

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 54200 B1** (51) Cl. internationale : **C07J 1/00**

(43) Date de publication :
28.02.2023

(21) N° Dépôt :
54200

(22) Date de Dépôt :
02.09.2020

(30) Données de Priorité :
03.09.2019 HU 1900315

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/IB2020/058148 02.09.2020

(71) Demandeur(s) :
Richter Gedeon Nyrt., Gyömrői út 19-21 1103 Budapest (HU)

(72) Inventeur(s) :
LOVAS, Róbert ; MAHÓ, Sándor ; BACSA, Ildikó ; MAYER, Beatrix

(74) Mandataire :

TOUNINA CONSULTING

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP20768398.8

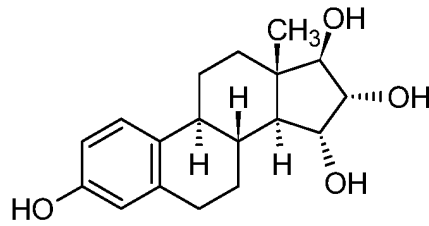
(54) Titre : **PROCÉDÉ INDUSTRIEL POUR LA PRÉPARATION D'ESTÉROL DE PURETÉ ÉLEVÉE**

(57) Abrégé : L'invention concerne la préparation d'estérol de formule (I), des dérivés de ceux-ci protégés aux positions 3,15a, 16a, 17β de formule générale (III), et des dérivés 3-hydroxy de ceux-ci protégés aux positions 15a, 16a, 17β de formule générale (IV), et des intermédiaires des formules générales (III) et (IV) appliqués dans le procédé. Un autre aspect de l'invention concerne l'utilisation d'estérol de formule (I) obtenu par le procédé de l'invention pour la préparation d'une composition pharmaceutique.

1

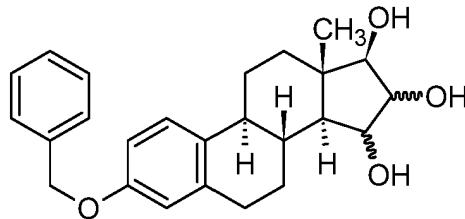
Revendications

1. Procédé de préparation de l'estetrol de formule (I),



I

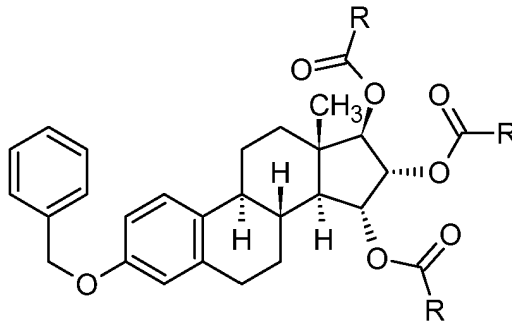
à partir du composé de formule (II)



II

caractérisé en ce que

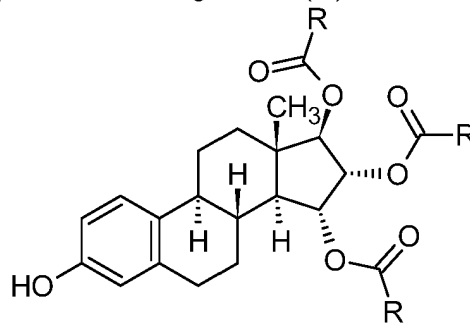
(a) un composé de formule (II) est acylé dans un solvant approprié en utilisant un réactif approprié pour donner un composé de formule générale (III)



III

dans laquelle R = groupe méthyle ou hydrogène,

(b) le groupe protecteur benzyle en position 3 est éliminé par hydrogénation catalytique ou par transfert pour donner un composé de formule générale (IV)



IV

dans laquelle R = groupe méthyle ou hydrogène,

(c) déprotection en milieu alcalin avec un carbonate de métal alcalin, un hydrogénocarbonate de métal alcalin ou un hydroxyde de métal alcalin dans un solvant approprié.

2. Le procédé selon la revendication 1, dans lequel le solvant utilisé dans l'étape (a) est choisi dans le groupe constitué par les hydrocarbures aliphatiques et aromatiques, les hydrocarbures halogénés, les esters et les éthers.

3. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, dans lequel le réactif utilisé à l'étape (a) est l'anhydride acétique, le chlorure d'acétyle ou le bromure d'acétyle.

4. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel le réactif utilisé à l'étape (a) est un anhydride mixte acide acétique-acide formique.

5. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel l'étape (a) est réalisée en présence d'une base amine tertiaire.

6. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel l'étape (a) comprend en outre la cristallisation du composé résultant de formule générale (III) dans des alcools en C1-3.

7. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel l'étape (a) est réalisée sans purification et/ou isolement des composés de formule (II).

8. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel l'étape (b) est réalisée par hydrogénation catalytique avec de l'hydrogène gazeux, le catalyseur étant choisi dans le groupe constitué par le palladium ou le palladium sur un support.

9. Le procédé selon la revendication 8, dans lequel le solvant utilisé pour l'hydrogénation catalytique est choisi dans le groupe constitué par les alcools, les esters et les cétones.

10. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel l'étape (b) est réalisée par hydrogénation par transfert en utilisant un réactif cyclohexène.

11. Le procédé selon la revendication 10, dans lequel le solvant utilisé pour l'hydrogénation par transfert est un alcool.

12. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans lequel l'étape (b) comprend en outre la cristallisation du composé résultant de formule générale (IV) dans des esters, hydrocarbures, alcools ou leurs mélanges.

13. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, dans lequel le solvant utilisé à l'étape (c) est choisi dans le groupe constitué par l'eau, un solvant alcoolique ou un mélange de ceux-ci.

14. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, dans lequel l'étape (c) est réalisée en présence d'un carbonate de métal alcalin ou d'un hydrogénocarbonate de métal alcalin.

15. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, dans lequel l'étape (c) est réalisée en présence d'un alcoolate de métal alcalin ou d'un hydroxyde de métal alcalin.

16. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, dans lequel R est un groupe méthyle.

17. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, dans lequel R est un hydrogène.

18. Un composé de formule générale (III), dans laquelle le composé est choisi dans le groupe constitué par le triacétate de (15 α ,16 α ,17 β)-3-(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-triène-15,16,17-triyle et le triformiate de (15 α ,16 α ,17 β)-3-(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-triène-15,16,17-triyle.

19. Un composé de formule générale (IV), dans laquelle le composé est le triformiate de (15 α ,16 α ,17 β)-3-hydroxyestra-1,3,5(10)-triène-15,16,17-triyle.