



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2714710 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07J 1/00 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61P 5/30 (2006.01)
C07J 13/00 (2006.01)
C07J 51/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.08.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.04.06
(86)	European Application Nr.	12729054.2
(86)	European Filing Date	2012.06.01
(87)	The European Application's Publication Date	2014.04.09
(30)	Priority	2011.06.01, EP, 11168561 2011.06.01, US, 201161492300 P
(84)	Designated Contracting States:	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	Estetra S.P.R.L., Rue Saint Georges 5, 4000 Liège, BE-Belgia
(72)	Inventor	PASCAL, Jean-Claude, 170, Avenue de Gairaut, 06100 Nice, FR-Frankrike
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **PROCESS FOR THE PRODUCTION OF ESTETROL INTERMEDIATES**

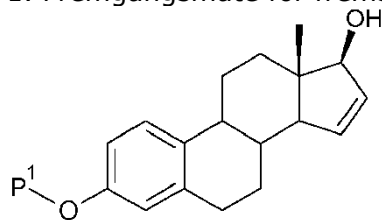
(56) References
Cited:

EP-A1- 2 383 279
WO-A2-2004/041839
LIU Z ET AL: "5-(Trimethylstannyl)-2H-pyran-2-one and 3-(trimethylstannyl)-2H-pyran 2-one: New 2H-pyran-2-one synthons", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY 19960920 US LNKD-DOI:10.1021/JO951394T, vol. 61, no. 19, 20 September 1996 (1996-09-20), pages 6693-6699, XP002665033, ISSN: 0022-3263
LI C ET AL: "Stereoselective synthesis of some methyl-substituted steroid hormones and their in vitro cytotoxic activity against human gastric cancer cell line MGC-803", STEROIDS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 75, no. 12, 1 December 2010 (2010-12-01), pages 859-869, XP027221102, ISSN: 0039-128X [retrieved on 2010-05-21]
FISHMAN J ET AL: "SYNTHESIS OF EPIMERIC 15-HYDROXYESTRIOLS, NEW AND POTENTIAL METABOLITES OF ESTRADIOL", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON.; US, vol. 33, no. 8, 1 August 1968 (1968-08-01) , pages 3133-3135, XP009004834, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/JO01272A023

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

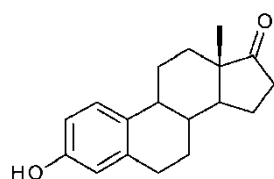
1. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I),



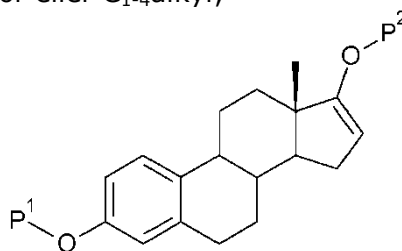
(I)

5 der fremgangsmåten omfatter trinnene med

a) å reagere en forbindelse med formel (II), med et acylerings- eller et silyleringsmiddel for å fremstille en forbindelse med formel (III), hvori P^1 og P^2 hver uavhengig er en beskyttende gruppe valgt fra $R^2-Si-R^3R^4$ eller R^1CO- , hvori R^1 er en gruppe valgt fra C_{1-6} alkyl eller C_{3-6} sykloalkyl, der hver gruppe eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra fluor eller C_{1-4} alkyl; R^2 , R^3 og R^4 er hver uavhengig en gruppe valgt fra C_{1-6} alkyl eller fenyl, der hver gruppe eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra fluor eller C_{1-4} alkyl;

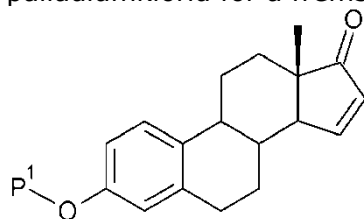


(II)



(III)

15 b) å reagere forbindelsen med formel (III) i nærvær av palladiumacetat eller palladiumklorid for å fremstille forbindelse med formel (IV); og



(IV)

c) å reagere forbindelsen med formel (IV) med et reduksjonsmiddel for å fremstille forbindelsen med formel (I).

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori P^1 er R^1CO- .

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori P^1 er $R^2-Si-R^3R^4$.

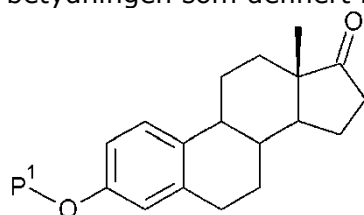
4. Fremgangsmåten ifølge krav 3, hvori P^2 er $R^2-Si-R^3R^4$.

5

5. Fremgangsmåten ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 3, hvori P^2 er R^1CO- .

6. Fremgangsmåten ifølge krav 5, hvori trinn (a) omfatter trinnene med (a1) å beskytte hydroksylet til forbindelsen med formel (II) med et silyleringsmiddel for å fremstille en forbindelse med formel (IIa), hvori P^1 har den samme betydningen som definert i krav 3; og

10



(IIa)

(a2) å beskytte ketonet til forbindelse med formel (IIa) i nærvær av et acetyleringsmiddel for å fremstille forbindelsen med formel (III).

15

7. Fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 3, 5, og 6, hvori acetyleringsmiddelet er C_{2-6} alkenyl C_{1-6} alkanoat eller C_{2-6} alkenyl C_{3-6} sykloalkanoat.

8. Fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av kravene 1, 3 til 7, hvori silylatingmiddelet er valgt fra gruppen omfattende C_{1-6} alkylsilylchlorid, C_{1-6} alkylsilyltriflat, fenylsilylchlorid, fenylsilyltriflat, C_{1-6} alkylfenylsilylchlorid, C_{1-6} alkylfenylsilyltriflat, der hver gruppe eventuelt er substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra fluor eller C_{1-4} alkyl.

20

9. Fremgangsmåten ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 8, hvori trinn (b) utføres i nærvær av et C_{1-6} alkylenkarbonat med formel $R^b-O-CO-O-R^a$, hvori R^a er C_{1-6} -alkyl, og R^b er C_{2-6} -alkenyl, og en organotinforbindelse.

25

10. Fremgangsmåten ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 9, hvori palladiumacetatet eller palladiumkloridet er til stede i støkiometriske mengder.

30

11. Fremgangsmåten ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 9, hvori reaksjonen utføres med palladiumacetat eller palladiumklorid til stede i katalytiske eller

funderstøkiometriske mengder, foretrukket utføres reaksjonen i en oksygenatmosfære.

5 12. Fremgangsmåten ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 11, hvori reduksjonsmiddelet i trinn c) er valgt fra gruppen av metallhydridforbindelser.

13. Fremgangsmåten ifølge krav 12, hvori metallhydridforbindelsen er valgt fra gruppen omfattende $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$, LiAlH_4 , NaBH_4 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ og ZnBH_4 .

10 14. Fremgangsmåte for fremstilling av estetrol, der fremgangsmåten omfatter å fremstille en forbindelse med formel (I) ved hjelp av en fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 13 og ytterligere å reagere forbindelsen med formel (I) for å danne estetrol.