



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

(11) **NO/EP 2764008 B1**

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

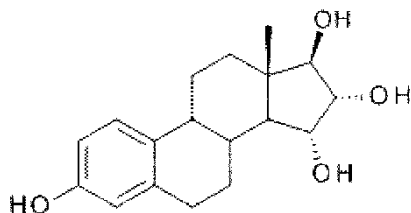
(21)	Translation Published	2016.11.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.08.17
(86)	European Application Nr.	12778664.8
(86)	European Filing Date	2012.10.05
(87)	The European Application's Publication Date	2014.08.13
(30)	Priority	2011.10.07, EP, 11184278 2011.10.07, US, 201161544591 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
(56)	References Cited	WO-A2-2004/041839 J.FISHMAN, H.GUZZI: J.ORG.CHEM, vol. 33, no. 8, 1968, pages 3133-3135, XP009004834, cited in the application WARMERDAM E G J C ET AL: "A new route of synthesis of estetrol", CLIMACTERIC, PARTHENON PUBLISHING, CARNFORTH, GB, vol. 11, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 59-63, XP008143330, ISSN: 1369-7137, DOI: 10.1080/13697130802054078

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), hydrater eller salter derav;

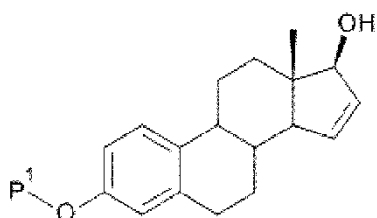


5

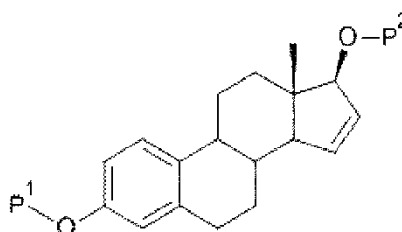
(I)

der fremgangsmåten omfatter trinnene med

a) å reagere en forbindelse med formel (II) med et silylseringsmiddel for å fremstille en forbindelse med formel (III),



(II)



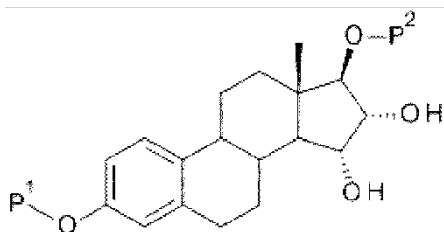
(III)

10

hvor P^1 er en beskyttende gruppe valgt fra R^1CO- eller $R^2Si(R^3)(R^4)-$, P^2 er en beskyttende gruppe valgt fra $(R^2)Si(R^3)(R^4)-$, hvor 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 substituerter 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 substituerter uavhengig valgt fra fluor eller C_{1-4} alkyl;

15

b) å reagere forbindelsen med formel (III) i nærvær av minst ett oksideringsmiddel valgt fra permanganatsalt, osmiumoksid, hydrogenperoksid eller jod og sølv for å fremstille en forbindelse med formel (IV); og



(IV)

c) å avbeskytte forbindelsen med formel (IV) for å fremstille en forbindelse med formel (I).

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

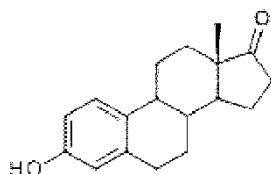
3. Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, hvori silyleringsmiddelet er valgt fra gruppen omfattende C_{1-6} alkylsilylklorid, C_{1-6} alkylsilyltriflat, C_6 arylsilylklorid, C_6 arylsilyltriflat, C_{1-6} alkyl C_6 arylsilylklorid, C_{1-6} alkyl C_6 arylsilyltriflat, der hver gruppe eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra fluor eller C_{1-4} alkyl.

4. Fremgangsmåten ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 3, hvor oksideringsmiddelet i trinn (b) er kaliumpermanganat.

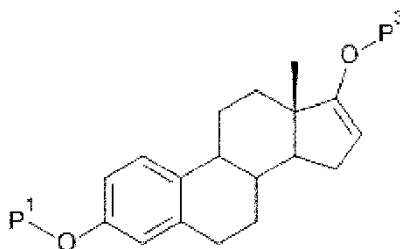
5. Fremgangsmåten ifølge krav 4, hvori trinn (b) utføres i nærvær av en syre.

6. Fremgangsmåten ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 5, hvori forbindelsen med formel (II) oppnås ved en fremgangsmåte omfattende trinnet med:

i) å reagere en forbindelse med formel (V) med et acylerings- eller et silylseringsmiddel for å fremstille en forbindelse med formel (VI),



(V)

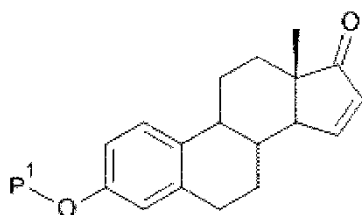


(VI)

hvor P^3 er en beskyttende gruppe valgt fra R^9CO- eller $R^{10}Si(R^{11})(R^{12})-$, hvori R^9 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 C₁₋₄alkyl; R¹⁰, R¹¹ og R¹² er hver uavhengig en gruppe valgt fra C₁₋₆alkyl eller fenyl, der hver gruppe eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra fluor eller C₁₋₄alkyl;

- 5 ii) å reagere forbindelsen med formel (VI) i nærvær av palladiumacetat eller et derivat derav eller iod- (V-)arter for å fremstille en forbindelse med formel (VII); og

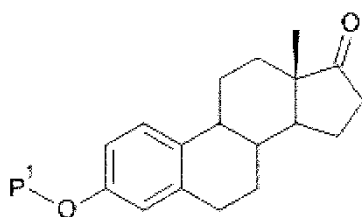


(VII)

- 10 iii) å reagere forbindelsen med formel (VII) med et reduksjonsmiddel for å fremstille en forbindelse med formel (II).

7. Fremgangsmåten ifølge krav 6, hvori P³ er R⁹CO-.

- 15 8. Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvori trinn (i) omfatter trinnene med (i1) å beskytte hydroksylet til forbindelsen med formel (V) med et silyleringsmiddel for å fremstille en forbindelse med formel (Va), hvori P¹ har den samme betydningen som definert i krav 1; og

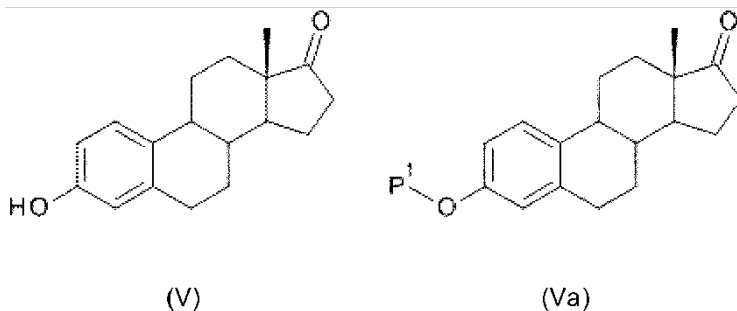


(Va)

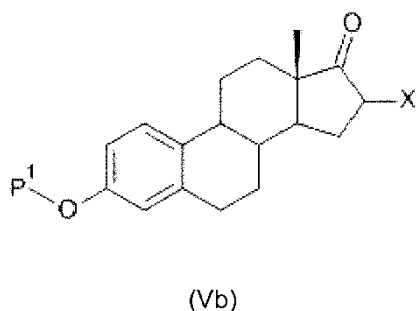
- 20 (i2) å beskytte ketonet til forbindelsen med formel (Va) i nærvær av et acetyleringsmiddel for å fremstille en forbindelse med formel (VI).

9. Fremgangsmåten ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 5, hvori forbindelsen med formel (II) oppnås ved en fremgangsmåte omfattende trinnet med
25 1) å reagere en forbindelse med formel (V) med et silylerings- eller et acyleringsmiddel for å fremstille en forbindelse med formel (Va), hvori P¹ har samme betydning som i krav 1;

4

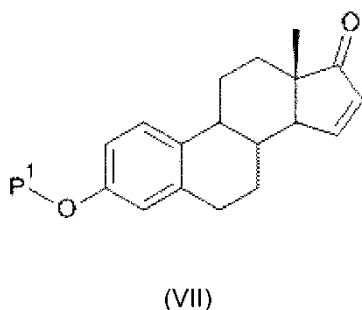


2) halogenering eller sulfinylering av forbindelsen med formel (Va) for å fremstille en forbindelse med formel (Vb);



5 hvori X er halo eller $-SO-R^{20}$, og R^{20} er en gruppe valgt fra C_{6-10} aryl eller heteroaryl, der hver gruppe eventuelt er substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra klor eller C_{1-4} alkyl;

3) halogenering eller desulfinylering av forbindelsen med formel (Vb) for å fremstille en forbindelse med formel (V);



4) å reagere forbindelsen med formel (VII) med et reduksjonsmiddel for å fremstille en forbindelse med formel (II).

10. Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori trinn (2) er en sulfinylering, og sulfinyleringen utføres ved å reagere forbindelsen med formel (Va) med en base og med et sulfinyleringsmiddel.

11. Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori trinn (2) er en halogenering, og halogeneringen utføres ved å reagere forbindelsen med formel (Va) med et halogeneringsmiddel.

12. Fremgangsmåten ifølge hvilke som helst av kravene 6 til 9, hvori trinn (iii) og trinn (4) utføres ved å anvende et reduksjonsmiddel valgt fra gruppen av hydridforbindelser.

5

13. Fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av kravene 6 til 12, hvori silyleringsmiddelet er valgt fra gruppen omfattende C₁₋₆alkylsilylchlorid, C₁₋₆alkylsilyltriflat, C₆arylsilylchlorid, C₆arylsilyltriflat, C₁₋₆alkyl C₆arylsilylchlorid, C₁₋₆alkylC₆arylsilyltriflat, der hver gruppe eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra fluor eller C₁₋₄alkyl.

10

14. Fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av kravene 6 til 12, hvori acyleringsmiddelet er valgt fra gruppen omfattende C₂₋₆alkenylC₁₋₆alkanoater, C₂₋₆alkenylC₃₋₆sykloalkanoat, acylchlorider og anhydriden.