.

30 En su segundo aspecto, la invención se refiere a los compuestos que tienen las siguientes fórmulas generales:

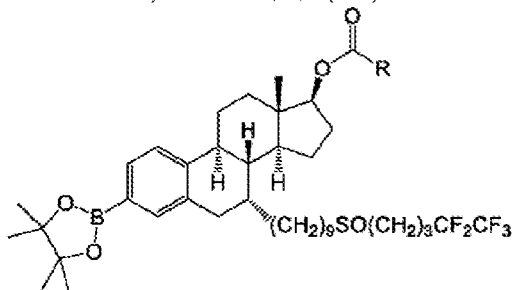
- (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-aciloxi 3-triflato:



N-5

en donde R puede ser un radical alquilo C1-C7 lineal o ramificado, un radical
5 aromático o un radical heterocíclico; y

- (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-aciloxi:



N-4

en donde R puede ser un radical alquilo C1-C7 lineal o ramificado, un radical
10 aromático o un radical heterocíclico.

La invención se ilustrará además mediante los siguientes ejemplos.

INSTRUMENTOS, MÉTODOS Y CONDICIONES EXPERIMENTALES

RMN:

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

Espectros registrados en disolventes deuterados, tales como: Cloroformo-d, D 99,8 %, que contiene un 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:

Instrumento: DSQ-trace Thermofisher

Introducción de la muestra - sonda de exposición directa (dep)

Ionización química (CI) con metano

Presión de metano: 2,2 psi

Temperatura de la fuente: 200 °C

MS 2:

Instrumento: Detector Acquity UPLC QDa de Waters

Ionización por electrospray (ESI) con ácido fórmico

5 Temperatura de la fuente: 120 °C

UPLC:

Sistema cromatográfico: Waters Acquity UPLC; Detector: Acquity UPLC PDA y Detector λ

Condiciones cromatográficas:

- 10 - Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1 x 50 mm
 - Caudal: 0,5 ml/min
 - Detector: UV 225 nm
 - Volumen de inyección: 1 μ l
 - Temperatura: 35 °C

- 15 - Fase móvil A: H₂O + ácido fórmico (FA) al 0,01 %
 - Fase móvil B: Acetonitrilo + ácido fórmico (FA) al 0,01 %

TIEMPO (min)	FASE MÓVIL A (v/v)	FASE MÓVIL B (v/v)
0,00	70	30
0,00-1,00	70	30
1,00-5,00	10	90
5,00-6,00	10	90
6,00-9,50	0	100
9,50-9,60	70	30
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.

20 **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.

25 **NOTAS**

El agua utilizada en las descripciones experimentales se debe entender

El intermedio obtenido **N-6**, sometido a $^1\text{H-RMN}$ y análisis Ms, muestra los siguientes datos analíticos:

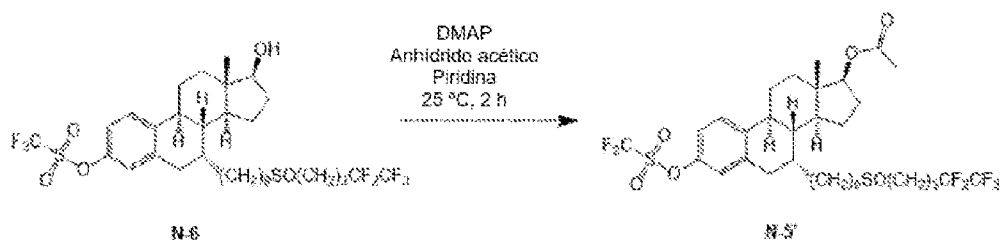
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 7,42 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 7,15-7,12 (m, 2H); 4,50 (d, 1H, J = 4,4 Hz); 3,53-3,48 (m, 1H);
5 2,82-0,80 (m, 38H); 0,63 (s, 3H).

La señal de $^1\text{H-RMN}$ a 4,50 ppm (atribuible al protón móvil en la posición 3) desaparece después de la deutерación de la muestra con D_2O .

Masa (ESI $^+$): m/z = 761 [M^++1+22]; 739 [M^++1]; 619 [$\text{M}^++1-\text{HCF}_2\text{CF}_3$].

EJEMPLO 2

10 Este ejemplo es representativo de la etapa b) del proceso de la invención.



Se carga un matraz con 1 g del intermedio **N-6**, obtenido según el procedimiento descrito en el ejemplo anterior, y 14 ml de piridina.

Se añaden 10 mg de 4-dimetilaminopiridina y, a continuación, se añaden
15 gota a gota 0,3 ml de anhídrido acético mientras se mantiene la temperatura por debajo de los $30\text{ }^\circ\text{C}$.

La mezcla se mantiene en agitación a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas.

La reacción se monitoriza mediante el análisis TLC, en las siguientes condiciones: placa de TLC: gel de sílice alúmina; sustrato de partida (intermedio
20 **N-6**) disuelto en diclorometano; mezcla de reacción apagada en HCl 1 M y extraída con acetato de etilo, la capa orgánica se siembra; eluyente: EtOAc/heptano, 7:3; tinción: fosfomolibdato de cerio.

La mezcla de reacción se vierte en 12 ml de ácido clorhídrico 1 M enfriado previamente hasta $5\text{ }^\circ\text{C}$.

25 Las capas se separan, y la capa orgánica se lava dos veces con ácido clorhídrico 1 M (2x10 ml) y, a continuación, con agua (2x10 ml).

Se concentra a presión reducida a $45\text{ }^\circ\text{C}$ obteniendo 1,2 g de intermedio **N-5'** (aceite).

El intermedio **N-5'** obtenido, sometido a $^1\text{H-RMN}$ y análisis Ms, muestra
30 los siguientes datos analíticos:

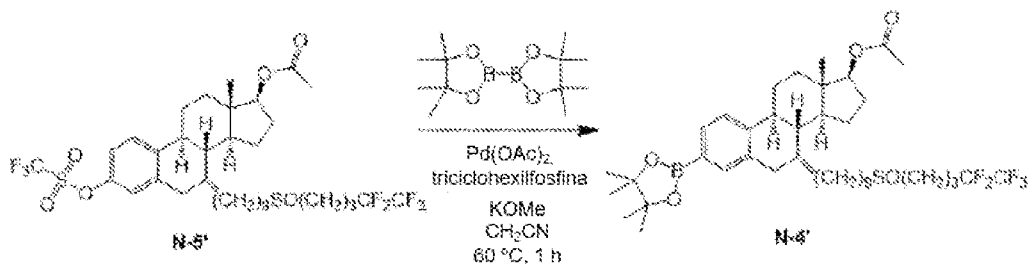
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 7,40 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 7,13-7,10 (m,

2H); 4,59 (t, 1H, J = 8,4 Hz); 2,83-0,82 (m, 38H); 1,95 (s, 3H); 0,73 (s, 3H).

Masa (ESI⁺): m/z = 781 [M⁺+1].

EJEMPLO 3

Este ejemplo es representativo de la etapa c) del proceso de la invención.



5

Se carga un matraz con el intermedio **N-5'** (1,2 g), obtenido según el proceso descrito en el ejemplo anterior y 24 ml de acetonitrilo. La mezcla se mantiene en agitación a 25 °C durante 10 minutos. A la solución se añaden 0,6 g de bis(pinacolato)diboro, 0,4 g de metilato de potasio, 0,1 g de trichlorohexilfosfina y 45 mg de acetato de paladio. Se calienta hasta 60 °C durante 1 hora.

10

Una vez que se completa la reacción, (monitorización por UPLC), se filtra la mezcla de reacción, y el líquido de filtración se concentra a presión reducida a 45 °C para obtener 1 g del intermedio **N-4'** bruto.

15

El producto se purifica mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de isopropilo 40:60. El disolvente se concentra a presión reducida a 45 °C obteniendo 900 mg del intermedio **N-4'** (aceite).

El intermedio **N-4'** se analiza por ¹H-RMN y espectroscopía de masas.

20

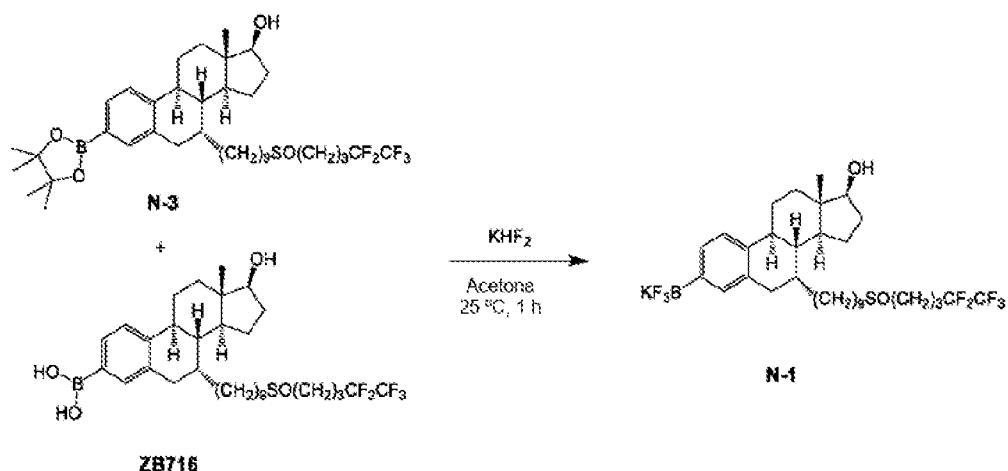
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,35 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,31 (s, 1H); 7,28 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 4,59 (t, 1H, J = 8,2 Hz); 2,83-0,77 (m, 50H); 1,96 (s, 3H); 0,73 (s, 3H).

Masa (ESI⁺): m/z = 759 [M⁺+1].

EJEMPLO 4

25

Este ejemplo es representativo de la etapa d) del proceso de la invención.



Se carga un matraz con la mezcla del intermedio **N-3** y el compuesto ZB716 (700 mg) obtenido según el procedimiento descrito en el ejemplo anterior, y 2,8 ml de acetona.

- 5 A la mezcla se añade una solución de bifluoruro de potasio (430 mg) disuelto en agua (1,2 ml) y se mantiene en agitación a 25 °C durante 1 hora (la reacción se monitoriza por el análisis UPLC).

Una vez que se ha completado la reacción, se elimina el disolvente a presión reducida a 45 °C y el residuo se extrae con acetato de etilo (10 ml).

- 10 Las sales inorgánicas presentes se filtran, y el líquido de filtración se concentra a presión reducida a 45 °C obteniendo 400 mg de 3-trifluoroborato de Fulvestrant de potasio bruto (aceite amarillo). El residuo se recoge con 2 ml de diclorometano y se añade gota a gota a una solución de éter etílico enfriada hasta 0 °C. La suspensión se mantiene en agitación a 25 °C durante 1 hora. El sólido se filtra lavando con éter etílico frío. El sólido se resuspende con éter etílico (4 ml), la suspensión se mantiene en agitación a 25 °C durante 1 hora y el sólido se filtra lavando con éter etílico. El sólido se seca a presión reducida a 45 °C obteniendo 400 mg de sólido blanco.

- 20 El intermedio **N-1** 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).

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

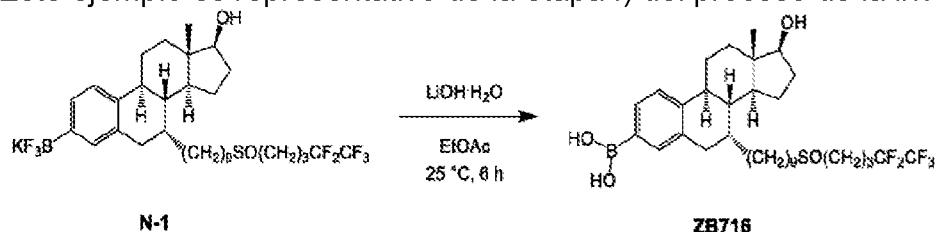
¹⁹F-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): -84,5 (s, CF₃); -117,1 (s, CF₂); -138,52 (s,

BF₃).

Masa (ESI⁻): m/z = 657.

EJEMPLO 6

Este ejemplo es representativo de la etapa f) del proceso de la invención.



5

Se carga un matraz con 300 mg del intermedio **N-1** y 4,2 ml de acetato de etilo.

A la mezcla se añade una solución de hidróxido de litio monohidratado (63 mg) en agua (2,1 ml) y se mantiene en agitación a 25 °C durante 6 horas (la reacción se monitoriza mediante análisis ¹H-RMN y ¹⁹F-RMN).

Una vez que se completa la reacción, se añade una solución saturada de cloruro de amonio (3 ml), se separan las capas, y la capa acuosa 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 obteniendo 250 mg de ZB716 bruto (sólido amarillo).

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

El sólido se seca a presión reducida a 45 °C obteniendo 200 mg 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 de ¹H-RMN a 7,68 ppm y 4,36 ppm desaparecen tras la deutерación de la muestra con D₂O.

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

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.

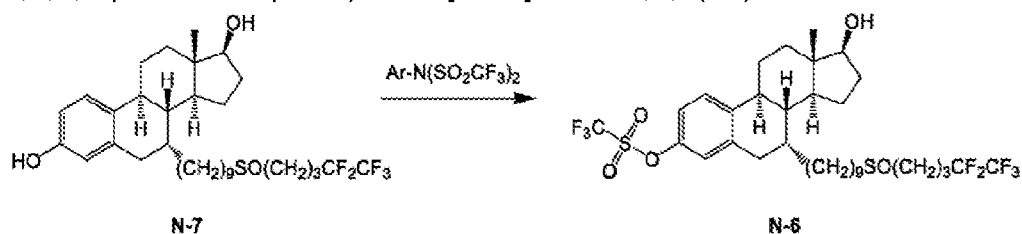
Masa (ESI⁺): m/z = 657 [M⁺+1+22]; 635 [M⁺+1]; 617 [M⁺+1-H₂O].

30

REIVINDICACIONES

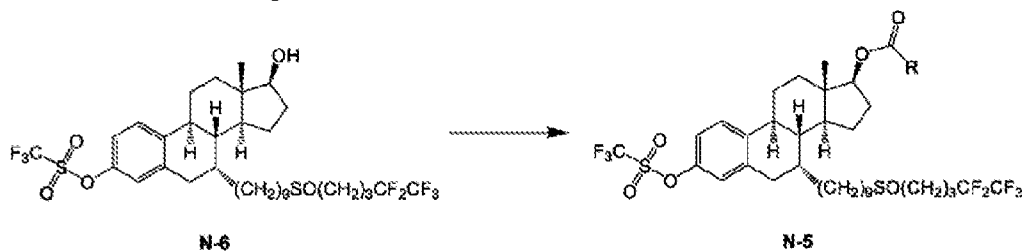
1. Proceso para la síntesis de ácido *B*-[(7 α ,17 β)-17-hidroxi-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-3-il]-borónico (compuesto ZB716), que comprende las siguientes etapas:

5 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-7** del proceso, con un agente triflatante, para obtener el intermedio **N-6**, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ol 3-triflato:



10

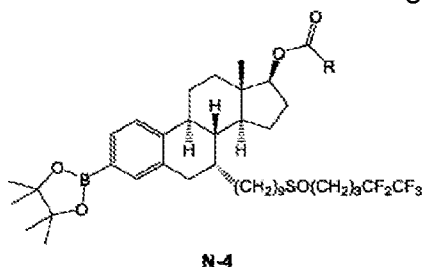
b) reacción del intermedio **N-6** con un reactivo acilante para obtener un intermedio de fórmula general **N-5**,



15

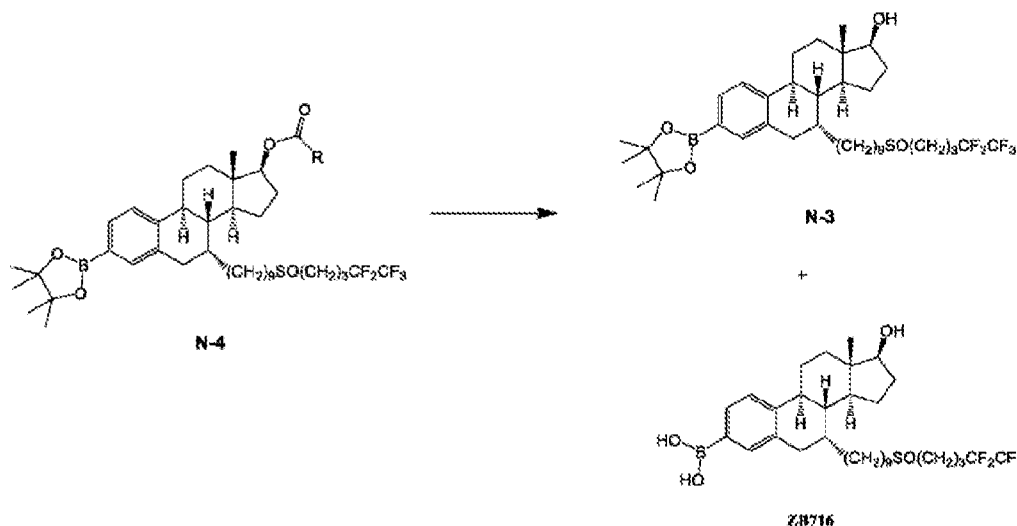
en donde R se selecciona entre un radical alquilo C1-C7 lineal o ramificado, un radical aromático y un radical heterocíclico;

c) reacción del intermedio **N-5** con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano para obtener el intermedio de fórmula general **N-4**,

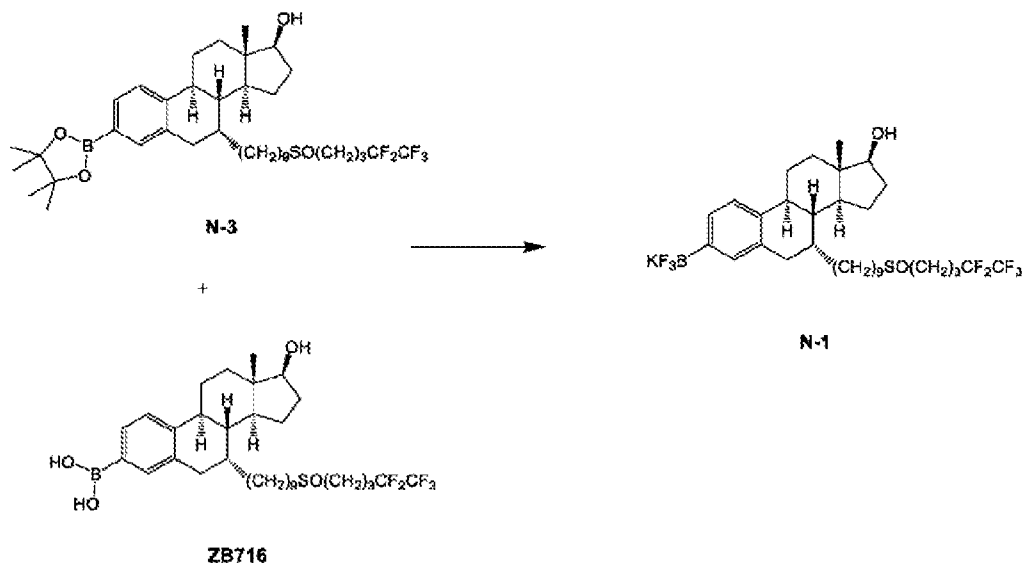


20 d) reacción del intermedio **N-4** con una base inorgánica para obtener la mezcla hecha del intermedio **N-3**, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ol y el compuesto ZB716, ácido *B*-[(7 α ,17 β)-17-hidroxi-

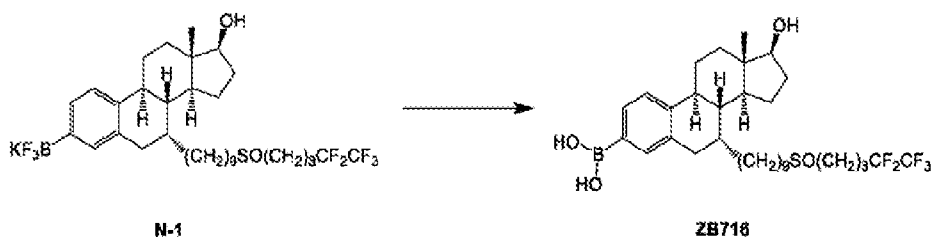
7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-3-il]-borónico:



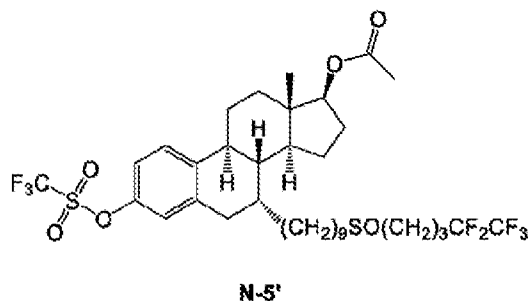
e) reacción de la mezcla hecha del intermedio **N-3** y el compuesto ZB716 con KHF_2 para obtener el intermedio **N-1**, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ol-3-trifluoroborato de potasio:



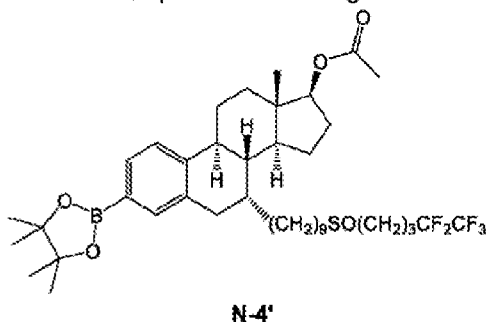
f) tratamiento del intermedio **N-1** con una base inorgánica para obtener el compuesto ZB716, ácido B-[(7 α ,17 β)-17-hidroxi-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-3-il]-borónico:



2. Proceso según la reivindicación 1 en donde R = -CH₃, en la etapa b) se produce el intermedio **N-5'**, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-acetato 3-triflato, que
- 5 tiene la siguiente fórmula:

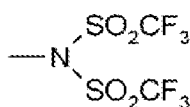


- y en la etapa c), se produce el intermedio **N-4'**, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-estra-1,3,5(10)-trien-17-acetato, que tiene la siguiente fórmula:



10

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

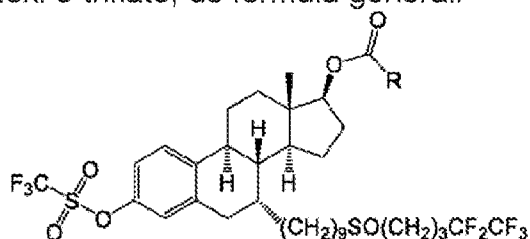


15

4. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho agente triflatante es 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonyl]metanosulfonamida.

5. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agente acilante de la etapa b) es anhídrido acético.

- 5 6. Un compuesto (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-aciloxi 3-triflato, de fórmula general:

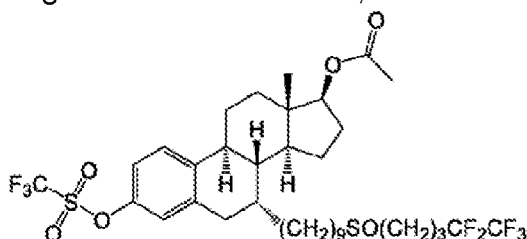


N-5

en donde R se selecciona entre un radical alquilo C1-C7 lineal o ramificado, un radical aromático y un radical heterocíclico.

10

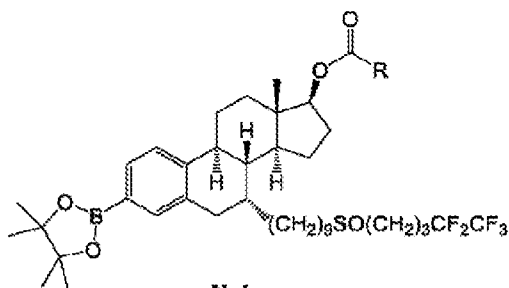
7. El compuesto **N-5'** según la reivindicación 6, en donde R = -CH₃



N-5'

8. Un compuesto (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-aciloxi, de fórmula general:

15



N-4

en donde R se selecciona entre un radical alquilo C1-C7 lineal o ramificado, un radical aromático y un radical heterocíclico.

9. El compuesto **N-4'** según la reivindicación 8, en donde R = -CH₃

