



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2714712 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07J 75/00 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61P 15/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

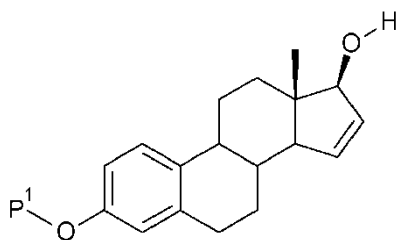
(21)	Translation Published	2016.12.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.08.24
(86)	European Application Nr.	12729053.4
(86)	European Filing Date	2012.06.01
(87)	The European Application's Publication Date	2014.04.09
(30)	Priority	2011.06.01, EP, 11168560 2011.06.01, US, 201161492297 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:	WO-A2-2004/041839

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

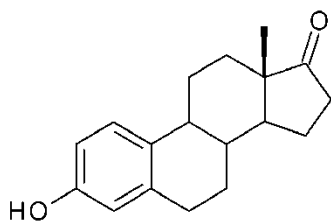
1. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I)



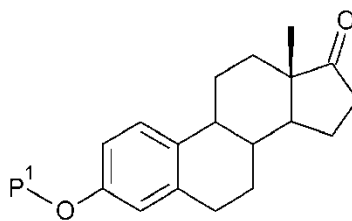
(I)

5 omfattende trinnene med

a) å reagere en forbindelse med formel (II) med et silylerings- eller et acyleringsmiddel for å fremstille en forbindelse med formel (III), hvori P^1 er en beskyttende gruppe valgt fra $R^2-Si-R^3R^4$, eller R^1CO- , 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;

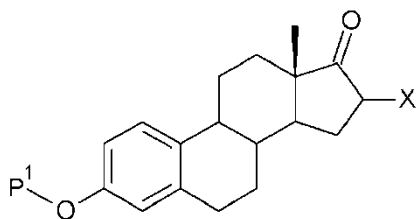


(II)



(III)

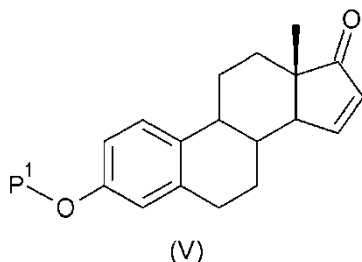
15 b) halogenering eller sulfinylering av forbindelsen med formel (III) for å fremstille en forbindelse med formel (IV) ; hvori X er halo eller $-SO-R^5$, og R^5 er en gruppe valgt fra C_{6-10} aryl eller heteroaryl, der hver gruppe eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra klor eller C_{1-4} alkyl;



(IV)

20

c) dehalogenering eller desulfinylering av forbindelsen med formel (IV) for å fremstille en forbindelse med formel (V); og



5 d) å reagere forbindelsen med formel (IV) med et reduksjonsmiddel for å fremstille forbindelsen med formel (I), og der C₆₋₁₀-aryl er ment å inkludere også delvis hydrogenerte derivater.

10 2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori trinn (b) er en sulfinylering, og sulfinyleringen utføres ved å reagere forbindelsen med formel (III) med en base og med en sulfinyleringsreagens.

15 3. Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, hvori trinn (b) er en sulfinylering, og sulfinyleringsreagensen er metyl 2-pyridinsulfonat, metylbensensulfonat, metyl 4-metyl-benzenesulfonat, metyl 4-klor-benzensulfonat.

4. Fremgangsmåten ifølge krav 2 eller 3, hvori basen anvendt i sulfinyleringstrinnet er valgt fra gruppen omfattende kaliumhydrid, kaliumterbutylat, natriumhydrid, natriumterbutylat og en blanding derav.

20 5. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori trinn (b) er en halogenering, og halogeneringen utføres ved å reagere forbindelsen med formel (III) med en halogeneringsreagens.

25 6. Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 5, hvori trinn (b) er en brominering, og bromineringsreagensen er valgt fra gruppen omfattende kobber(II)bromid, brom og pyridinbrominperbromin.

7. Fremgangsmåten ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 4, hvori desulfinyleringstrinnet utføres med varme, eventuelt i nærvær av kobbersulfat.

30 8. Fremgangsmåten ifølge hvilke som helst av kravene 1, 5-6, hvori dehalogeneringstrinnet utføres i nærvær av en base.

9. Fremgangsmåten ifølge krav 8, hvori basen er valgt fra gruppen omfattende imidazol, kollidin, 2,6-lutidin, trietylamin eller 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undec-7-en.
- 5
10. Fremgangsmåten ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 9, hvori trinn (c) utføres ved å anvende et reduksjonsmiddel valgt fra gruppen av metallhydridforbindelser.
- 10
11. Fremgangsmåten ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 10, hvori trinn (c) utføres ved å anvende et reduksjonsmiddel valgt fra gruppen omfattende $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$, LiAlH_4 , NaBH_4 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ og ZnBH_4 .
- 15
12. Fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 11, hvori silyleringsmiddelet er valgt fra gruppen omfattende C_{1-6} alkylsilylklorid, C_{1-6} alkylsilyltriflat, fenylsilylklorid, fenylsilyltriflat, C_{1-6} alkylfenylsilylklorid, C_{1-6} alkylfenylsilyltriflat, der hver gruppe eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra fluor eller C_{1-4} alkyl.
- 20
13. Fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 11, hvori acyleringsmiddelet er valgt fra gruppen omfattende C_{2-6} alkenyl C_{1-6} alkanoater, C_{2-6} alkenyl C_{3-6} sykloalkanoat, acylklorider og anhydrider.
- 25
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.