

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 460 022**

51 Int. Cl.:

C07C 41/30 (2006.01)

C07C 45/72 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2011 E 11702677 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014 EP 2526080**

54 Título: **Nuevos procedimientos de producción de derivados de benzofenona**

30 Prioridad:

19.01.2010 US 296096 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.05.2014

73 Titular/es:

**CAMBREX KARLSKOGA AB (100.0%)
691 85 Karlskoga, SE**

72 Inventor/es:

**EKLUND, LARS y
NILSSON, JONAS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 460 022 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

Nuevos procedimientos de producción de derivados de benzofenona

La presente invención se refiere a un procedimiento de fabricación de ciertas benzofenonas y sus derivados, que pueden ser intermedios útiles para la síntesis de otros compuestos, en especial fármacos (por ejemplo, que contengan alquenos), por ejemplo, moduladores del receptor de estrógeno, tales como Ospemifene® (también conocido como Ophena® o Z-2-[4-(4-cloro-1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]etanol).

Las solicitudes de patente internacional WO 99/42427 y WO 96/07402 describen la síntesis de ciertos alquenos tetrasustituídos derivatizados, describiendo la primera la preparación de *E*-2-[4-(4-cloro-1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]etanol, en la que la síntesis comienza a partir de un precursor de alqueno tetrasustituído, el *E*-4-(4-hidroxi-1,2-difenilbut-1-enil)fenol. En ninguno de los documentos se describe ninguna reacción de formación de un alqueno tetrasustituído. Sin embargo, en un documento al que se hace referencia, la solicitud de patente de EEUU US 4.996.225, se describe la formación de un alqueno tetrasustituído mediante una reacción de eliminación de un tetrahidrofurano 2,2,3-trisustituído.

En el campo general de la química orgánica se conoce la reacción de McMurry, que comprende una reacción de acoplamiento de dos compuestos, conteniendo cada uno restos carbonilo, para formar un alqueno (que puede estar tetrasustituído). La reacción es un acoplamiento reductor que requiere el uso de un cloruro de titanio y un agente reductor, y se sabe que tiene un alcance y versatilidad limitados.

La reacción de McMurry puede utilizar un material de partida de benzofenona, y varios materiales de este tipo son conocidos y están disponibles en el mercado. Es posible que sea necesario preparar ciertas otras benzofenonas sustituidas/derivatizadas.

La solicitud de patente europea EP 0 072 475 describe (véase, por ejemplo, el ejemplo 4) la síntesis de diversos compuestos de benzofenona, que incluyen la 4-(2-hidroxietoxi)benzofenona, a partir de la alquilación de una 4-hidroxibenzofenona con carbonato de etileno. Esta reacción se realiza en presencia de bromuro de tetrabutilamonio (como catalizador), realizándose la reacción en presencia de dimetilformamida como disolvente, bajo condiciones de reacción diluidas. La patente checa CS 196471 describe la síntesis de cierta benzofenona, que comprende realizar una acilación de Friedel-Crafts en el anillo de benceno de un 1-carboxi-2-fenoxietano. En este documento no se describe la alquilación de un resto hidroxilo, estando este resto unido a una benzofenona ya formada.

Las solicitudes de patente de EEUU US 2.831.768 y US 2.182.786 describen cada una la preparación de 4-(2-hidroxietoxi)benzofenona mediante la alquilación de 4-hidroxibenzofenona con etilenclorhidrina (2-cloroetanol), teniendo lugar dicha reacción en presencia de hidróxido de sodio acuoso o hidróxido de sodio etanólico acuoso. No se describe una reacción correspondiente con un agente alquilante diferente.

La solicitud de patente internacional WO 01/60775 describe una reacción de alquilación que emplea carbonato de etileno y un catalizador, tal como un haluro metálico. Sin embargo, este documento no describe una correspondiente reacción sobre una 4-hidroxibenzofenona. Además, se refiere a reacciones secuenciales, en las que una cadena lateral de 2-hidroxietoxi introducida después se alquila en el sitio hidroxilo libre.

El documento US 2008 0207956 se publicó el 28 de agosto de 2008 y se titula "Procedimiento para la preparación de derivados de trifenilbuteno terapéuticamente valiosos".

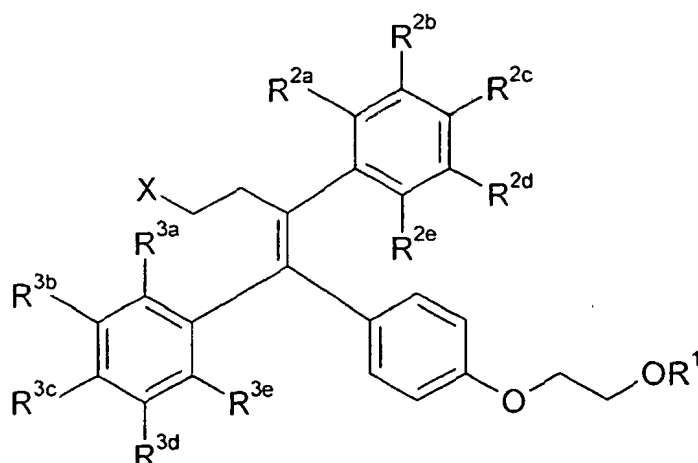
Duan X.-F., J. Org. Chem., 2006, 71, 9873-9876 se publicó en 2006 y se titula *Insights into the General and Efficient Cross McMurry Reactions between Ketones*.

El documento US 4.625.048 se publicó el 25 de noviembre de 1986 y se titula "Ésteres del ácido carbámico".

Por último, la solicitud de patente europea EP 0 425 974 y la solicitud de patente de EEUU and US 5.118.859 describen la alquilación de cierto resto hidroxilo utilizando carbonato de etileno.

El listado o análisis en esta memoria descriptiva de un documento publicado en una fecha aparentemente anterior no debe ser considerado necesariamente como un reconocimiento de que el documento sea parte del estado de la técnica o que sea de conocimiento general común.

En un primer aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I,



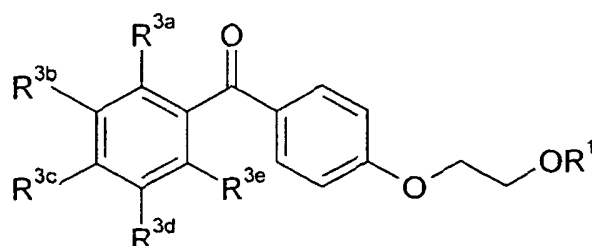
en la que:

X representa halógeno o -OH;

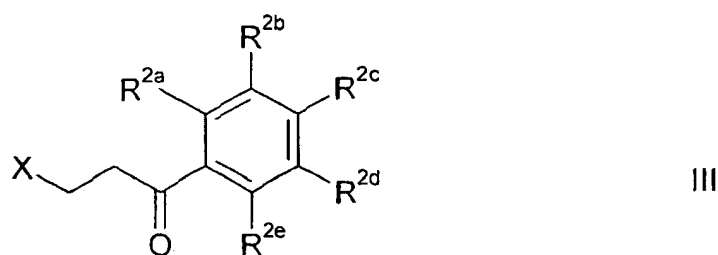
R' representa H o alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido con uno o más grupos -OH;

cada R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} y R^{3e} representan independientemente H o -OH;

5 comprendiendo dicho procedimiento la reacción de un compuesto de fórmula II,



en la que R¹ y R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} y R^{3e} son como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula III,



en la que X y R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d} y R^{2e} son como se definió anteriormente,

denominándose dicho procedimiento en la presente en lo sucesivo "el procedimiento de la invención". Además, los compuestos de fórmula I preparados mediante el procedimiento de la invención pueden denominarse en la presente en lo sucesivo los compuestos de la invención.

El procedimiento de la invención puede realizarse empleando sales, solvatos o derivados protegidos de los compuestos de fórmulas II y III. Los compuestos de fórmula I que pueden producirse con ello pueden o no producirse en forma de una sal o solvato (por ejemplo, una correspondiente sal o solvato), o uno de sus derivados protegidos. En otra realización de la invención, si el compuesto de fórmula I se obtiene en una forma que no sea una sal, puede convertirse en una sal apropiada (por ejemplo, farmacéuticamente aceptable) si se desea.

Los compuestos empleados en los procedimientos o producidos por los procedimientos descritos en la presente pueden contener dobles enlaces y, así, pueden existir como isómeros geométricos *E* (*entgegen*) y *Z* (*zusammen*) alrededor de cada doble enlace individual. Todos estos isómeros y sus mezclas se incluyen dentro del alcance de la invención. Por tanto, el compuesto de fórmula I que puede formarse puede existir como el *E*-isómero, el *Z*-isómero o como una mezcla de dichos isómeros geométricos.

En la presente se indica que el compuesto de fórmula I que puede ser producido por el procedimiento de la invención puede existir como el isómero geométrico *E* o *Z*. Sin embargo, se prefiere que el *Z*-isómero sea el

isómero que se produzca de modo predominante y por eso el compuesto de fórmula I se representa gráficamente como el *Z*-isómero. Preferiblemente, el procedimiento de la invención proporciona compuestos de fórmula I en los que la proporción de isómeros *Z:E* sea mayor que 1:1 (por ejemplo, aproximadamente 2:1 o mayor, preferiblemente aproximadamente 3:1 o mayor, y más preferiblemente aproximadamente 4:1 o mayor (por ejemplo, aproximadamente 4,3:1)). De forma ventajosa, en una realización de la invención, la proporción puede ser mayor que 5:1, por ejemplo, aproximadamente 5,5:1. En otra realización de la invención, el procedimiento de la invención puede permitir lograr unas selectividades aún mejores (de *Z:E*), por ejemplo, si el compuesto de fórmula I se obtiene en una forma cristalina, entonces pueden emplearse técnicas de cristalización/recristalización (tales como las descritas en la presente). En estos casos, el producto de fórmula I puede obtenerse con unas proporciones *Z:E* mayores que 10:1, por ejemplo, el *Z*-isómero puede obtenerse en una proporción de aproximadamente 95% o mayor (comparado con el *E*-isómero), por ejemplo, >98%, tal como aproximadamente o >99%, y lo más preferiblemente solo existe sustancialmente el *Z*-isómero (por ejemplo, aproximadamente 100%) y no hay (o hay una cantidad insignificante) del *E*-isómero.

En el procedimiento de la invención, los compuestos de fórmula I preferidos que pueden producirse incluyen aquellos en los que:

X representa halógeno (lo más preferiblemente, cloro); y/o

R¹ representa H.

En el procedimiento de la invención, otros compuestos de fórmula I preferidos que pueden producirse incluyen aquellos en los que:

cuando R¹ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, entonces está preferiblemente sustituido con un grupo -OH (por ejemplo, en la posición terminal del grupo alquilo, para formar, por ejemplo, un resto -CH₂-CH₂-OH);

al menos tres (por ejemplo, al menos cuatro) de R^{2a} a R^{2e} representan hidrógeno (y el otro u otros representan -OH o H);

o lo más preferiblemente, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} y R^{3e} representan todos hidrógeno.

El procedimiento de la invención se realiza preferiblemente en presencia de un disolvente (o una mezcla de disolventes). El tipo de disolvente puede ser cualquiera que sea adecuado para la reacción de McMurry, por ejemplo, un disolvente aromático (por ejemplo, tolueno o similar) o, preferiblemente, un disolvente aprótico polar (tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dimetoxietano), o una mezcla de cualquiera de estos disolventes. Otros sistemas de disolventes que pueden mencionarse incluyen otros disolventes etéreos, tales como dioxano, diglima, dibutil éter, metil *tert*-butil éter (o sus mezclas), o una mezcla de disolventes, tal como piridina y tetrahidrofurano, tolueno y tetrahidrofurano, y 2-metiltetrahidrofurano y tolueno. Sin embargo, de modo ventajoso, el procedimiento de la invención se realiza en presencia de un disolvente etéreo que, de forma sorprendente, conduce a un aumento inesperado en el rendimiento (en especial cuando se realiza en presencia de 2-metiltetrahidrofurano) y, por tanto, también hace posible aislar el compuesto de fórmula I deseado mediante cristalización (el aislamiento del compuesto de fórmula I mediante cristalización puede no ser posible si el rendimiento es bajo y/o el disolvente de la cristalización no es adecuado).

Cuando se emplea un disolvente, entonces se emplea preferiblemente entre aproximadamente 0,1 ml y aproximadamente 10 ml de la cantidad total de disolvente por mmol del compuesto de fórmula II (o del compuesto de fórmula III), por ejemplo, entre aproximadamente 0,2 ml y 8 ml por mmol, y preferiblemente entre aproximadamente 0,5 ml y 5 ml (por ejemplo, de aproximadamente 3,5 ml o preferiblemente de aproximadamente 2,5 ml por mmol del compuesto de fórmula II (o del compuesto de fórmula III)). La cantidad de disolvente empleado (es decir, la concentración de los compuestos de fórmulas II y III en el procedimiento de la invención) puede tener un efecto sobre el rendimiento y/o la selectividad del procedimiento de la invención. Por ejemplo, cuando la mezcla de reacción está más diluida, de modo ventajoso el rendimiento y/o la selectividad (*Z:E*) del procedimiento de la invención puede aumentar. Por tanto, en una realización, el procedimiento de la invención se realiza, de modo ventajoso, en presencia de hasta o de aproximadamente 10 ml de disolvente (por ejemplo, de hasta o de aproximadamente 5 ml, tal como de aproximadamente 3,5 ml) por mmol del compuesto de fórmula II. Por otra parte, evidentemente y por razones ambientales, debe considerarse la minimización del volumen de disolvente empleado. Por tanto, generalmente se emplean aproximadamente 3,5 ml (por ejemplo, 3,7 ml) de disolvente por mmol del compuesto de fórmula II (o del compuesto de fórmula III). Sin embargo, la cantidad exacta de disolvente no influye mucho sobre el procedimiento de la invención (o sobre la esencia de la invención). Los expertos en la técnica apreciarán que el procedimiento de la invención puede realizarse fundamentalmente a cualquier concentración adecuada.

El procedimiento de la invención comprende la reacción de McMurry entre los (restos carbonilo de los) compuestos

de fórmulas II y III. Por tanto, la reacción se realiza en presencia de un compuesto de cloruro de titanio, por ejemplo, $TiCl_3$ o preferiblemente $TiCl_4$, y en presencia de un agente reductor (o empleando otras condiciones o procedimientos reductores adecuados; preferiblemente, se realiza en presencia de un agente reductor), por ejemplo, $LiAlH_4$ (o similar, por ejemplo, $Al/AICl_3$), o un metal reductor, tal como aluminio, potasio, magnesio o, preferiblemente, cinc, tal como polvo de cinc (otros que pueden mencionarse incluyen acoplamiento de Zn-Cu, litio, sodio, calcio y Mg/Hg). La combinación más preferida incluye $TiCl_4$ y cinc (por ejemplo, polvo de cinc). Otras condiciones/procedimientos reductores que pueden mencionarse incluyen la presencia de otro metal reductor adecuado que puede ser más respetuoso con el medioambiente que los mencionados anteriormente (por ejemplo, cinc), tal como magnesio, calcio o ciertos otros metales del grupo I o del grupo II.

Generalmente, la proporción molar de los compuestos de fórmula II y II en el procedimiento de la invención es de aproximadamente 1:1 (pero puede estar en cualquier punto entre aproximadamente 2:1 y 1:2, y puede depender del material que los expertos en la técnica quieran utilizar en exceso). Preferiblemente, se emplea al menos un equivalente molar del compuesto de cloruro de titanio (por ejemplo, $TiCl_4$), y más preferiblemente se emplea en exceso, por ejemplo, en una proporción de aproximadamente (o mayor que) 1,1:1 de compuesto de cloruro de titanio y compuesto de fórmula II (o III), preferiblemente de aproximadamente (o mayor que) 1,2:1, y lo más preferiblemente, de aproximadamente (o mayor que) 1,3:1 (por ejemplo, de aproximadamente 1,35:1). Otras cantidades preferidas del cloruro de titanio que pueden mencionarse incluyen de aproximadamente (o mayor que) 1,5:1, por ejemplo, entre 1,5:1 y 3:1, tal como de aproximadamente 1,75:1 a 2,25:1, por ejemplo, de aproximadamente 2:1).

La cantidad de agente reductor debe ser al menos suficiente (en términos de equivalentes molares) para permitir que la reducción se realice completamente. Tal como se indicó anteriormente en la presente, el agente reductor que está presente puede ser un metal reductor, tal como cinc (por ejemplo, polvo de cinc). Cuando es un metal reductor, entonces el número de equivalentes depende del número de electrones que debe ganar la reacción (es decir, el procedimiento de la invención). Por ejemplo, cuando el metal reductor es cinc, hay presentes preferiblemente al menos dos equivalentes molares, comparado con el compuesto de fórmula II (o el compuesto de fórmula III) empleado en el procedimiento de la invención, por ejemplo, de aproximadamente (o al menos) 2 equivalentes, preferiblemente de aproximadamente (o al menos) 2,5 equivalente. Preferiblemente, el número de equivalentes del metal reductor (por ejemplo, cuando es cinc), comparado con el compuesto de fórmula II (o el compuesto de fórmula III) es de entre aproximadamente 2 y 5 equivalentes (por ejemplo, entre aproximadamente 2,5 y 4 equivalentes, tal como al menos, o aproximadamente 3,5 equivalentes, tal como de aproximadamente 3,8 equivalentes). Sin embargo, generalmente el número de equivalentes del metal reductor (por ejemplo, cinc) en el procedimiento de la invención se compara con los equivalentes del compuesto de titanio empleado. Como tal, está presente preferiblemente al menos un equivalente de metal reductor (por ejemplo, cinc) por equivalente de compuesto de titanio, pero preferiblemente están presentes al menos, o aproximadamente 1,5 equivalentes de metal reductor por equivalente de compuesto de titanio, por ejemplo, entre aproximadamente 1,5 y 2,5 equivalentes, tal como entre aproximadamente 1,7 y 2,3 equivalentes, en especial aproximadamente 2 equivalentes.

Los reactivos/materiales de partida y cualquier disolvente que pueda estar presente puede añadirse al recipiente de la reacción en cualquier orden. Por ejemplo, el agente reductor (por ejemplo, polvo de cinc) puede añadirse primero al recipiente de la reacción, junto con cualquier disolvente (por ejemplo, una porción del disolvente) (por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano) que pueda emplearse. Después, la mezcla del agente reductor y el disolvente puede o no enfriarse (es decir, la mezcla puede mantenerse a la misma temperatura) por debajo de la temperatura ambiente, por ejemplo, por debajo de aproximadamente 10 °C, por ejemplo, por debajo de aproximadamente 0 °C, y preferiblemente se enfría hasta aproximadamente -5 °C. Entonces puede añadirse el compuesto de cloruro de titanio (por ejemplo, $TiCl_4$) a la mezcla de reacción, y esta adición es preferiblemente lenta, puesto que la adición es exotérmica. La adición dependerá de la cantidad de compuesto de cloruro de titanio y de la escala global de la reacción. Sin embargo, cuando se emplean aproximadamente 10 mmol de compuesto de cloruro de titanio, entonces la adición puede realizarse a lo largo de un periodo de al menos 5 minutos, preferiblemente al menos 10 minutos, y lo más preferiblemente a lo largo de aproximadamente 20 minutos. En cualquier caso, la adición del compuesto de cloruro de titanio se realiza a una velocidad para que se mantenga preferiblemente la temperatura global de la reacción por debajo o aproximadamente a 25 °C, por ejemplo, por debajo o aproximadamente a 10 °C (preferiblemente por debajo de aproximadamente 0 °C). Después de la adición del compuesto de cloruro de titanio, la mezcla de reacción (es decir, la mezcla de disolvente, agente reductor y compuesto de cloruro de titanio) después puede calentarse hasta una temperatura adecuada (por ejemplo, hasta por encima de 30 °C, por ejemplo, por encima de 50 °C, preferiblemente por encima de 80 °C, y lo más preferiblemente de aproximadamente 80 a 82 °C, o a reflujo), por ejemplo durante al menos una hora, por ejemplo, aproximadamente 2 horas. A esta mezcla de reacción pueden añadirse entonces los compuestos de fórmulas II y III (es decir, al intervalo de temperatura elevada indicado anteriormente, más preferiblemente a reflujo). Esta mezcla de reacción "completa" después puede calentarse a las elevadas temperaturas indicadas anteriormente (por ejemplo, a reflujo) durante otro periodo

de tiempo, por ejemplo, al menos una hora, por ejemplo, aproximadamente 2 horas. Los expertos en la técnica pueden ser capaces de determinar (y/o ajustar) la longitud de la reacción.

Se ha indicado anteriormente que los reactivos/materiales de partida/disolvente pueden añadirse en cualquier orden. En una realización de la invención, los compuestos de fórmulas II y III, el agente reductor (por ejemplo, un metal reductor, tal como cinc) y el disolvente (por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano) pueden añadirse primero al recipiente de la reacción. Preferiblemente, esta mezcla inicial (que puede ser una suspensión) se desgasifica y el recipiente se rellena con un gas inerte (por ejemplo, nitrógeno). El procedimiento de la invención se desarrolla de una manera más eficaz cuando se realiza bajo una atmósfera inerte (proporcionando con ello mejores rendimientos, productos más puros, etc.). La mezcla de reacción puede enfriarse por debajo de la temperatura ambiente, tal como se describe en la presente, por ejemplo, puede enfriarse hasta o por debajo de 15 °C antes de la adición del compuesto de titanio (por ejemplo, $TiCl_3$, o preferiblemente $TiCl_4$). Tal como se mencionó anteriormente en la presente, el compuesto de titanio se añade preferiblemente a la mezcla de reacción de forma que la temperatura de la reacción se mantenga por debajo de aproximadamente 20 °C, y así el compuesto puede añadirse lentamente a lo largo de un periodo de tiempo. La mezcla de reacción (los compuestos de fórmula II y III, el agente reductor, el compuesto de titanio y el disolvente) después puede calentarse por encima de la temperatura ambiente, por ejemplo, por encima de aproximadamente 40 °C, por ejemplo, aproximadamente 50 °C, y la mezcla de reacción puede mantenerse a esa temperatura durante un periodo de tiempo (por ejemplo, entre aproximadamente 5 y 25 minutos, tal como aproximadamente 15 minutos). Después, el disolvente (por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano) que puede estar presente en la mezcla de reacción puede destilarse de esta (preferiblemente más del 10% del disolvente, por ejemplo, más del 25%, tal como más o aproximadamente 50%, por ejemplo, aproximadamente 55% del disolvente se retira por destilación), por ejemplo, calentando la mezcla de reacción (por ejemplo, a aproximadamente 70°C) a presión reducida (por ejemplo, a aproximadamente 650 mbar) durante un periodo de tiempo (por ejemplo, más de aproximadamente 1 hora), dependiendo del tiempo que tarda en eliminarse la cantidad deseada de disolvente. El agente reductor (por ejemplo, un metal reductor, tal como cinc) después puede eliminarse (por ejemplo, mediante filtración) y puede eliminarse más disolvente (por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano, hasta 100% del remanente) mediante destilación. De forma ventajosa, el disolvente que puede emplearse en el procedimiento de la invención puede reciclarse de esta manera (por ejemplo, más del 50% puede reciclarse, tal como aproximadamente 70%, pero incluso puede reciclarse hasta sustancialmente todo el disolvente empleado). Evidentemente, esto presenta una ventaja beneficiosa, por ejemplo, desde el punto de vista medioambiental y de coste.

De forma ventajosa, no es necesario que la reacción se complete antes de la destilación del disolvente (por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano) que puede emplearse en el procedimiento de la invención (por ejemplo, en el momento en que la mezcla de reacción se calienta hasta por encima de la temperatura ambiente y se mantiene durante un periodo de tiempo). Por ejemplo, en este momento, la mezcla de reacción puede consistir en un producto o productos intermedios, tales como uno o más alcoholes o dioles. Sin embargo, la reacción del procedimiento de la invención puede avanzar hasta que se completa (o hasta rendimientos mayores) al mismo tiempo que se retira mediante destilación cualquier disolvente (por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano) de la mezcla de reacción (por ejemplo, tal como se describió anteriormente en la presente). Esto resulta ventajoso, porque la reacción del procedimiento de la invención se combina con la eliminación (mediante destilación, reciclado) del disolvente (por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano), aumentando con ello la eficacia del procedimiento.

Se mencionó anteriormente que los compuestos de fórmulas II y III pueden añadirse a la mezcla de reacción (es decir, al recipiente de reacción que contiene el agente reductor), en cuyo caso los propios compuestos de fórmulas II y III pueden predisolverse en una porción del disolvente que puede emplearse en el procedimiento de la invención. Sin embargo, los compuestos de fórmulas II y III pueden estar en lotes (es decir, en cualquier proporción/orden, en el que un "lote" puede ser una proporción de solo el compuesto de fórmula II, solo el compuesto de fórmula III o una mezcla de los compuestos de fórmulas II y III, en el que cada lote de compuesto/compuestos puede disolverse o predisolverse en el disolvente empleado en el procedimiento de la invención). Por tanto, la adición puede realizarse como sigue: adición del 10% del compuesto de fórmula II (o del compuesto de fórmula III), seguido de la adición de una mezcla que contiene el 90% remanente del compuesto de fórmula II (o III) y (100%) del compuesto de fórmula III (o II, según sea apropiado). El anterior ejemplo solo es ilustrativo de la posible adición discontinua o "desplazada" de los reactivos del procedimiento de la invención. Además, no es necesario que la adición sea de los compuestos de fórmulas II y III al recipiente de reacción que contiene el agente reductor, el orden de la adición puede ser tal que el agente reductor (por ejemplo, la combinación de $TiCl_4$ y cinc; opcionalmente en presencia del disolvente que puede emplearse en el procedimiento de la invención, por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano) se añade a los compuestos de fórmulas II y III (pudiendo estar dichos compuestos predisueltos en un disolvente empleado en el procedimiento de la invención, por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano). Después de la adición de todos los reactivos que se emplean en el procedimiento de la invención, tal como se indicó anteriormente, la mezcla de reacción "completa" puede calentarse a reflujo (o al intervalo de temperatura elevada indicado anteriormente en la presente) durante un periodo de tiempo adicional,

por ejemplo, al menos una hora, por ejemplo, aproximadamente 2 horas (aunque la longitud de tiempo real puede ser determinada por los expertos en la técnica).

5 Después de la mezcla de reacción "completa" se haya calentado al intervalo de temperatura elevada indicado anteriormente en la presente (por ejemplo, a reflujo), luego puede enfriarse hasta aproximadamente la temperatura ambiente, tras lo cual puede añadirse un ácido acuoso (por ejemplo, un hidroháluro acuoso, tal como HCl ac.) para extinguir la reacción. El ácido acuoso puede añadirse en porciones en orden para minimizar el calor producido, por ejemplo, puede añadirse una porción de HCl 1 M, y después puede añadirse otra porción de HCl 6 M. El compuesto deseado después puede extraerse con un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, un disolvente aromático, tal como tolueno, o puede no ser necesario añadir más disolvente en la etapa de extracción, por ejemplo, si la mezcla de reacción es bifásica después de que se extinga (en cuyo caso las fases pueden separarse).

10 Por ejemplo, después de que el disolvente empleado en el procedimiento de la invención (por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano) se haya destilado de la mezcla de reacción, puede añadirse disolvente (por ejemplo, un disolvente orgánico aromático, tal como tolueno) antes de extinguir la reacción como se indicó anteriormente, manteniendo preferiblemente la mezcla de reacción por debajo de aproximadamente 20 °C (por tanto añadiendo el reactivo de extinción, por ejemplo, HCl en porciones). El producto deseado (en la capa orgánica) entonces puede separarse (o "cortarse") de la capa acuosa (por ejemplo, a una temperatura elevada, por ejemplo, a aproximadamente 30 °C), y después la capa orgánica puede lavarse (por ejemplo, con dos porciones de agua, que después pueden cortarse y desecharse a una temperatura elevada, por ejemplo, a aproximadamente 55 °C). La capa orgánica (que puede comprender el disolvente empleado en el procedimiento de la invención, por ejemplo, tolueno y 2-metiltetrahidrofurano residual y agua) entonces puede concentrarse, por ejemplo, mediante destilación a presión reducida (por ejemplo, entre aproximadamente 37 °C y 60 °C de aproximadamente 150 a aproximadamente 50 mbar) para dejar un disolvente residual. Al disolvente residual se le añade un sistema de disolventes que estimule la cristalización (por ejemplo, metanol y agua, según se describió anteriormente en la presente). Este procedimiento puede, de forma ventajosa, aumentar el rendimiento, la pureza y/o la selectividad del compuesto de fórmula I deseado.

15 Las temperaturas elevadas empleadas en los procedimientos de tratamiento no son esenciales, puesto que las fases orgánica y acuosa pueden cortarse/separarse a temperatura ambiente. Sin embargo, aunque no son críticas, se prefiere emplear temperaturas elevadas (tales como las mencionadas anteriormente en la presente) para lograr una separación de fases aún más rápida, aumentando con ello la eficacia del procedimiento de tratamiento. Esto puede resultar particularmente importante cuando se emplea un procedimiento transformado a escala.

20 Dada la naturaleza del procedimiento de la invención y de los reactivos empleados, el procedimiento de la invención se realiza preferiblemente en presencia de una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo una atmósfera de nitrógeno.

25 Se ha indicado anteriormente que la cristalización del compuesto de fórmula I puede realizarse en un disolvente concreto. Por tanto, en otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para el aislamiento/purificación de un compuesto de fórmula I, tal como se definió anteriormente en la presente, comprendiendo dicho procedimiento la cristalización o la precipitación del compuesto, en un sistema de disolventes, que en lo sucesivo en la presente también se denomina un procedimiento de la invención.

30 El sistema de disolventes puede comprender un alcohol (por ejemplo, metanol), opcionalmente mezclado con agua. El compuesto de fórmula I primero puede disolverse en el sistema de disolventes (y opcionalmente calentarse para lograr la disolución y/o para obtener una disolución transparente) y después enfriarse hasta la temperatura ambiente (o menor, por ejemplo, a 25 °C o menor, tal como a 20 °C o menor, preferiblemente a 15°C o menor, y lo más preferiblemente a 10 °C o menor, por ejemplo, a aproximadamente 8 °C) para lograr la cristalización. El sistema de disolventes preferiblemente comprende una mezcla de alcohol y agua. El sistema de disolventes también puede comprender una mezcla de acetona y agua, acetato de etilo y heptanos y/o tolueno y heptanos. Se prefiere que uno de los disolventes del sistema de disolventes (que es preferiblemente una mezcla de dos o más (por ejemplo, dos) disolventes diferentes) comprenda un disolvente relativamente polar, tal como agua, un alcohol (por ejemplo, metanol o isopropanol), dimetilformamida, ácido acético y/o ácido propiónico. Por ejemplo, el sistema de disolventes comprende al menos 10% de dicha mezcla (por ejemplo, una mezcla de alcohol y agua), por ejemplo, al menos 25% y preferiblemente al menos 50%. Más preferiblemente, el sistema de disolventes comprende al menos 75% de dicha mezcla, en particular al menos 90%, por ejemplo, al menos 95%, y lo más preferiblemente el sistema de disolventes comprende exclusivamente una mezcla de alcohol y agua (es decir, aproximadamente o cerca de 100%; el sistema de disolventes puede comprender menos del 5% (preferiblemente menos del 2%, por ejemplo, menos del 1%) de otros disolventes y/o impurezas).

35 Cuando se emplea una mezcla de un alcohol (por ejemplo, metanol) y agua como sistema de disolventes,

entonces preferiblemente el alcohol está presente como el disolvente principal, es decir, la proporción (en volumen) de alcohol:agua es mayor que 1:1, por ejemplo, mayor que 2:1, por ejemplo, aproximadamente o mayor que 3:1 (por ejemplo, 4:1) y lo más preferiblemente de aproximadamente 5:1 o mayor (por ejemplo, aproximadamente 5,2:1). El volumen del disolvente (por ejemplo, mezcla de metanol y agua, o 2-metiltetrahidrofurano) puede ser determinado por los expertos en la técnica, dependiendo de la cantidad del material que se va a cristalizar. Sin embargo, se prefiere que, cuando se supone una reacción cuantitativa (entre los compuestos de fórmulas II y III), entonces el volumen del disolvente de cristalización sea lo más preferiblemente de aproximadamente 2 ml por mmol del compuesto de fórmula I (que se supone que se produce mediante una reacción cuantitativa), aunque cualquier volumen apropiado de disolvente es adecuado, por ejemplo, entre 0,5 ml por mmol y 10 ml por mmol (por ejemplo, entre 1 ml por mmol y 5 ml por mmol). Para aumentar la pureza del compuesto de fórmula I deseado, el volumen del disolvente (por mol del compuesto de fórmula I) en el procedimiento de cristalización/precipitación puede ser relativamente alto.

El procedimiento de cristalización/precipitación de la invención descrito en la presente tiene la ventaja adicional de que el compuesto de fórmula I puede estar presente en la mezcla de reacción con otros productos (por ejemplo, material de partida sin reaccionar u otros subproductos no deseados), pero este procedimiento de purificación/aislamiento todavía puede realizarse. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I puede estar presente en menos del 95% (por ejemplo, menos del 90%, tal como menos del 80%, o incluso menos del 50%, por ejemplo, menos o aproximadamente 40%, siendo el resto subproductos) de la mezcla que se va a cristalizar/precipitar, pero el producto aislado/purificado formado de esta manera puede no contener estos productos no deseados (y puede estar presente en un porcentaje mayor, tal como mayor que 95%, por ejemplo, mayor que 99%, tal como cerca o al 100%, en el producto formado).

Además, el procedimiento de cristalización/precipitación de la invención también puede aumentar la selectividad Z:E del compuesto de fórmula I producido mediante el procedimiento de la invención. Por tanto, no solo el procedimiento de cristalización/precipitación aísla el producto de fórmula I de los materiales de partida sin reaccionar u otros productos no deseados, sino que también puede mejorar la proporción Z:E. Tal como se indicó anteriormente en la presente, la proporción es mayor que 1:1, por ejemplo, aproximadamente 4:1 o mayor. El procedimiento de cristalización/precipitación de la invención puede aumentar esta proporción a aproximadamente o mayor que 10:1, por ejemplo, a aproximadamente o mayor que 20:1 (por ejemplo, 50:1), y en especial a aproximadamente o mayor que 90:1 (por ejemplo, 99:1), por ejemplo, en particular cuando el producto obtenido comprende sustancialmente todo (por ejemplo, 100% o cerca) el Z-isómero. Evidentemente, el hecho de que el procedimiento de la invención proporciona un producto cristizable resulta ventajoso, puesto que puede obtenerse el Z-isómero del producto y después puede aislarse.

En el procedimiento de cristalización/aislamiento de la invención, el sistema de disolventes (que comprende, por ejemplo, metanol, agua y tolueno residual) en el que se disuelve el compuesto preparado mediante el procedimiento de la invención, puede calentarse, por ejemplo, hasta aproximadamente 50 °C, después enfriarse hasta aproximadamente 48 °C y opcionalmente (y preferiblemente) sembrarse. La mezcla después puede enfriarse a lo largo de un periodo de tiempo (por ejemplo, lentamente, por ejemplo, a lo largo de más de una hora, tal como a lo largo de aproximadamente 5 horas) a temperatura ambiente o menor (por ejemplo, a aproximadamente 15 °C), tras lo cual esta temperatura puede mantenerse durante un periodo de tiempo adicional (por ejemplo, más de 2 horas, tal como más de 6 horas, por ejemplo, aproximadamente 12 horas o más), dependiendo de la cantidad de producto que cristaliza/precipita de la disolución (es decir, el periodo de tiempo puede ser mayor o menor; el rendimiento puede aumentar si el periodo de tiempo es mayor). Después el producto puede separarse/aislarse, por ejemplo, mediante filtración. Este procedimiento puede aumentar, de forma ventajosa, el rendimiento, la pureza y/o la selectividad del compuesto de fórmula I deseado. Por ejemplo, puede obtenerse un compuesto de fórmula I con mayor pureza y/o mejor selectividad (es decir, mejor selectividad Z:E según se indicó anteriormente). Además, unas recristalizaciones (por ejemplo, realizadas en los sistemas de disolventes de cristalización descritos en la presente) también pueden aumentar aún más la pureza/selectividad, etc.

Los procedimientos de cristalización/recristalización de la invención permiten lograr una pureza alta, por ejemplo, una pureza según HPLC mayor que 90%, por ejemplo, mayor que 95%, tal como mayor que 98% (por ejemplo, mayor que 99%, tal como mayor que 99,5% o 99,9%).

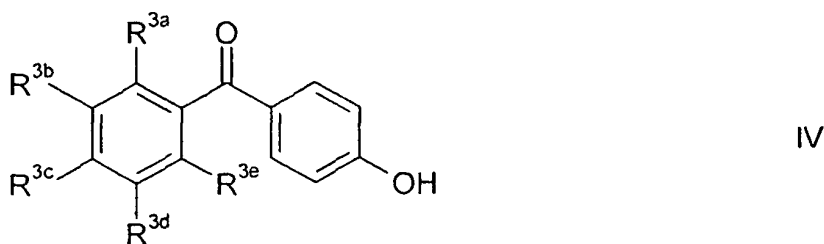
Las temperaturas de cristalización y los tiempos de cristalización dependen de la concentración del compuesto en la disolución, y del sistema de disolventes utilizado.

La formación de una forma cristalina concreta de un compuesto puede ser ventajosa (comparado, por ejemplo, con una forma amorfa), puesto que las formas cristalinas pueden ser más fáciles de purificar y/o manipular. Las formas cristalinas también pueden tener una mejor estabilidad en estado sólido y caducidad (por ejemplo, pueden conservarse durante periodos de tiempo más largos sin un cambio sustancial en las características fisicoquímicas, por ejemplo, composición química, densidad y solubilidad).

Los expertos en la técnica apreciarán que si un compuesto puede obtenerse en una forma cristalina estable, entonces pueden solucionarse varios de los problemas/desventajas mencionados anteriormente con las formas amorfas. Debe advertirse que no siempre pueden obtenerse las formas cristalinas, o no siempre pueden obtenerse con facilidad. En efecto, generalmente no es posible predecir (por ejemplo, a partir de la estructura molecular de un compuesto) cuál será el comportamiento de cristalización de un compuesto concreto, o una de sus sales. Generalmente, esto solo se determina de modo empírico.

En otra realización de la invención, se proporciona una combinación de los procedimientos de la invención descritos en la presente. Por ejemplo, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I (que comprende la reacción de un compuesto de fórmula II y III, tal como se definió anteriormente en la presente, denominada en lo sucesivo en la presente procedimiento (i)), seguido de una cristalización (o precipitación), tal como se definió anteriormente en la presente (denominado en lo sucesivo en la presente procedimiento (ii)). Preferiblemente, el procedimiento (ii) se realiza directamente después del procedimiento (i), por ejemplo, mediante la separación del compuesto de fórmula I (por ejemplo, mediante la extracción y la eliminación/evaporación del disolvente), seguido del mezclado/contacto del compuesto de fórmula I con el sistema de disolventes del procedimiento de cristalización. Como alternativa, en otra realización preferida de la invención, el procedimiento (ii) puede realizarse directamente después del procedimiento (i) y en el mismo recipiente de reacción.

Los compuestos de fórmula II y III pueden ser conocidos, o derivarse/sintetizarse con facilidad a partir de compuestos conocidos utilizando etapas o transformaciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica. Sin embargo, en otra realización de la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula II, según se definió anteriormente en la presente, pero en la que R¹ representa H, que



comprende la reacción de un compuesto de fórmula IV,

en la que de R^{3a} a R^{3e} son como se definió anteriormente en la presente (y preferiblemente son todos H), con carbonato de etileno, en presencia de un catalizador, y se caracteriza porque la reacción se realiza en presencia de menos de 1 gramo de disolvente por gramo de carbonato de etileno (o menos de 1 gramo de disolvente por gramo del compuesto de fórmula IV), denominándose también dicho procedimiento en la presente en lo sucesivo el procedimiento de la invención.

Como alternativa, el compuesto de fórmula II también puede prepararse mediante otras reacciones convencionales de un compuesto de fórmula IV, según se definió anteriormente en la presente, con un compuesto de fórmula V,



en la que X¹ representa un grupo saliente adecuado, tal como cloro, bromo, yodo o un grupo sulfonato; y R¹ es como se definió anteriormente en la presente, o un derivado protegido de este (por ejemplo, un derivado protegido en -OH, en la que R¹ representa hidrógeno), bajo condiciones de reacción de alquilación convencionales, por ejemplo, en presencia de una base, tal como un base con una base de metal alcalino (por ejemplo, Na₂CO₃, K₂CO₃, K₃PO₄, t-BuONa, t-BuOK o, preferiblemente, CH₃ONa), o mezclas de bases, y (a) un disolvente o disolventes apropiados (tales como diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, dimetilformamida o similares, o sus mezclas) bajo condiciones convencionales, tales como a temperatura ambiente o a una temperatura elevada (las condiciones de reacción también pueden ser las descritas en la solicitud de patente internacional WO 01/60775).

El procedimiento de la invención (para obtener compuestos de fórmula II) puede realizarse empleando sales, solvatos o derivados protegidos de los compuestos de partida (de fórmula IV y carbonato de etileno). Los compuestos de fórmula II que puede producirse así pueden o no producirse en forma, por ejemplo, de una sal o solvato (por ejemplo, de una correspondiente sal o solvato), o uno de sus derivados protegidos.

De forma ventajosa, en este procedimiento de la invención para obtener compuestos de fórmula II, el producto puede producirse con rendimientos muy altos, por ejemplo, mayores que 80%, por ejemplo, mayores que 90%, o un rendimiento casi cuantitativo. Además, el producto deseado puede aislarse/purificarse mediante cristalización.

En la presente se indica que el procedimiento de la invención (para preparar un compuesto de fórmula II) puede realizarse en una cantidad concreta de disolvente (o en ausencia de disolvente). Cuando se emplea un disolvente, entonces este disolvente preferiblemente es un disolvente aromático (por ejemplo, benceno o, preferiblemente, tolueno o xileno, o una mezcla de xilenos, es decir, *orto*-, *meta*- y/o *para*-xileno, siendo el disolvente más preferido el tolueno). Este procedimiento de la invención se realiza en presencia de un volumen/masa relativamente pequeño de disolvente (o sin disolvente), es decir, a alta concentración. Preferiblemente, se realiza en presencia de menos de 1 gramo de disolvente por 5 g de compuesto de fórmula IV (más preferiblemente, aproximadamente 1 gramo o menos por 10 g, en particular aproximadamente 1 gramo o menos por 20 g, y más en particular, aproximadamente 1 gramo o menos por 25 g). Lo más preferiblemente, el procedimiento de la reacción se realiza en presencia de aproximadamente 25 g del compuesto de fórmula IV por gramo de disolvente. Como alternativa, la concentración relativamente alta de este procedimiento de la invención puede expresarse en términos de moles de compuesto de fórmula IV por ml de disolvente. Así, puede realizarse en presencia de menos de 100 ml de disolvente por mol de compuesto de fórmula IV, por ejemplo, menos de 50 ml por mol, preferiblemente menos de 25 ml por mol, y lo más preferiblemente menos de 15 ml por mol. Lo más preferiblemente, el procedimiento de la invención se realiza en presencia de aproximadamente 10 ml o menos (por ejemplo, aproximadamente 9 ml) de disolvente por mol de compuesto de fórmula IV.

En el procedimiento de la invención (para preparar un compuesto de fórmula II) se ha indicado anteriormente que puede emplearse una cantidad concreta de disolvente. Preferiblemente, se emplea un disolvente, por ejemplo, carbonato de etileno disuelto en dicho disolvente (en las cantidades mencionadas anteriormente) para evitar el depósito de carbonato de etileno sobre una superficie del recipiente de reacción (por ejemplo, cuando la superficie está fría, esto puede suceder). La cantidad de disolvente puede ser importante, por ejemplo, no debe ser excesiva (porque quizá sea necesario presurizar el recipiente de reacción para alcanzar ciertas temperaturas de reacción), pero puede ser necesario solo un volumen relativamente pequeño de disolvente; por ejemplo, en comparación con el carbonato de etileno, la cantidad de disolvente puede ser menor que 1 gramo por 5 g de carbonato de etileno (más preferiblemente, aproximadamente 1 gramo o menos por 10 g, en particular aproximadamente 1 gramo o menos por 15 g). Los disolventes preferidos se mencionaron anteriormente, siendo el más preferido el tolueno.

El procedimiento de la invención (para preparar un compuesto de fórmula II) se realiza en presencia de un catalizador, que puede ser cualquier catalizador adecuado, por ejemplo, un carbonato (tal como carbonato de potasio) o similar, o preferiblemente un haluro metálico, un haluro de amonio cuaternario o un haluro de fosfonio cuaternario, o sus mezclas. Estos catalizadores incluyen un haluro de sodio o potasio (en el que el haluro puede ser cloruro, bromuro o yoduro), un haluro de tetraetilamonio (en el que el haluro puede ser cloruro, bromuro o yoduro), cloruro de metiltrioctilamonio y un haluro de tetraetilfosfonio (en el que el haluro puede ser cloruro, bromuro o yoduro). Otros catalizadores incluyen haluros del grupo I o del grupo II (preferiblemente del grupo I, es decir, los metales alcalinos) (por ejemplo, yoduros, bromuros y/o cloruros, en especial haluros de litio). Los catalizadores más preferidos incluyen haluros metálicos (por ejemplo, sodio), en especial yoduro de sodio. La cantidad de catalizador no atañe al procedimiento de la invención. Sin embargo, se prefiere emplear una proporción molar entre 0,001:1 a 0,1:1 (por ejemplo, de 0,01:1 a 0,1:1) de catalizador:compuesto de fórmula IV (por ejemplo, una proporción de aproximadamente 0,06:1, y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,03:1), pero los expertos en la técnica apreciarán que puede emplearse más o menos catalizador.

Cuando el catalizador es un haluro, los aniones haluro del catalizador pueden provocar primero la apertura del anillo del carbonato de etileno y, junto con la pérdida del protón del grupo hidroxilo (del compuesto de fórmula IV), pueden formar un intermedio de mono-(2-cloroetil) éster del ácido carbónico. El hidroxianión desprotonado del compuesto de fórmula IV después puede reaccionar con cualquiera de estas formas intermedias, pudiendo sufrir (por ejemplo, de forma concurrente) dicho intermedio de ácido carbónico una alquilación (por ejemplo, en una reacción de sustitución nucleófila, disipando el haluro) y una descarboxilación, formando con ello el compuesto de fórmula II deseado (y dióxido de carbono y regenerando el anión haluro).

Los reactivos/reactantes empleados en el procedimiento de la invención pueden añadirse en cualquier etapa y en cualquier orden, y la mezcla de reacción puede calentarse hasta una temperatura adecuada, por ejemplo, hasta la temperatura de reacción que provoca la fusión de la mezcla de reacción. Por ejemplo, la mezcla del compuesto de fórmula IV, carbonato de etileno y disolvente (que preferiblemente ebulle por encima de 80 °C, por ejemplo, por encima de 100 °C) puede calentarse por encima de la temperatura ambiente, por ejemplo, por encima de 60 °C, tal como por encima de 80 °C (por ejemplo, a aproximadamente 88 °C, o a cualquier temperatura que provoque la fusión de la mezcla) hasta aproximadamente 200 °C (dependiendo del disolvente empleado, más preferiblemente, hasta aproximadamente 170 °C, por ejemplo, hasta aproximadamente 100 °C). Después puede añadirse el catalizador a esta mezcla de reacción (aunque puede añadirse en cualquier etapa durante la reacción; incluso puede estar presente desde el comienzo). El calentamiento puede continuar, por ejemplo, hasta que la temperatura de la reacción sea mayor que 100 °C, por ejemplo, por encima de 150 °C (por ejemplo, entre aproximadamente 150 °C y 200 °C, por ejemplo, aproximadamente 170 °C). Puede dejarse que la mezcla de reacción reaccione

durante un periodo de tiempo que puede ser determinado por los expertos en la técnica para maximizar el rendimiento.

Después del procedimiento de la reacción (para preparar el compuesto de fórmula II), la mezcla puede enfriarse (por ejemplo, hasta por debajo de la temperatura de operación, que puede ser de aproximadamente 170 °C), por ejemplo, menor que 150 °C, por ejemplo, menor que 125 °C, y preferiblemente hasta aproximadamente 110 °C.

El producto del procedimiento de la invención (por ejemplo, de fórmula II) puede aislarse y/o purificarse utilizando cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, mediante formación de copos (enfriando el producto fundido), cristalización (por ejemplo, en tolueno o similar, es decir, otro disolvente adecuado) y/o plegamiento en telescopio (después de una dilución mediante la adición de un disolvente que puede emplearse en una etapa posterior, por ejemplo, en el procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I; por tanto, puede emplearse 2-metiltetrahidrofurano).

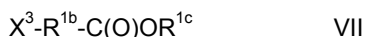
El procedimiento de la invención (para preparar el compuesto de fórmula II) puede realizarse en presencia, preferiblemente, de al menos un equivalente de carbonato de etileno (para maximizar el rendimiento), comparado con los equivalentes molares del compuesto de fórmula IV. Sin embargo, pueden emplearse hasta 2 (por ejemplo, hasta aproximadamente 1,5, por ejemplo, hasta aproximadamente 1,2) equivalentes de carbonato de etileno. También puede emplearse un exceso mayor, aunque no resulta deseable debido al gasto adicional innecesario de material de partida sin reaccionar.

En otra realización de la invención, se proporciona una combinación de los procedimientos de la invención descritos en la presente. Por ejemplo, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula II (que comprende la reacción de un compuesto de fórmula IV y carbonato de etileno, tal como se definió anteriormente en la presente, denominado en lo sucesivo en la presente procedimiento (iii)), seguido de un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I (que comprende la reacción de un compuesto de fórmula II y II, denominado en lo sucesivo en la presente procedimiento (i)), opcionalmente seguido de una cristalización (o precipitación) según se describió anteriormente en la presente (denominado en lo sucesivo en la presente procedimiento (ii)). Es decir, cualquiera de los procedimientos descritos en la presente pueden emplearse de modo ventajoso en conjunción (es decir, en secuencia).

Además, en otra realización de la invención, los compuestos de fórmula I, en la que R¹ representa hidrógeno, que pueden producirse mediante los procedimientos de la invención descritos en la presente, pueden modificarse posteriormente, por ejemplo, para producir compuestos de fórmula I, en la que R¹ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos -OH. Por ejemplo, estos compuestos pueden prepararse mediante una alquilación en presencia de un compuesto de fórmula VI,



en la que X² representa un grupo saliente adecuado, tal como el grupo definido anteriormente en la presente con respecto a X¹ (por ejemplo, halógeno), y R^{1a} representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos -OH, bajo condiciones de reacción tales como las descritas en la presente. Además, en este caso, cuando se van a preparar compuestos en los que R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido terminalmente con un grupo -OH (por ejemplo, -CH₂-CH₂-OH), los compuestos de fórmula I, en la que R¹ representa H, pueden hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula VII,



en la que X³ representa un grupo saliente adecuado, tal como el grupo definido anteriormente en la presente con respecto a X¹ (por ejemplo, halógeno), R^{1b} representa alquilo C₁₋₆, y R^{1c} representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido bajo condiciones de reacción de alquilación convencionales, tales como las descritas en la presente, seguido de condiciones de reacción de reducción apropiadas (por ejemplo, las que estimulan la reducción del resto éster para producir un resto -CH₂OH, tales como la presencia de LiAlH₄, LiBH₄, u otro agente reductor adecuado). Estas condiciones de reacción pueden ser las descritas en la solicitud de patente de EEUU US 2008/0214860 (en particular, las condiciones de reacción empleadas para estimular la preparación de reacciones de fórmula I, en la que R¹ representa -CH₂-CH₂-OH, a partir de los correspondientes compuestos de fórmula I, en la que R¹ representa H).

De forma ventajosa, y tal como se indica en la presente, los procedimientos empleados en la presente pueden ser combinados de forma secuencial, por ejemplo, puede mencionarse la siguiente secuencia: el procedimiento para preparar un compuesto de fórmula II (opcional), seguido del procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I, en la que R¹ representa H (que puede emplear un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula II según se describe en la presente), seguido de la conversión de este compuesto de fórmula I en un compuesto en el que R¹ representa un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más -OH (por ejemplo, -CH₂-CH₂-OH).

Los compuestos intermedios descritos en la presente, y sus derivados (por ejemplo, derivados protegidos), pueden estar disponibles en el mercado, son conocidos en la bibliografía o pueden obtenerse mediante procedimientos sintéticos convencionales, según técnicas conocidas, a partir de materiales de partida disponibles con facilidad utilizando reactivos y condiciones de reacción apropiados.

- 5 Los sustituyentes sobre los compuestos de fórmula I o cualquier compuesto intermedio relacionado con estos compuestos (o sus sales, solvatos o derivados), por ejemplo, los sustituyentes definidos por R¹ y X, pueden modificarse una o más veces, antes, después o durante los procedimientos descritos anteriormente mediante procedimientos que son muy conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de estos métodos incluyen sustituciones, reducciones, oxidaciones, alquilaciones, acilaciones, hidrólisis, esterificaciones, eterificaciones, halogenaciones, nitraciones, diazotizaciones o combinaciones de estos procedimientos.

10 En la presente se indica que pueden protegerse grupos funcionales específicos. Los expertos en la técnica también apreciarán que, en los procedimientos descritos anteriormente, puede o no ser necesario proteger a otros grupos funcionales de los compuestos intermedios con grupos protectores.

15 En cualquier caso, los grupos funcionales que resulta deseable proteger incluyen hidroxilo (aunque se indica específicamente que ciertos grupos hidroxilo en los procedimientos descritos en la presente son derivados no protegidos, es decir, -OH libres). Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen grupos trialkilsililo y diarilalkilsililo (por ejemplo, *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo o trimetilsililo), grupos tetrahidropiranilo y alquilcarbonilo (por ejemplo, grupos metil- y etilcarbonilo). Sin embargo, los grupos protectores más preferidos para hidroxilo incluyen grupos alquilarilo, tales como bencilo opcionalmente sustituido.

20 La protección y desprotección de grupos funcionales puede tener lugar antes o después de cualquiera de las etapas de reacción descritas anteriormente en la presente.

Los grupos protectores pueden retirarse según técnicas muy conocidas por los expertos en la técnica y que se describen a continuación en la presente.

25 El uso de grupos protectores se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley Interscience (1999).

Los compuestos de fórmula I obtenidos mediante los procedimientos de la invención pueden separarse y/o aislarse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, mediante cromatografía, cristalización, evaporación de disolventes y/o mediante filtración.

30 Debe apreciarse que el compuesto de fórmula I purificado formado de esta manera mediante los procedimientos de la invención también puede contener materiales distintos de los especificados anteriormente.

Este producto puede purificarse aún más utilizando cualquier técnica de separación/purificación adecuada o una combinación de técnicas, que incluyen otra cristalización, destilación, separación de fases, adsorción, por ejemplo, utilizando tamices moleculares y/o carbono activado, y lavado a fondo.

35 Los procedimientos descritos en la presente pueden ejecutarse como un procedimiento discontinuo o ejecutarse como un procedimiento continuo. Por ejemplo, pueden realizarse en un "modo de flujo", y calentarse de cualquier manera adecuada, por ejemplo, mediante aceite, vapor, electricidad o, preferiblemente, calentarse con microondas (y, por tanto, el procedimiento puede realizarse utilizando un aparato de síntesis orgánica con microondas de flujo continuo) y puede realizarse a cualquier escala. De forma ventajosa, si se emplea un aparato específico que esté adaptado para alojar una síntesis orgánica con microondas de flujo continuo, entonces la reacción puede realizarse a cualquier escala (incluso a una escala relativamente grande) utilizando irradiación de microondas.

40 En general, los procedimientos descritos en la presente pueden tener la ventaja de que los compuestos de fórmula I pueden producirse de una manera que utilice menos reactivos y/o disolventes y/o sean necesarias menos etapas de la reacción (por ejemplo, etapas de reacción diferentes/separadas), comparado con los procedimientos descritos en la técnica anterior.

45 Los procedimientos de la invención también pueden tener la ventaja de que los compuestos deseados (por ejemplo, de fórmula y/o fórmula II) se produzcan con mayor rendimiento, con mayor pureza, con mayor selectividad (por ejemplo, mayor selectividad geométrica), con menos tiempo, de una forma más conveniente (es decir, más fácil de manipular), a partir de precursores más convenientes (es decir, más fáciles de manipular), con menor coste y/o con menos uso y/o gasto de materiales (incluyendo reactivos y disolventes), comparado con los procedimientos descritos en la técnica anterior. Además, puede haber varios beneficios medioambientales del procedimiento de la invención, tales como no ser necesario el uso de ciertos disolventes o reactivos.

Los siguientes ejemplos son solo ejemplos ilustrativos de los procedimientos de la invención descritos en la presente.

Todos los equipos, reactivos y disolventes utilizados fueron equipos de laboratorio convencionales, por ejemplo, materiales y objetos de vidrio, aparatos de calentamiento y aparatos de HPLC.

5 Ejemplo 1A

(A) Síntesis de 4-(2-hidroxietoxi)benzofenona

(i) Una mezcla de carbonato de etileno (14,26 g), xilenos (1,19 g) y 4-hidroxibenzofenona (30,41 g) se calentó hasta 88 °C. Se añadió yoduro de sodio (1615 mg). Se continuó con el calentamiento hasta que la temperatura de la mezcla alcanzó 169 °C. La mezcla fundida se enfrió hasta 110 °C y se añadió metanol (12,76 g), hidróxido de sodio (disolución acuosa al 50%, 4,01 g), tolueno (42,51 g) y agua (28,88 g). La capa inferior se separó (se "cortó") y se rechazó. Se añadió tolueno (18,1 g) y los disolventes se evaporaron calentando hasta el punto de ebullición de 111 °C. Se aisló la 4-(2-hidroxietoxi)benzofenona mediante cristalización y filtración a 17 °C, que produjo 34,1 g (92%) de cristales de color beige.

(ii) Una mezcla de carbonato de etileno (124,6, 1,07 eq.), yoduro de sodio (6,3 g, 0,03 eq.), 4-hidroxibenzofenona (262 g, 1 eq.) y tolueno (8,1 eq.) se calentó. A 99 °C se obtuvo una disolución transparente. La mezcla de reacción se calentó con un condensador de reflujo hasta 176 °C a lo largo de una hora, durante lo cual se produjo gas. Después de media hora más a 176 °C, la mezcla de reacción se enfrió hasta 122 °C y se añadió tolueno (350 g) y agua (24 g). La fase inferior se cortó y se rechazó. Se añadió más agua (14 g) y la fase inferior de nuevo se cortó y se rechazó. Se retiraron el agua y el tolueno (95 g en total) azeotrópicamente, alcanzando un punto de ebullición de 111 °C. Se añadió más tolueno (114 g) y el producto se aisló mediante filtración a 8 °C. En total, se obtuvieron 302 g de 4-(2-hidroxietoxi)benzofenona (94%) después de secar como unos cristales blancos (99,8% de pureza cromatográfica).

(B) Síntesis de Ospemifene®

Se aplicó una atmósfera de nitrógeno durante la reacción. Se cargó polvo de cinc (1,29 g, 19,76 mmol, 2,66 equiv.) y 2-metil-THF (14 ml) en un matraz y se enfrió hasta menos de -5 °C. Se añadió TiCl₄ (1,1 ml, 10,03 mmol, 1,35 equiv.) lentamente (a lo largo de 20 minutos, ya que la reacción es exotérmica) a la suspensión de cinc, manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo (82 °C) y se sometió a reflujo durante 2 hr. Se añadió lentamente una disolución preparada de ambas cetonas (1,80 g de 4-(2-hidroxietoxi)benzofenona (véase (A) anterior); 7,43 mmol; 1 equiv.; 1,25 g de 3-cloropropiofenona; 7,43 mmol; 1 equiv.) en 2-metil-THF (5 ml) a la mezcla de reacción negra a reflujo. La temperatura aumentó hasta 85 °C. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadieron 4,6 ml de HCl 1 M y 4,2 ml de HCl 6 M, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después se añadieron 13 ml de tolueno y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Las capas se separaron. La capa de tolueno se lavó con 4 ml de agua y se secó sobre MgSO₄. Una HPLC cuantitativa de la disolución de tolueno mostró 38% de rendimientos y una proporción de isómeros Z/E de Ospemifene de 4,3/1. La disolución de tolueno se lavó con 8,5 ml de NaHCO₃ conc., 6 ml de agua y se secó sobre MgSO₄. Se obtuvieron 3,05 g del producto bruto después de una concentración en un rotavapor (baño a 34 °C). Una cristalización en metanol (13 ml) y agua (2,5 ml) produjo un aceite. Esta disolución se calentó hasta que se obtuvo una disolución transparente y después se dejó enfriar lentamente hasta la temperatura ambiente (aparecieron cristales), y después se dejó en reposo durante la noche a +8 °C. Los cristales se filtraron, se enjuagaron con MeOH al 60%/agua y se secaron. Se obtuvieron 0,787 g de un sólido amarillo claro, a 92,8% de pureza según HPLC (% de área), y un rendimiento de 26% (calculado como producto puro).

(C) Síntesis de Fispemifene

(i) Se prepara Fispemifene® directamente a partir de la reacción de McMurry de 3-cloropropiofenona con la benzofenona apropiada.

(ii) También se preparó Fispemifene® mediante la reacción de Ospemifene® (producido mediante (B) anterior) mediante una reacción en presencia de un compuesto de fórmula VII, según se definió anteriormente, pero en la que R^{1b} representa -CH₂-, seguido de la reducción del intermedio formado de esta manera.

Ejemplo 1B

50 Síntesis alternativa de Ospemifene

Se cargaron hidroxietoxibenzofenona (67,66 g, 279,3 mmol, 1 eq.), 3-cloropropiofenona (47,24 g, 279,3 mmol, 1

eq.), polvo de cinc (69,45 g, 1062 mmol, 3,8 eq.) y 2-metiltetrahydrofurano (895 g, 1041 ml) en el reactor. La suspensión se degasificó y el recipiente se relleno con nitrógeno gaseoso. La suspensión se enfrió hasta <15 °C y después se dosificó lentamente tetracloruro de titanio (101,5 g, 535,1 mmol, 1,92 eq.) manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. La suspensión se calentó hasta 50 °C y la temperatura se mantuvo durante 15 minutos. La suspensión se calentó hasta 70 °C y la presión se redujo y el 2-metiltetrahydrofurano (403 g) se retiró mediante destilación a 70 °C y 650 mbar a lo largo de 1 hora. El cinc se retiró mediante filtración y el filtro se enjuagó con 2-metiltetrahydrofurano (64 g). La presión se redujo hasta 200 mbar y el 2-metiltetrahydrofurano (344 g) se retiró mediante destilación a 43-53 °C y 200-160 mbar de presión (la cantidad total de 2-metiltetrahydrofurano puro reciclado es del 76%). Se cargó tolueno (151 g). Se añadió una mezcla de ácido clorhídrico (aq.) (116 g, 37%) y agua (281 g) manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. La fase acuosa inferior se cortó (a 30 °C) y se rechazó. Se añadió agua (128 g). La fase acuosa inferior se cortó (a 55 °C) y se rechazó. De nuevo se añadió agua (131 g) y la capa acuosa inferior se volvió a cortar (a 55 °C) y se rechazó. La presión se redujo y se eliminó mediante destilación el 2-metiltetrahydrofurano + tolueno + agua a 150-50 bar y 37-60 °C hasta que se obtuvo un volumen residual de aproximadamente 130 ml. Antes del procedimiento de cristalización/precipitación, la proporción de los isómeros *Z:E* del Ospemifeno era de aproximadamente 5,5:1. Después se cargó metanol (125 g) y la disolución se filtró. Al filtrado se le añadió metanol hasta un peso total de 572 g (se calcula que el contenido es de 121 g de producto bruto + tolueno, y 451 g de metanol). Se añadió agua (148 g) al filtrado y la disolución se calentó hasta 50 °C. La disolución después se enfrió hasta 48 °C y se sembró. La mezcla se enfrió lentamente hasta 15 °C a lo largo de 5 horas y se mantuvo a esta temperatura durante la noche. El producto se aisló mediante filtración y la torta del filtro se enjuagó con metanol (ac.) (al 74%, 141 g). Rendimiento, 50,4 g después de secar (47,6%). Pureza >99% mediante HPLC (convencional). El producto bruto contenía 98,81% del *Z*-isómero, 0,61% del *E*-isómero (por tanto, una proporción *Z:E* de 162:1) y 0,58% de otros productos. El producto obtenido (con un rendimiento del 96%; por tanto, de modo ventajoso, el rendimiento no disminuye significativamente) después de la recristalización contenía 99,9% del *Z*-isómero, 0,05% del *E*-isómero (por tanto, una proporción *Z:E* de 1991:1) y 0,05% de otros productos. Por tanto, se obtiene un *Z*-isómero selectivo y extremadamente puro del compuesto de fórmula I mediante este procedimiento de la invención.

Ejemplo 2

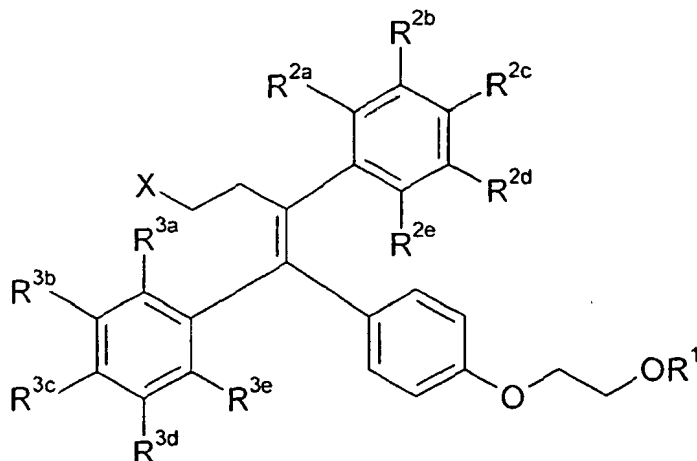
El Ospemifene®, u otro compuesto de la invención adecuado (por ejemplo, Fispemifene®), puede formularse en una formulación farmacéuticamente aceptable utilizando procedimientos convencionales.

Por ejemplo, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica que comprende Ospemifene® (u otro compuesto adecuado de la invención, por ejemplo, Fispemifene®), o una de sus sales, caracterizándose dicho procedimiento porque incluye, como una etapa del procedimiento, un procedimiento según se define anteriormente en la presente. Los expertos en la técnica sabrán que dichas formulaciones farmacéuticas comprenderán/consistirán, por ejemplo, en una mezcla del ingrediente activo (es decir, Ospemifene®, u otro compuesto de la invención adecuado, por ejemplo, Fispemifene®, o una de sus sales) y un excipiente, adyuvante, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se proporciona un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que comprende Ospemifene® (u otro compuesto de la invención adecuado, por ejemplo, Fispemifene®, o una de sus sales), comprendiendo dicho procedimiento asociar el Ospemifene® (u otro compuesto de la invención adecuado, por ejemplo, Fispemifene®), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (que puede formarse mediante un procedimiento según se describió anteriormente en la presente), con un excipiente o excipientes, un adyuvante o adyuvantes, un diluyente o diluyentes y/o un vehículo o vehículos farmacéuticamente aceptables.

REIVINDICACIONES

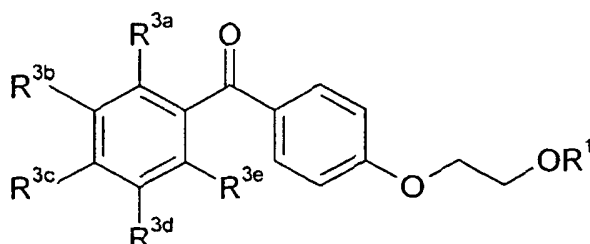
1.- Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I,



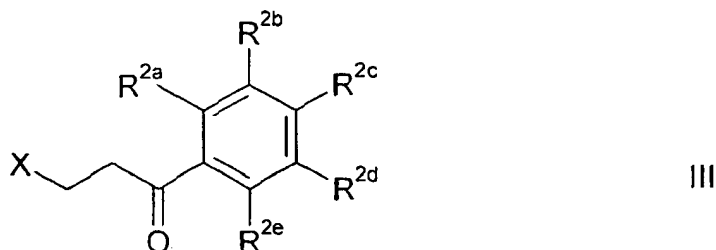
en la que:

X representa halógeno u -OH;

- 5 R^1 representa H o alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido con uno o más grupos -OH;
 cada R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} y R^{3e} representan independientemente H o -OH;
 comprendiendo dicho procedimiento la reacción de un compuesto de fórmula II,



en la que R^1 y R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} y R^{3e} son como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula III,



en la que X y R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} y R^{2e} son como se definió anteriormente.

- 10 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que:

X representa cloro; y/o

R^1 representa H, y o R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} y R^{3e} representan todos H.

3.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que:

el compuesto de fórmula I tiene una proporción Z:E de isómeros geométricos mayor que 4:1;

- 15 el procedimiento se realiza en ausencia de disolvente o en presencia de 2-metiltetrahidrofurano; y/o

el procedimiento se realiza en presencia de un compuesto de cloruro de titanio y un agente reductor,

opcionalmente en el que el compuesto de cloruro de titanio y el agente reductor son TiCl_4 y cinc.

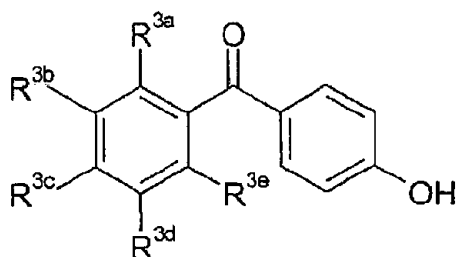
4.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la proporción molar de los compuestos de fórmula II y III en el procedimiento de la invención es de aproximadamente 1:1 y/o el equivalente molar del compuesto de cloruro de titanio al compuesto de fórmula II o III es 1,3:1.

5 5.- Un procedimiento para el aislamiento/purificación de un compuesto de fórmula I, según se define en la reivindicación 1, comprendiendo dicho procedimiento preparar un compuesto de fórmula I según el procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, seguido de la cristalización o precipitación del compuesto, en un sistema de disolventes.

10 6.- Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que el sistema de disolventes comprende un alcohol, opcionalmente mezclado con agua.

7.- Un procedimiento según la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en el que el compuesto de fórmula I se obtiene con una proporción Z:E mayor que 10:1 y/o con una pureza según HPLC mayor que 95%.

15 8.- Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I, en la que R^1 representa H, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que primero comprende la preparación de un compuesto de fórmula II, según la reivindicación 1, pero en el que R^1 representa H, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV,



IV

en la que R^{3a} a R^{3e} son como se define en la reivindicación 1 o 2, con carbonato de etileno, en presencia de un catalizador, y **que se caracteriza porque** la reacción se realiza en presencia de menos de 1 gramo de disolvente por gramo de carbonato de etileno.

20 9.- Un procedimiento según la reivindicación 8, que se realiza en presencia de tolueno o xilenos.

10.- Un procedimiento según la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en el que el catalizador es un carbonato, un haluro metálico, un haluro de amonio cuaternario o un haluro de fosfonio cuaternario, o sus mezclas.

11.- Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que el catalizador es yoduro de sodio o potasio.

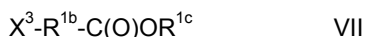
25 12.- Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, comprendiendo dicho procedimiento:

(i) un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II, según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11;

30 (ii) un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se obtiene el compuesto de fórmula II a partir de la etapa del procedimiento (i) descrita anteriormente; y, opcionalmente,

(iii) el aislamiento del compuesto de fórmula I obtenido mediante la etapa (ii) anterior, según un procedimiento de la reivindicación 5, la reivindicación 6 o la reivindicación 7.

35 13.- Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1, pero en la que R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido terminalmente con un grupo $-\text{OH}$, que comprende la preparación de un compuesto de fórmula I, en la que R^1 representa H, seguido de una reacción con un compuesto de fórmula VII,



en la que X^3 representa un grupo saliente adecuado, R^{1b} representa alquilo C_{1-5} , y R^{1c} representa alquilo C_{1-6}

opcionalmente sustituido, seguido de una reducción del resto éster a un resto $-\text{CH}_2\text{OH}$.

14.- Un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una de sus sales, en el que dicho procedimiento **se caracteriza porque** incluye, como una etapa del procedimiento, un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o 13.

- 5 15.- Un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica según la reivindicación 14, en el que al procedimiento le sigue la etapa de poner en asociación el compuesto de fórmula I o una de sus sales formados de esta manera, con uno o más excipientes, adyuvantes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.