

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 961**

51 Int. Cl.:
C07C 41/01 (2006.01)
C07C 41/16 (2006.01)
C07C 41/26 (2006.01)
C07C 41/30 (2006.01)
C07C 43/225 (2006.01)
C07C 43/23 (2006.01)
C07C 67/31 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08718510 .4**
96 Fecha de presentación: **13.02.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2121553**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.11.2009**

54 Título: **Método para la preparación de derivados de trifenilbuteno con valor terapéutico**

30 Prioridad:
14.02.2007 US 889838 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.11.2012

73 Titular/es:
HORMOS MEDICAL LTD. (100.0%)
ITÄINEN PITKÄKATU 4 B
20520 TURKU, FI

72 Inventor/es:
SÖDERVALL, MARJA;
ELORANTA, MAIRE y
KALAPUDAS, ARJA

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 389 961 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para la preparación de derivados de trifenilbuteno con valor terapéutico

Antecedentes**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a la preparación de dos derivados de trifenilbuteno, valiosos en terapia como moduladores selectivos de los receptores de estrógenos.

Descripción de la técnica relacionada

Las publicaciones y otros materiales utilizados en la presente memoria ilustran los antecedentes de la invención, y en particular, los casos para proporcionar detalles adicionales con respecto a la práctica.

- 10 Los "MSRE" (moduladores selectivos del receptor de estrógeno) tienen propiedades tanto estrogénicas como antiestrogénicas (Kauffman y Bryant, *Drug News Prospect.* 8:531-539, 1995). Los efectos pueden ser específicos para el tejido como en el caso del tamoxifeno y toremifeno que tienen efectos estrogénicos en el hueso, efectos estrogénicos parciales en el útero e hígado y efecto antiestrogénico puro en el tejido mamario. Basándose en la información publicada, es más probable que muchos MSRE produzcan síntomas menopáusicos que los eviten. Tienen, sin embargo, otras ventajas importantes en mujeres de edad avanzada: disminuyen el colesterol total y LDL, reduciendo así al mínimo el riesgo de enfermedades cardiovasculares, y pueden prevenir la osteoporosis e inhibir el crecimiento del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas.

- 15 Ospemifeno, (Z)-2-[4-(4-cloro-1,2-difenil-but-1-enil)fenoxi]etanol, que es uno de los principales metabolitos del toremifeno, es conocido como un agonista y antagonista de estrógenos (Kangas, *Cancer Chemother. Pharmacol.* (1990) 27:8-12; documentos WO 96/07402 y WO 97/32574). Ospemifeno presenta efectos estrogénicos y antiestrogénicos relativamente débiles en las pruebas hormonales clásicas (Kangas, 1990). Ejerce acciones contra la osteoporosis y disminuye los niveles de colesterol total y LDL, tanto en modelos experimentales como en personas voluntarias. También presenta actividad antitumoral en una etapa temprana de desarrollo de cáncer de mama en un modelo animal de cáncer de mama. Ospemifeno es también el primer MSRE que ha demostrado ejercer efectos beneficiosos en los síntomas climatéricos en mujeres sanas. El uso de ospemifeno para el tratamiento de determinados trastornos del climaterio y de enfermedades o trastornos relacionados con la atrofia en mujeres posmenopáusicas se da a conocer en los documentos WO 02/07718 y WO 03/103649.

- 20 El documento WO 01/36360 describe un grupo de los MSRE, que son estrógenos específicos del tejido y que se pueden utilizar en mujeres en el tratamiento de los síntomas climatéricos, la osteoporosis, la enfermedad de Alzheimer y/o enfermedades cardiovasculares, sin riesgo cancerígeno. Determinados compuestos se pueden administrar a los hombres para protegerles contra la osteoporosis, las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad de Alzheimer, sin episodios estrogénicos adversos (ginecomastia, disminución de la libido, etc.). De los compuestos descritos en dicha publicación de patente, el compuesto (Z)-2-[2-[4-(4-cloro-1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-eto]etanol (conocido también bajo la denominación genérica de fispemifeno) ha mostrado unas características hormonales muy interesantes lo que sugiere que será especialmente valioso para el tratamiento de trastornos en los hombres. Los documentos WO 2004/108645 y WO 2006/024689 sugieren el uso de fispemifeno para el tratamiento o la prevención de los síntomas relacionados con la edad en los hombres, tales como los síntomas del aparato urinario inferior y las enfermedades o trastornos relacionados con la insuficiencia de andrógenos en los hombres.

- 25 El documento US-A-4 696 949 da a conocer Z- y E-4-cloro-1,2-difenil-1-(4-hidroxifenil)-1-buteno en el ejemplo 13(b) para su utilización como agentes estrógenos, antiestrógenos y progestágenos (resumen, tabla 1).

- 30 Los métodos conocidos para la síntesis de compuestos como ospemifeno y fispemifeno incluyen más bien muchas etapas. El documento WO 02/090305 describe un método para la preparación de fispemifeno, en el que en una primera etapa se obtiene un compuesto de trifenilbutano con una cadena de butano sustituida con dihidroxi. Este compuesto se convierte en una segunda etapa en un trifenilbuteno en el que la cadena está sustituida en 4-cloro. Luego se cristaliza el isómero Z deseado. Por último, el grupo protector se separa para liberar la cadena de etanol-etoxi de la molécula.

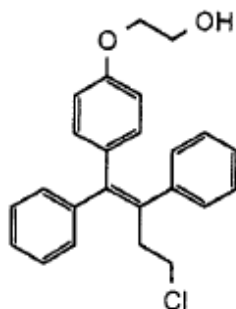
- 35 En los métodos conocidos, la separación del isómero Z deseado es farragosa. El grupo protector, bencilo, utilizado para proteger la cadena de etanol-etoxi durante las etapas de reacción es bastante difícil de retirar.

Compendio

- 40 Tanto ospemifeno como fispemifeno es probable que se comercialicen en un futuro próximo. Así pues, hay gran necesidad de métodos eficaces para la preparación de estos compuestos a gran escala.

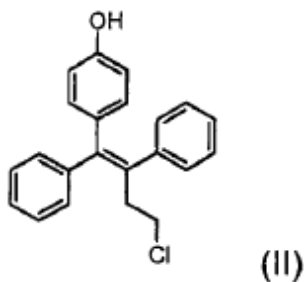
Otro objeto es proporcionar métodos que tienen características comunes de modo que las síntesis de los compuestos se puedan realizar fácilmente utilizando el mismo tipo de equipo y materiales.

Así, según un aspecto, esta invención se refiere a un método para la preparación de un compuesto de fórmula (Ib):



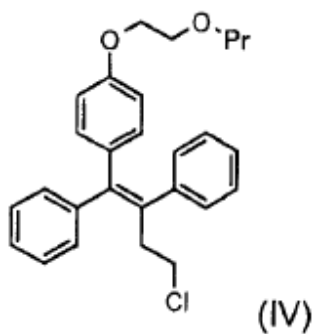
(Ib)

5 en la que un compuesto de fórmula (II)



(II)

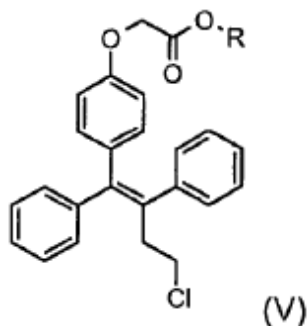
a) se alquila con un reactivo alquilante de fórmula $X-(CH_2)_2-O-Pr$, en la que X es Cl, Br, I, mesiloxi o tosiloxi, y Pr es un grupo protector, para dar un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

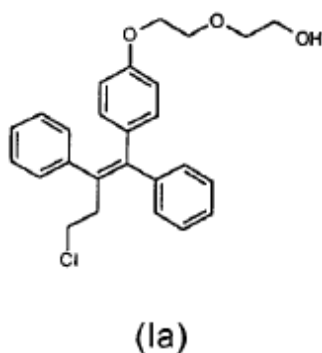
que se somete a la eliminación del grupo protector Pr para dar el compuesto de fórmula (Ib), en la que el compuesto (Ib) es el isómero Z, o

b) se alquila con un reactivo alquilante de fórmula $X-CH_2-COOR$, en la que X es Cl, Br, I, mesiloxi o tosiloxi, y R es un alquilo, para dar un compuesto de fórmula (V)

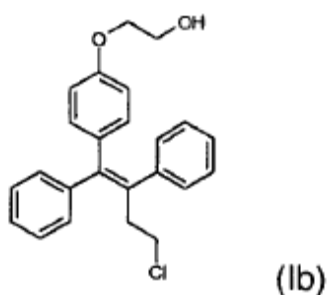


- 5 y el grupo éster de fórmula (V) se reduce para dar el compuesto de fórmula (Ib), en la que el compuesto (Ib) es el isómero Z.

Descripción detallada



Ospemifeno es el isómero Z del compuesto de fórmula (Ib)



- 10 El material de partida corriente en la síntesis de (Ib), a saber el compuesto (II), se conoce previamente (Toivola, 1990; patente EP 0095875). según un método descrito en la patente EP 095875, este compuesto se preparó por desalquilación de un éter correspondiente para dar (II). El método puede ser utilizado para producir una mezcla de isómeros del compuesto (Ib), pero más preferentemente se utiliza para preparar los isómeros E y Z puros de este compuesto.
- 15 Particularmente en caso de que se desee el isómero Z del compuesto (Ib), un método preferible para la síntesis del compuesto (II) es una reacción McMurry de materias primas disponibles comercialmente, 4-hidroxibenzofenona con

3-cloropropiofenona. La reacción McMurry es un acoplamiento reductor bien conocido de cetonas que implica dos etapas: (1) una transferencia de un solo electrón a los grupos carbonilo procedente de un metal alcalino, seguida por (2) desoxigenación del 1,2-diol con titanio de valencia baja para dar el alqueno. Esta reacción produce principalmente el isómero Z del compuesto (II).

- 5 La alquilación en la etapa a) se lleva a cabo en un disolvente orgánico, preferentemente se lleva a cabo en tetrahidrofurano. También es preferible añadir una base al disolvente, aún más preferentemente al hidruro de sodio.

La etapa de alquilación se realiza a una temperatura y en un tiempo para alcanzar la alquilación sustancial del compuesto II.

- 10 El grupo protector Pr puede ser cualquier grupo protector adecuado tal como bencilo, bencilo sustituido, alilo, tetrahidropiranilo o cualquier otro grupo protector del alcohol obvio para un experto en la materia; véase, por ejemplo Protecting Groups in Organic Synthesis, Tercera edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts. Wiley Interscience, 1999 págs. 23-200. En una realización preferible el grupo protector es tetrahidropiranilo. Este grupo protector es muy fácilmente eliminable por métodos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, los grupos protectores de alcohol ácidos débiles tales como un grupo tetrahidropiranilo (p. ej., 2-tetrahidropiranilo) pueden eliminarse usando ácido tal como HCl. Un grupo bencilo puede eliminarse utilizando métodos tales como hidrogenación con Pd sobre carbono como catalizador, o por reacción con Zn en polvo y cloruro de acetilo.
- 15

X es preferentemente I o Br en el reactivo alquilante en la etapa a).

En el reactivo alquilante en la etapa b) X es preferentemente I, Br o Cl, aún más preferentemente Br.

- 20 El sustituyente R del alquilo en el reactivo alquilante en la etapa b) es preferentemente un alquilo C₁₋₄, aún más preferentemente etilo.

La reducción del compuesto (V) obtenido en la etapa b) se lleva a cabo con un agente reductor, preferentemente hidruro de litio y aluminio. Cualquier experto en la técnica conoce bien otros agentes reductores.

- 25 Las etapas de los métodos descritos en la presente memoria se lleva a cabo a temperaturas y durante tiempos suficientes para conseguir el compuesto (Ib) deseado. Cualquier experto sin demasiada experimentación puede hacer fácilmente la selección de los parámetros basándose en la presente descripción.

En resumen, las realizaciones preferidas según la presente invención proporcionan ventajas considerables sobre los métodos conocidos para producir compuestos de fórmula (Ib):

- La utilización de tetrahidrofurano como disolvente y de hidruro de sodio como base en la etapa de alquilación a) da el producto deseado con buenos rendimientos.
- 30 • La utilización de tetrahidropiranilo como grupo protector es favorable porque este grupo protector es fácil de eliminar conduciendo a un buen rendimiento del producto.
- La síntesis McMurry del compuesto (II) conduce principalmente al isómero Z. Esto es de particular importancia cuando se desea el isómero Z del producto final Ib.

La invención se esclarecerá con los siguientes ejemplos no restrictivos.

- 35 Ejemplo 1

4 (4-cloro-1,2-difenil-but-1-enil)fenol (Compuesto II)

- Se añadieron zinc (15,0 g, 0,23 mol) y tetrahidrofurano (THF) (180 ml) al recipiente de reacción y se enfrió a -10°C. Se añadió gota a gota tetracloruro de titanio (21,6 g, 0,114 moles) a la mezcla a aproximadamente -10°C. Una vez completada la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante dos horas. A continuación la mezcla se enfrió a 40°C y se añadieron a la mezcla 4-hidroxibenzofenona (7,68 g, 0,039 mol) y 3-cloropropiofenona (6,48 g, 0,039 moles) disueltas en THF (75 ml). El reflujo se continuó durante 3,5 horas más. La mezcla de reacción enfriada se vertió en solución acuosa de carbonato de potasio (21 g de K₂CO₃ + 210 ml de agua) y se dejó reposar durante la noche a la temperatura ambiente. Se filtró la mezcla y se lavó el precipitado con THF. El filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase de acetato de etilo se evaporó a sequedad y el residuo se cristalizó en primer lugar en metanol-agua (8:2) y luego en metanol-agua (9:1). Rendimiento 5,4 g.
- 40
- 45

Isómero Z: ¹H RMN (CDCl₃): 2,92 (t, 2H, =CH₂CH₂Cl), 3,42 (t, 2H, =CH₂CH₂Cl), 6,48 (d, 2H, protón aromático en orto respecto a hidroxil), 6,75 (d, 2H, protón aromático en meta respecto a hidroxil), 7,1 a 7,4 (m, 10H, protones aromáticos)

Ejemplo 2

2-[4-(4-cloro-1,2-difenil-but-1-enil)-fenoxi]-etanol (Compuesto Ib)

Se disolvió 4-(4-cloro-1,2-difenil-but-1-enil)fenol (0,23 g, 0,689 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidruro de sodio (0,025 g, 1,03 mmol) a la solución y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió 2-(2-yodo-etoxi)-tetrahidropirano (0,3 g, 1,17 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Se añadieron a la mezcla porciones adicionales de 2-(2-yodo-etoxi)-tetrahidropirano (0,5 g, 2 mmol) durante siete horas. Después de enfriar y añadir agua, se evaporó el THF y se extrajo tres veces la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con hidróxido sódico acuoso 2 N y agua, se secó con sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo (que es el Compuesto (IV) en el que Pr es tetrahidropirano) se disolvió en etanol y se acidificó con solución acuosa 2 N de cloruro de hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se evaporó y se extrajo con diclorometano. Después de lavar con agua la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con diclorometano/metanol 9,5/0,5 como eluyente. Rendimiento 0,17 g, 59%.

Isómero Z, ^1H RMN (CDCl_3): 2,92 (t, 2H, $=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3,42 (t, 2H, $=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3,85-3,89 (m, 4H, OCH_2CH_2), 6,56 (d, 2H, protón aromático en orto respecto a hidroxilo), 6,80 (d, 2H, protón aromático en meta respecto a hidroxilo), 7,1-7,43 (m, 10H, protones aromáticos).

Ejemplo 3

2-[4-(4-cloro-1,2-difenil-but-1-enil)-fenoxi]-etanol (Compuesto Ib)

El compuesto se preparó por el mismo método descrito en el Ejemplo 4 utilizando 2-(2-yodo-etoximetil)-benceno como reactivo y eliminación del grupo protector bencílico utilizando el método descrito en el Ejemplo (e) de la Patente de EE.UU. n.º 6.891.070 B2. En resumen, la eliminación se llevó a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno, en presencia de Zn en polvo y cloruro de acetilo.

Ejemplo 4

Éster etílico del ácido [4-(4-cloro-1,2-difenil-but-1-enil)-fenoxi]-acético (Compuesto V en el que R es etilo)

4-(4-cloro-1,2-difenil-but-1-enil)fenol (0,5 g, 0,0015 moles), etanol absoluto (10 ml), carbonato potásico (0,62 g, 0,0045 mol) y bromoacetato de etilo (0,373 g, 0,00224 moles) se mezclan bajo atmósfera de nitrógeno y se calientan a reflujo durante 2,5 horas. Después, se filtró la mezcla caliente y el precipitado se lavó con etanol absoluto. El filtrado se evaporó, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. El acetato de etilo se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a sequedad. Rendimiento 260 mg, 52%. El producto se utilizó sin más purificación en la siguiente etapa de reacción.

^1H RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-}d_4$): 1,25 (t, 3H, CH_2CH_3), 2,92 (t, 2H, $=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3,42 (t, 2H, $=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 4,22 (q, 2H, OCH_2CH_3), 4,49 (s, 2H, ArOCH_2), 6,56 (d, 2H, protón aromático en orto con respecto a hidroxilo), 6,80 (d, 2H, protón aromático en meta con respecto a hidroxilo), 7,1-7,43 (m, 10H, protones aromáticos).

Una forma alternativa para realizar la alquilación descrita en el Ejemplo 6 es para sustituir el etanol absoluto y el carbonato de potasio por hidruro de sodio y tetrahidrofurano. Los experimentos preliminares dieron el producto con alto rendimiento (90%) después de un corto tiempo de reacción (aproximadamente 1 hora) a temperatura ambiente.

Ejemplo 5

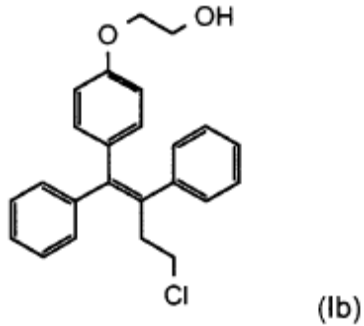
2-[4-(4-cloro-1,2-difenil-but-1-enil)-fenoxi]-etanol (Compuesto Ib)

Se disolvió [4-(4-cloro-1,2-difenil-but-1-enil)-fenoxi]-acético (Ejemplo 4) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidruro de litio y aluminio a la solución en pequeñas porciones hasta que la reacción era completa. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio a la mezcla. El producto se extrajo en tolueno, que se secó y se evaporó a vacío. El rendimiento fue de 100 mg, 43%.

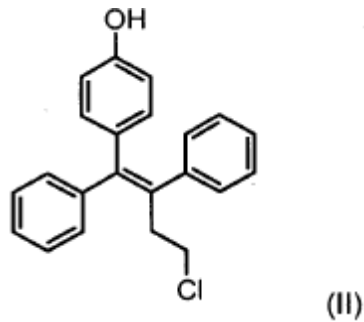
^1H RMN (CDCl_3): 2,92 (t, 2H, $=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3,42 (t, 2H, $=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3,85-3,89 (m, 4H, OCH_2CH_2), 6,56 (d, 2H, protón aromático en orto con respecto a hidroxilo), 6,80 (d, 2H, protón aromático en meta con respecto a hidroxilo), 7,1-7,43 (m, 10H, protones aromáticos).

REIVINDICACIONES

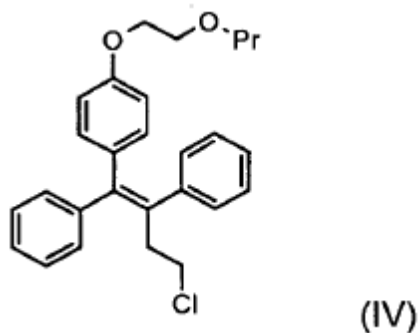
1. Un método para la preparación de un compuesto de fórmula (Ib)



5 en la que un compuesto de fórmula (II)



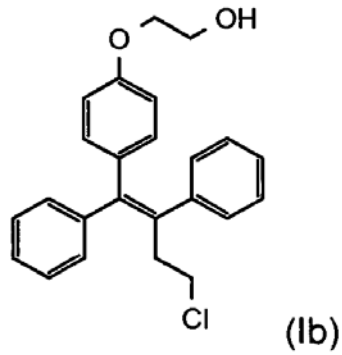
se alquila con un reactivo alquilante de fórmula $X-(CH_2)_2-O-Pr$, en la que X es Cl, Br, I, mesiloxi o tosiloxi, y Pr es un grupo protector, para dar un compuesto de fórmula (IV)



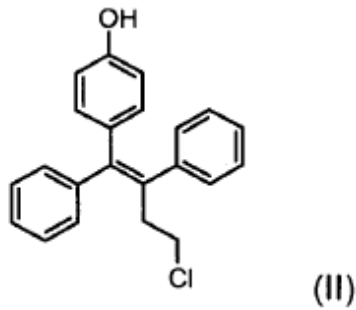
10 que se somete a extracción del grupo protector PR para dar el compuesto de fórmula (Ib), en en la que el compuesto (Ib) es el isómero Z.

2. El método de reivindicación 1, en el que X es I.
3. El método de reivindicación 1, en el que Pr es tetrahidropiraniilo o bencilo.
4. El método de reivindicación 1, en el que Pr es 2-tetrahidropiraniilo.

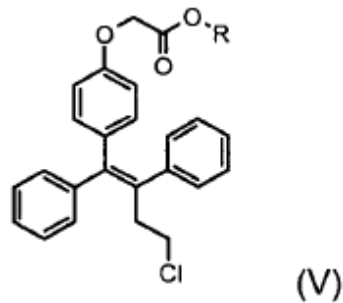
5. El método de reivindicación 4, en el que el grupo protector PR se elimina con ácido.
6. El método de reivindicación 3, en el que Pr es bencilo y se elimina con cloruro de zinc y acetilo.
7. Un método para la preparación de un compuesto de fórmula (Ib):



- 5 en la que un compuesto de fórmula (II)



se alquila con un reactivo alquilante de fórmula X-CH₂-COOR, en la que X es Cl, Br, I, mesiloxi o tosiloxi y R es un alquilo, para dar un compuesto de fórmula (V)



- 10 y el grupo éster de V se reduce para dar el compuesto de fórmula (Ib), en la que el compuesto (Ib) es el isómero Z.
8. El método de la reivindicación 7, en el que X es Br.
9. El método de reivindicación 8, en el que R es un alquilo C₁₋₄.
10. El método de reivindicación 9, en el que R es el etilo.

11. El método de la reivindicación 7, en el que dicho éster se reduce utilizando hidruro de litio y aluminio.
 12. El método según la reivindicación 7, en el que el compuesto de fórmula (II) se prepara por una reacción de McMurry de 4-hidroxibenzofenona con 3-cloropropiofenona.
 13. El método según la reivindicación 7, en el que X en el reactivo alquilante es I, Br o Cl.
- 5
14. El método según la reivindicación 7 o 12, en el que la alquilación se lleva a cabo mediante la utilización de i) carbonato de potasio y etanol absoluto o ii) hidruro de sodio y tetrahidrofurano.
 15. El método según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (II) se prepara por una reacción de McMurry de 4-hidroxibenzofenona con 3-cloropropiofenona.