



(12) **Translation of
European patent specification**

(11) **NO/EP 2734536 B1**

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07J 75/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

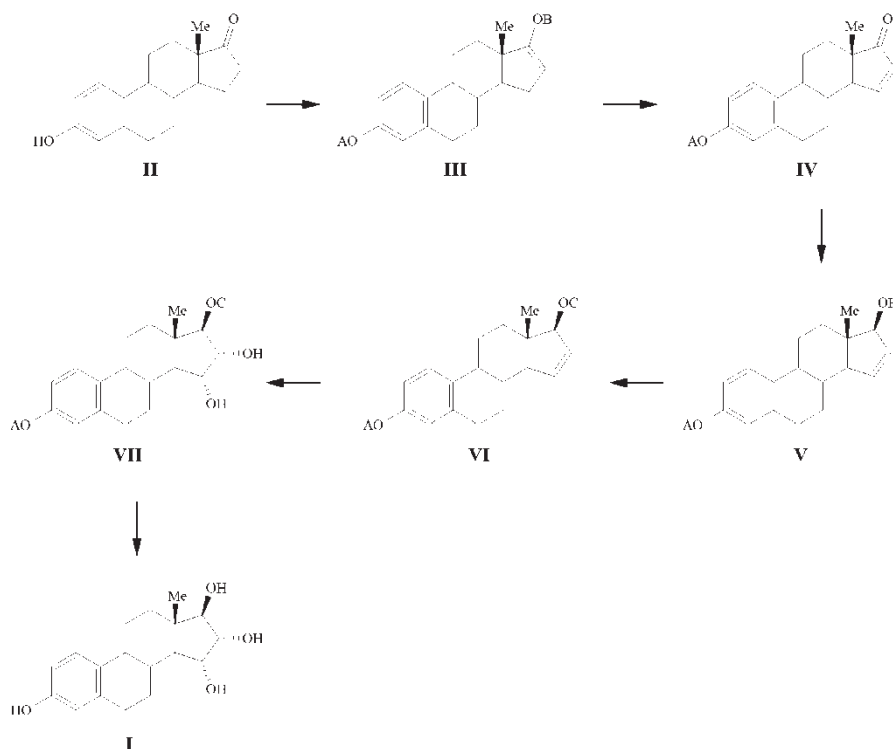
(21)	Translation Published	2017.01.16
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.09.28
(86)	European Application Nr.	12742968.6
(86)	European Filing Date	2012.07.18
(87)	The European Application's Publication Date	2014.05.28
(30)	Priority	2011.07.19, EP, 11174509 2011.07.19, US, 201161509168 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
(73)	Proprietor	Donesta Bioscience B.V., Boslaan 11, 3701 CH Zeist, NL-Nederland
(72)	Inventor	PLATTEEUW, Johannes Jan, Newtonplein 41, 5283 JH Boxtel, NL-Nederland COELINGH BENNINK, Herman Jan Tijmen, Boslaan 11, 3701 CH Zeist, NL- Nederland DAMEN, Franciscus Wilhelmus Petrus, De Lingert 5508, 6605 DM Wijchen, NL- Nederland VAN VLIET, Michiel Christian Alexander, Oosteinde 147, 2611 VC Delft, NL- Nederland
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESS FOR THE PREPARATION OF ESTETROL
(56)	References Cited:	WO-A2-2004/041839 LI ET AL.: STEROIDS, vol. 75, 2010, pages 859-869, XP002659962, cited in the application NICOLAOU, K.C. ET AL.: ANGEWANDTE CHEMIE, vol. 114, no. 6, 2002, pages 1038-1042, XP002659963, cited in the application

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 estra-1,3,5(10)-trien-3,15 α ,16 α ,17 β -tetraol I, som omfatter trinnene med:



5

(1) omdanning av estron II til 17-B-oksy-3-A-oksy-estra-1,3,5(10),16-tetraen III, hvori A er en beskyttende gruppe, og B er $-\text{Si}(\text{R}^2)_3$;

(2) omdanning av 17-B-oksy-3-A-oksy-estra-1,3,5(10),16-tetraen III til 3-A-oksy-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-on IV, hvori A er en beskyttende gruppe;

10 (3) reduksjon av 17-ketogruppen av 3-A-oksy-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-on IV for å danne 3-A-oksy-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17 β -ol V, hvori A er en beskyttende gruppe;

(4) beskyttelse av 17-OH-gruppen av 3-A-oksy-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17 β -ol V for å danne 3-A-oksy-17-C-oksy-estra-1,3,5(10),15-tetraen VI, hvori A og C er beskyttende grupper;

15

(5) oksidering av karbon-karbon dobbeltbinding av ring D av 3-A-oksy-17-C-oksy-estra-1,3,5(10),15-tetraen VI for å danne beskyttet estetrol VII, hvori A og C er beskyttende grupper; og

(6) fjerning av beskyttende grupper A og C for å danne estetrol I;

20

hvori:

A er en beskyttende gruppe valgt fra gruppen bestående av en C_1 - C_5 -alkylgruppe, en C_7 - C_{12} -benzylgruppe og en $-\text{Si}(\text{R}^1)_3$ -gruppe, hvori R^1 er

uavhengig valgt fra gruppen bestående av en C_1 - C_6 -alkylgruppe og en C_6 - C_{12} -arylgruppe;

B er $-\text{Si}(\text{R}^2)_3$, hvori R^2 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av en C_1 - C_6 -alkylgruppe og en C_6 - C_{12} -arylgruppe; hvori alkyl også inkluderer syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, metylsyklobutyl og sykloheksyl; og

C er en beskyttende gruppe valgt fra gruppen bestående av monofunksjonelle beskyttende grupper som er egnet for beskyttelse av en alifatisk hydroksylgruppe; og

hvori trinn (2) i fremgangsmåten utføres i nærvær av en jod(V)-art; eller

hvori trinn (2) i fremgangsmåten utføres i nærvær av en overgangsmetallforbindelse, og hvori overgangsmetallforbindelsen er til stede i en mengde på 0,1 mol-% til 50 mol-% med hensyn til forbindelse III.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori trinn (2) i fremgangsmåten utføres i nærvær av en jod(V)-art, og hvori jod(V)-arten er til stede i en mengde på 0,1 mol-% eller mer med hensyn til forbindelse III.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 2, hvori jod(V)-arten omfatter 2-jodoksybenzosyre (IBX), stabilisert 2-jodoksybenzosyre (SIBX), 2-jodoksybenzensulfonsyre (IBS), 2,3,4,5-tetrafluor-6-jodoksybenzosyre (FIBX), 5-metoksy-3-metyl-2-jodoksybenzosyre eller 5-metyl-2-jodoksybenzensulfonsyre (5-Me-IBS).

4. Fremgangsmåten ifølge krav 2 eller krav 3, hvori jod(V)-arten omfatter en art dannet ved kompleksing av IBX eller IBS med en ligand, særlig med DMSO eller med et N-oksid.

5. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 2 - 4, hvori jod(V)-arten omfatter 2-jodoksybenzensulfonsyre (IBS), og hvori IBS er til stede i en mengde på 0,1 mol-% til 50 mol-% med hensyn til forbindelse III.

6. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 2 - 5, hvori løsemiddelet i trinn (2) er valgt fra gruppen bestående av DMSO, DMF, DMA, NMP, en kombinasjon derav og en kombinasjon av DMSO, DMF, DMA og/eller NMP med ett eller flere organiske løsemidler.

7. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori trinn (2) i fremgangsmåten utføres i nærvær av en overgangsmetallforbindelse, og hvori overgangsmetallforbindelsen er en palladiumforbindelse.

5 8. Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvori palladiumforbindelsen er en palladium(II)-forbindelse.

9. Fremgangsmåten ifølge krav 7 eller krav 8, hvori overgangsmetallforbindelsen omfatter palladium(II)-acetat ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$).

10

10. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 7 - 9, hvori en oksidant ytterligere er til stede.

15

11. Fremgangsmåten ifølge krav 10, hvori oksidanten er til stede i en mengde fra 1 til 3 ekvivalenter i forhold til mengden av III.

12. Fremgangsmåten ifølge krav 10 eller krav 11, hvori oksidanten er molekylært oksygen (O_2), allylmetylkarbonat og/eller kobber(II)-acetat.

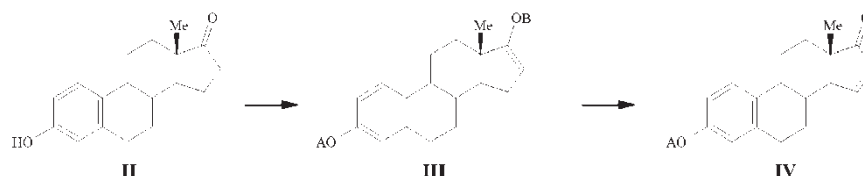
20

13. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori løsemiddelet i trinn (2) er valgt fra gruppen bestående av DMSO eller en kombinasjon av DMSO med ett eller flere organiske løsemidler.

25

14. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori B er en trimetylsilyl- eller en trietylsilylgruppe.

15. Fremgangsmåte for syntese av 3-A-oksy-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-on IV, hvori A er en beskyttende gruppe, som omfatter trinnene med:



30

(1) omdanning av estron II til 17-B-oksy-3-A-oksy-estra-1,3,5(10),16-tetraen III, hvori A er en beskyttende gruppe, og B er $-\text{Si}(\text{R}^2)_3$; og

(2) omdanning av 17-B-oksy-3-A-oksy-estra-1,3,5(10),16-tetraen III til 3-A-oksy-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-on IV, hvori A er en beskyttende gruppe, hvori omdanningen av III til IV utføres i nærvær av en jod(V)-art, og hvori

jod(V)-arten er til stede i en mengde på 0,1 mol-% eller mer med hensyn til forbindelse III;

hvor:

5 A er en beskyttende gruppe valgt fra gruppen bestående av en C₁-C₅-alkylgruppe, en C₇ - C₁₂-benzylgruppe og en -Si(R¹)₃-gruppe, hvori R¹ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av en C₁ - C₆-alkylgruppe og en C₆ - C₁₂-arylgruppe; og

10 B er -Si(R²)₃, hvori R² er uavhengig valgt fra gruppen bestående av en C₁ - C₆-alkylgruppe og en C₆ - C₁₂-arylgruppe; hvori alkyl også inkluderer syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, metylsyklobutyl og sykloheksyl.

16. Fremgangsmåten ifølge krav 15, hvori jod(V)-arten omfatter 2-jodoksybenzosyre (IBX), 2-jodoksybenzensulfonsyre (IBS) eller stabilisert 2-jodoksybenzosyre (SIBX).

15