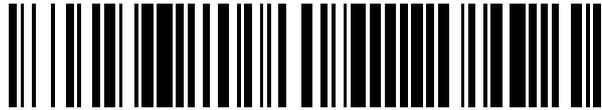


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 287**

51 Int. Cl.:

**C07D 313/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2009 E 09744688 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016 EP 2417118**

54 Título: **Un proceso de fabricación de zeronol**

30 Prioridad:

**09.04.2009 US 168011 P**

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

**14.03.2016**

73 Titular/es:

**INTERVET INTERNATIONAL B.V. (100.0%)  
Wim de Körverstraat 35  
5831 AN Boxmeer, NL**

72 Inventor/es:

**BETHELL, JOHN, RICHARD;  
REID, GARY, ROBERT;  
AFFLECK, KRISTA, MARIE y  
BREINING, TIBOR**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 563 287 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

Un proceso de fabricación de zeranol

5 **Campo de la invención**

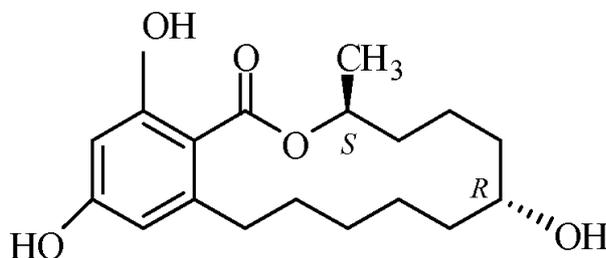
Esta invención se refiere a un proceso nuevo y novedoso de producción de Zeranol de Fórmula I, (Nombre CAS: (3S,7R)-3,4,5,6,7,8,9,10,11,12-decahidro-7,14,16-trihidroxi-3-metil-1H-2-benzoxacicotetradecin-1-ona, Número CAS: 26538-44-3), un agente anabólico que promueve la ganancia de peso en ganado. El presente proceso es químicamente más eficaz que cualquiera de los procesos de Zeranol conocidos previamente, dando como resultado mayores rendimiento del compuesto de Zeranol activo deseado para su diastereómero inactivo Taleranol de Fórmula II (Nombre Cas: (3S,7S)-3,4,5,6,7,8,9,10,11,12-decahidro-7,14,16-trihidroxi-3-metil-1H-2-benzoxacicotetradecin-1-ona, Número CAS: 42422-68-4). Elimina también los peligros de los procesos conocidos previamente que requerían hidrógeno a alta presión.

15

**Antecedentes de la invención**

El Zeranol es un agente anabólico de Fórmula I. Se usa ampliamente en medicina veterinaria para promover la ganancia de peso en rumiantes y otros animales.

20



Fórmula I

El Zeranol se ha usado ampliamente para promover el crecimiento del ganado y otros animales domésticos para maximizar tanto la velocidad de ganancia de peso como la cantidad absoluta de ganancia de peso por cantidad media de alimento consumido, consiguiendo una mayor eficacia alimentaria.

25

El Zeranol ha estado disponible en el mercado en una formulación conocida como Ralgro® (Intervet Schering-Plough Animal Health Corporation).

30

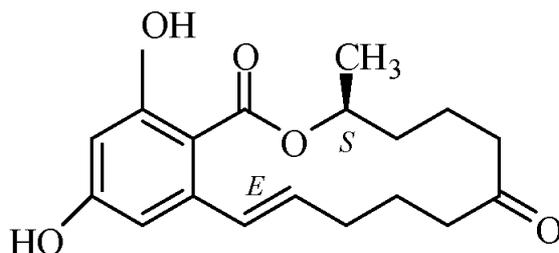
El primer proceso para producir Zeranol, véase Urry *et al.*, Tetrahedron Letters, 1966, 27, 3109-3114, no era específico, y se desarrolló con una reducción en dos etapas de zearalenona usando dos catalizadores diferentes, y realizando la hidrogenación tanto a presión atmosférica como a presión elevada. Esta ruta no es comercialmente eficaz y no se realizaron intentos de separar la mezcla resultante de los diastereómeros.

35

El Zeranol se ha producido convencionalmente, véase el documento GB 1152678, usando una hidrogenación a alta temperatura y alta presión en un único recipiente con un catalizador de níquel Raney. En estas condiciones, los grupos cetona y alqueno se reducen ambos produciendo tanto Zeranol como Taleranol. El producto resultante requiere múltiples recristalizaciones para su purificación, y proporciona una baja recuperación del Zeranol preferido.

40

El proceso de producción de Zeranol normalmente comienza con Zearalenona de Fórmula III (Nombre CAS: (3S,11E)-3,4,5,6,9,10-hexahidro-14,16-dihidroxi-3-metil-1H-2-benzoxacicotetradecin-1,7(8H)-diona, Número CAS: 17924-92-4).

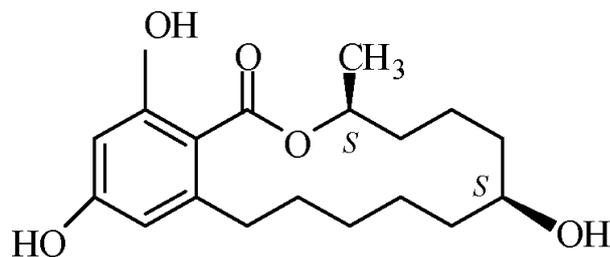


Fórmula III

45

La reducción del doble enlace de la Zearalenona seguido de la reducción de la cetona da una mezcla equitativa de

alcoholes diastereoméricos: Zeranol de Fórmula I y Taleranol de Fórmula II.



Fórmula II

5

La separación de Zeranol y Taleranol por cristalización, cromatografía u otros medios puede conducir entonces al aislamiento del diastereómero Zeranol deseado. Véase, The Merck Index, 14<sup>a</sup> Ed., Merck & Co., Inc, NJ, 2006, pág. 1745; Urry *et al.*, Tetrahedron Letters, 1966, 27, 3109-3114 y la Patente de Estados Unidos n.º 3.239.345.

10 La Patente de Gran Bretaña 1.152.677 da a conocer la hidrogenación a alta presión de Zearalenona con Níquel Raney para proporcionar una mezcla de Zeranol y Taleranol. Se requieren entonces múltiples cristalizaciones en agua y mezclas agua/IPA para proporcionar un bajo rendimiento de Zeranol. Este proceso da un rendimiento ineficiente y requiere el uso de hidrógeno a alta presión.

15 El documento US 3.574.235 da a conocer un método de separación de los diastereómeros Zeranol y Taleranol resultante de la reducción de Zearalenona. Este método implica la cristalización selectiva del Taleranol no deseado, seguido de dilución y cristalización del Zeranol deseado, y después una segunda cristalización. Los rendimientos son pobres y el proceso laborioso.

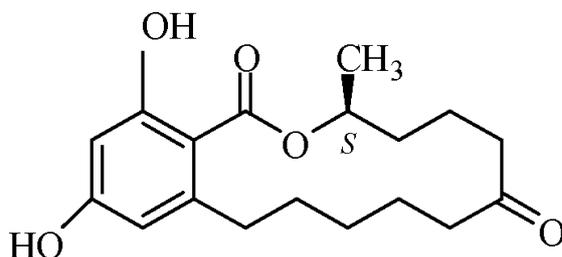
20 El documento US 3.687.982 da a conocer un método de reducción de Zearalenona a una mezcla de aproximadamente 55:45 de los diastereómeros Zeranol y Taleranol con níquel Raney. La separación de Zeranol del Taleranol se consigue por esterificación del grupo hidroxilo alifático, cristalización selectiva y des-esterificación. Este proceso multietapa demuestra poca selectividad de reducción diastereomérica y consigue un pobre rendimiento global de Zeranol.

25

El documento US 3.704.248 da a conocer un método para la reducción selectiva de zearalenona a una mezcla de diastereoisómeros, de la cual 70 % es el diastereómero de menor punto de fusión, y un método de referencia para purificar este diastereómero. El diastereómero de bajo punto de fusión es menos activo que el isómero de mayor punto de fusión. Este método no es útil para producir el diastereómero de mayor punto de fusión.

30

El documento US 3.704.249 da a conocer la reducción selectiva de Zearalenona o Zearalanona de Fórmula IV (Nombre CAS: (3S)-3,4,5,6,9,10,11,12-octahidro-14,16-dihidroxi-3-metil-1H-2-benzoxacicotetradecin-1,7(8H)-diona, Número CAS: 5975-78-0)



Fórmula IV

35

40 con diversos agentes reductores, incluyendo alcóxidos de aluminio. El método preferido es reducir los 2,4-diéteres de Zearalenona o Zearalanona con tri-*t*-butóxido de aluminio. No se informa sobre los rendimientos. La selectividad no se define.

45 El documento US 3.808.233 da a conocer un método de reducción selectiva de zearalenona preferentemente para el diastereómero más activo de Zeranol, por hidrogenación a 0,34 MPa (50 psi) y con catalizador de platino en presencia de un ácido débil. Se observan selectividades de aproximadamente 75:25, pero no se presentan resultados por encima de esa selectividad y la hidrogenación requería presiones elevadas.

El documento US 4.148.808 da a conocer un método de reducción de Zearalenona con níquel Raney en isopropanol, seguido de la introducción de hidrógeno y reducción adicional del doble enlace. Esta patente analiza el

concepto de destilación lenta de disolvente para mejorar la selectividad, pero la mejor de las mejoras proporciona solo una selectividad 65:35 de Zeranól a Taleranol, que está contaminado con Zearalenona no reaccionada.

5 Snatzke *et al.* presentaron un método para la reducción diastereoselectiva de un derivado de dibencilo de zearalenona con un complejo de borano quiral, seguido de separación de los diastereómeros por cromatografía e hidrogenación adicional con níquel Raney. El material de partida debe prepararse a partir de zearalenona en una etapa de síntesis extra. El complejo de borano quiral se prepara en un proceso multietapa. Este proceso multietapa no es tan eficaz como un proceso más directo. (PECS Int. Conf. Chem. Biotechnol. Biol. Act. Nat. Prod. [Proc] 3<sup>er</sup> (1987), Meeting Date 1985, 4, 294-298). Se proporcionan más detalles en *Helv. Chim. Acta*, 1986, 69, 734-748, y se describen boranos quirales adicionales, aunque el proceso sufre las limitaciones indicadas anteriormente.

Sharkawy y Abul-Hajj (*J. Org. Chem.* 1988, 515-519) describen un proceso para reducción microbiana de zearalenona a Zeranól con un rendimiento del 20 %.

15 El documento EU 332047 (una solicitud de patente publicada) divulga un método para separar los diastereómeros de Zeranól por cristalización en acetonitrilo.

La Patente Francesa 2.668.487 da a conocer un proceso económico para reducir zearalenona a Zeranól usando hidrógeno y un catalizador de níquel-aluminio. Esto da como resultado una mezcla de 50:50 de diastereómeros que deben separarse por cristalización adicional.

25 Sunjic *et al.*, *Enzyme Microb. Technol.*, 1991, 13, 344-348 presentan la reducción de Zearalenona y Zearalanona a mezclas de Zeranól y Taleranol con alguna selectividad pero con bajo rendimiento. Este proceso no es práctica a escala industrial debido a los pobres rendimientos y la necesidad de separar los diastereómeros después de la reducción.

La Patente de Estados Unidos 5.136.056 da a conocer un proceso para reducción catalítica de Zearalenona con níquel Raney seguido de doble recristalización de la mezcla de diastereómeros de Zeranól y Taleranol. Las aguas madre de cada recristalización se reciclan, en ocasiones con etapas químicas adicionales, para proporcionar una capacidad de producción elevada global del material al Zeranól deseado.

Sunjic (*Tetrahedron*, 1992, 48, 6511-6520) informa de un método de separación de ésteres de acilo de la mezcla diastereomérica de Zeranól por separación cinética enzimática usando lipasas.

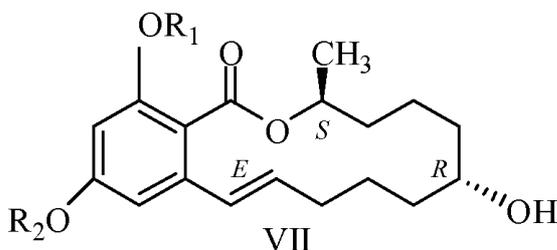
35 En vista de la técnica anterior descrita anteriormente, la presente invención da a conocer un proceso nuevo y novedoso para la fabricación de Zeranól que proporciona un aumento de casi tres veces en el rendimiento y una selectividad de 85:15 de Zeranól a Taleranol. La invención da a conocer un proceso seguro, económico y eficaz para la fabricación comercial de Zeranól.

#### 40 Sumario de la invención

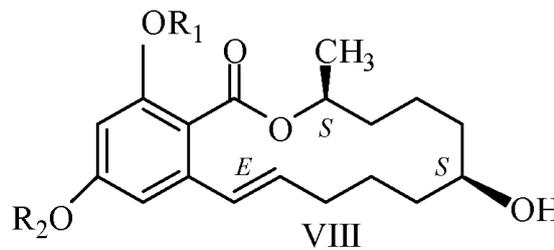
Un objeto de la presente invención es obtener un proceso para producir Zeranól de Fórmula I.

45 El proceso de la invención comprende reducir inicialmente la función cetona de la Zearalenona de Fórmula III en 2-propanol y en presencia de un agente reductor de Meerwein Ponndorof-Verley de isopropóxido de aluminio Al(OiPr)<sub>3</sub> (Número CAS 555-31-7).

El compuesto de Fórmula III se reduce a una mezcla de compuestos de Fórmulas VII y VIII:



Fórmula VII

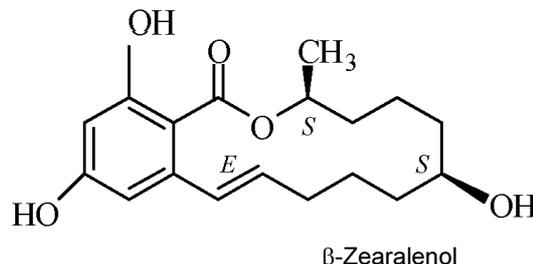
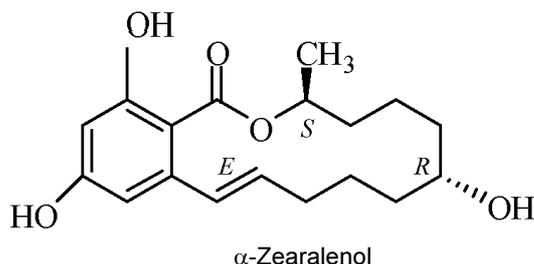


Fórmula VIII

en las que: cada R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es H.

55 El compuesto de Fórmula VII es  $\alpha$ -Zearalenol (Nombre CAS: (3S,7R,11E)-3,4,5,6,7,8,9,10-octahidro-7,14,16-trihidroxi-3-metil-1H-2-benzoxacicotetradecin-1-ona, Número CAS: 36455-72-8) y el compuesto de Fórmula VIII es  $\beta$ -Zearalenol (Nombre CAS: (3S,7S,11E)-3,4,5,6,7,8,9,10-octahidro-7,14,16-trihidroxi-3-metil-1H-2-

benzoxacicotetradecin-1-ona, Número CAS: 71030-11-0).



- 5 En algunas realizaciones, la relación de  $\alpha$ -Zearalenol a  $\beta$ -Zearalenol es de al menos 60:40. En algunas realizaciones la relación es de al menos 75:25. En realizaciones particulares la relación es de al menos 85:15.
- 10 En algunas realizaciones, el proceso de la invención continúa adicionalmente interrumpiendo la reducción con un ácido, intercambiando después el disolvente inicial con un disolvente alternativo.
- En algunas realizaciones, la reducción se interrumpe con HCl 6 M y 2-propanol, el disolvente inicial, se intercambia con metanol.
- 15 En algunas realizaciones, el proceso de la invención continúa reduciendo el doble enlace en los compuestos de Fórmula VII y VIII con un agente reductor en un disolvente a Zeranol de Fórmula I y Taleranol de Fórmula II.
- En algunas realizaciones, el agente reductor es un catalizador e hidrógeno.
- 20 En algunas realizaciones, el catalizador es paladio o níquel y el disolvente es un alcohol. En algunas realizaciones, el catalizador es paladio y el disolvente es metanol.
- En algunas realizaciones, la relación de Zeranol a Taleranol es de al menos 60:40. En algunas realizaciones la relación es de al menos 75:25. En realizaciones particulares, la relación es de al menos 85:15.
- 25 En algunas realizaciones, el proceso de la invención continúa precipitando los compuestos de Fórmulas I y II. En algunas realizaciones, la precipitación se realiza por adición de agua.
- En algunas realizaciones, la relación de al menos 60:40 de Zeranol a Taleranol se precipita por adición de agua al disolvente metanol.
- 30 En algunas realizaciones, la relación de al menos 75:25 de Zeranol a Taleranol se precipita por adición de agua al disolvente metanol.
- 35 En algunas realizaciones, la relación de al menos 85:15 de Zeranol a Taleranol se precipita por adición de agua al disolvente metanol.
- En algunas realizaciones, el proceso de la invención continúa retirando las impurezas no deseadas por lavado de los compuestos precipitados de Fórmula I y II con un disolvente de hidrocarburo. Una lista no limitante de disolventes de hidrocarburo incluye pentano, hexano, heptano, octano, sus isómeros geométricos y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente de hidrocarburo es heptano.
- 40 En algunas realizaciones, el precipitado con una relación de al menos 60:40 de Zeranol a Taleranol se lava con heptano para retirar las impurezas no deseadas. En algunas realizaciones, la relación de al menos 75:25 de Zeranol a Taleranol se lava con heptano para retirar las impurezas no deseadas. En algunas realizaciones, la relación de al menos 85:15 de Zeranol a Taleranol se lava con heptano para retirar las impurezas no deseadas.
- 45 En algunas realizaciones, el proceso de la invención continúa reduciendo la cantidad del compuesto de Fórmula II en la mezcla lavada con hidrocarburo de los compuestos de Fórmula I y II y produciendo un compuesto puro de Fórmula I.
- 50 En algunas realizaciones, el compuesto puro de Fórmula I se obtiene por cristalización de la mezcla lavada con hidrocarburo de los compuestos de Fórmula I y II a partir de un disolvente o mezcla de disolventes. En algunas realizaciones, la cristalización es en metanol y un sistema de disolvente acuoso.
- 55 En algunas realizaciones, la purificación de la relación de al menos 60:40 de Zeranol a Taleranol se consigue por cristalización en metanol y un sistema de disolvente acuoso. En algunas realizaciones, la purificación de la relación de al menos 75:25 de Zeranol a Taleranol se consigue por cristalización en metanol y un sistema de disolvente

acuoso. En algunas realizaciones, la purificación de la relación de al menos 85:15 de Zeranol a Taleranol se consigue por cristalización en metanol y un sistema de disolvente acuoso.

5 En algunas realizaciones, la pureza del Zeranol es de al menos aproximadamente el 98 %. En algunas realizaciones, la pureza de Zeranol es de al menos aproximadamente el 99 %. En algunas realizaciones, la pureza de Zeranol es de al menos aproximadamente el 99,5 %.

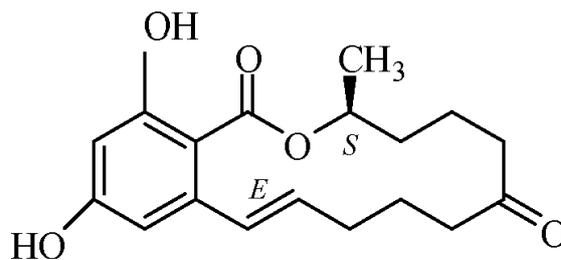
10 En algunas realizaciones, el rendimiento del Zeranol es de al menos aproximadamente el 40 %. En algunas realizaciones, el rendimiento del Zeranol es de al menos aproximadamente el 43 %. En algunas realizaciones, el rendimiento del Zeranol es de al menos aproximadamente el 45 %.

### Descripción detallada de la invención

15 A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado abarcará todas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos, tal como por ejemplo hidratos.

20 Las reacciones descritas en este documento pueden llevarse a cabo en un recipiente de reacción adecuado que es un recipiente conocido por los expertos habituales en la materia que es capaz de contener los reactantes mientras permite que transcurran las etapas de reacción hasta que se completan. El tamaño y tipo del recipiente podría depender, por ejemplo, del tamaño del lote y los reactantes específicos seleccionados.

El proceso de la invención comprende reducir inicialmente la función cetona de la Zearalenona.



Zearalenona

El disolvente es 2-propanol.

30 El agente reductor es isopropóxido de aluminio (Número CAS 555-31-7).

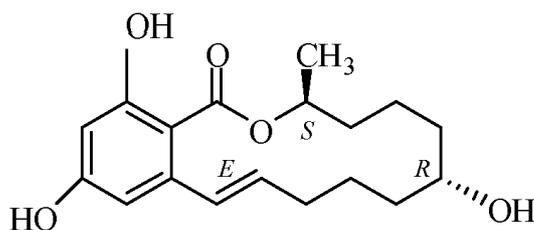
En realizaciones particulares de la invención, la relación de peso a peso de isopropanol a Zearalenona es entre aproximadamente 8 a 1 y aproximadamente 12 a 1. En algunas realizaciones, la relación es entre aproximadamente 10 y 11 a 1.

35 En realizaciones particulares de la invención, la relación de isopropóxido de aluminio a Zearalenona es entre aproximadamente 3 y 4 a 1.

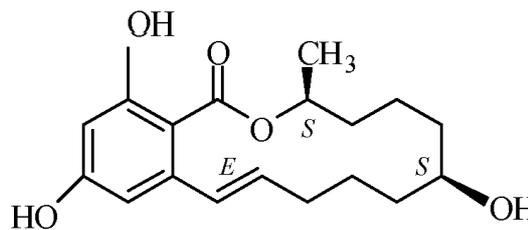
40 La temperatura de la reducción puede variar de aproximadamente 60 °C hasta el punto de ebullición del disolvente. La presión puede variar de aproximadamente presión atmosférica hasta aproximadamente 0,21 MPa (30 psi). En realizaciones particulares, la temperatura del disolvente de isopropanol es de aproximadamente 75 °C y la presión de reacción varía de aproximadamente de 34,5 a 69 kPa (de 5 a 10 psi).

La Zearalenona se reduce a una mezcla de  $\alpha$ -Zearalenol y  $\beta$ -Zearalenol.

45



$\alpha$ -Zearalenol



$\beta$ -Zearalenol

En algunas realizaciones, la reducción de Meerwein Ponndorf-Verley de la Zearalenona continua hasta que la relación de  $\alpha$ -Zearalenol a  $\beta$ -Zearalenol es de al menos 60:40, más preferentemente 75:25 y lo más preferentemente 85:15.

- 5 En algunas realizaciones, el proceso de la invención continúa adicionalmente reduciendo el volumen del disolvente por destilación, enfriamiento a temperatura ambiente, adición de agua y un ácido para interrumpir la reacción.

En algunas realizaciones, el isopropanol se reduce a un volumen mínimo por destilación y después se enfría a temperatura ambiente.

- 10 En algunas realizaciones, el isopropanol se reduce a entre aproximadamente 700 a 900 l y se enfría a temperatura ambiente.

- 15 En algunas realizaciones, se añaden después aproximadamente 4 volúmenes en peso de agua respecto al compuesto de Fórmula III.

- 20 En algunas realizaciones, el ácido añadido puede ser un ácido inorgánico, un ácido orgánico y/o una mezcla de los mismos. Una lista no limitante de ácidos inorgánicos adecuados incluye ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y mezclas de los mismos. Análogamente, los ácidos orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, etc. y mezclas de los mismos. En un aspecto preferido de la invención, el ácido es ácido clorhídrico.

- 25 En algunas realizaciones, se añaden aproximadamente 5,5 volúmenes en peso respecto al compuesto de Fórmula III de HCl 6 M, asegurando que la temperatura permanezca por debajo de aproximadamente 40 °C.

- En algunas realizaciones, el proceso de la invención continúa añadiendo un disolvente para inducir una fase orgánica y acuosa, de manera que la fase acuosa pueda separarse.

- 30 En algunas realizaciones, el disolvente es acetato de etilo.

En algunas realizaciones, se añaden aproximadamente de 8 a 9 volúmenes en peso de acetato de etilo respecto al compuesto de Fórmula III y se retira la capa acuosa inferior. La capa de acetato de etilo después se lava con agua adicional.

- 35 En algunas realizaciones, la capa de acetato de etilo se lava tres veces con agua.

En algunas realizaciones, el proceso de la invención continúa adicionalmente por intercambio del disolvente acetato de etilo por metanol. En algunas realizaciones, el intercambio se consigue destilando el acetato de etilo y reemplazándolo con metanol.

- 40 En algunas realizaciones, el proceso de la invención continúa por reducción del doble enlace en  $\alpha$ -Zearalenol y  $\beta$ -Zearalenol con un catalizador de paladio o níquel e hidrógeno a Zeranol y Taleranol.

- 45 En algunas realizaciones, el catalizador es paladio.

En algunas realizaciones, la relación de Zeranol a Taleranol es de al menos 60:40, más preferentemente de al menos 75:25 y lo más preferentemente al menos 85:15.

- 50 En algunas realizaciones, el proceso de la invención continúa por precipitación de la mezcla de Zeranol y Taleranol por adición de agua.

En algunas realizaciones, el proceso de la invención continúa por retirada de las impurezas indeseadas por lavado de la mezcla de Zeranol y Taleranol con un disolvente de hidrocarburo. Una lista no limitante de disolventes de hidrocarburo incluye pentano, hexano, heptano, octano, sus isómeros geométricos y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente de hidrocarburo es heptano.

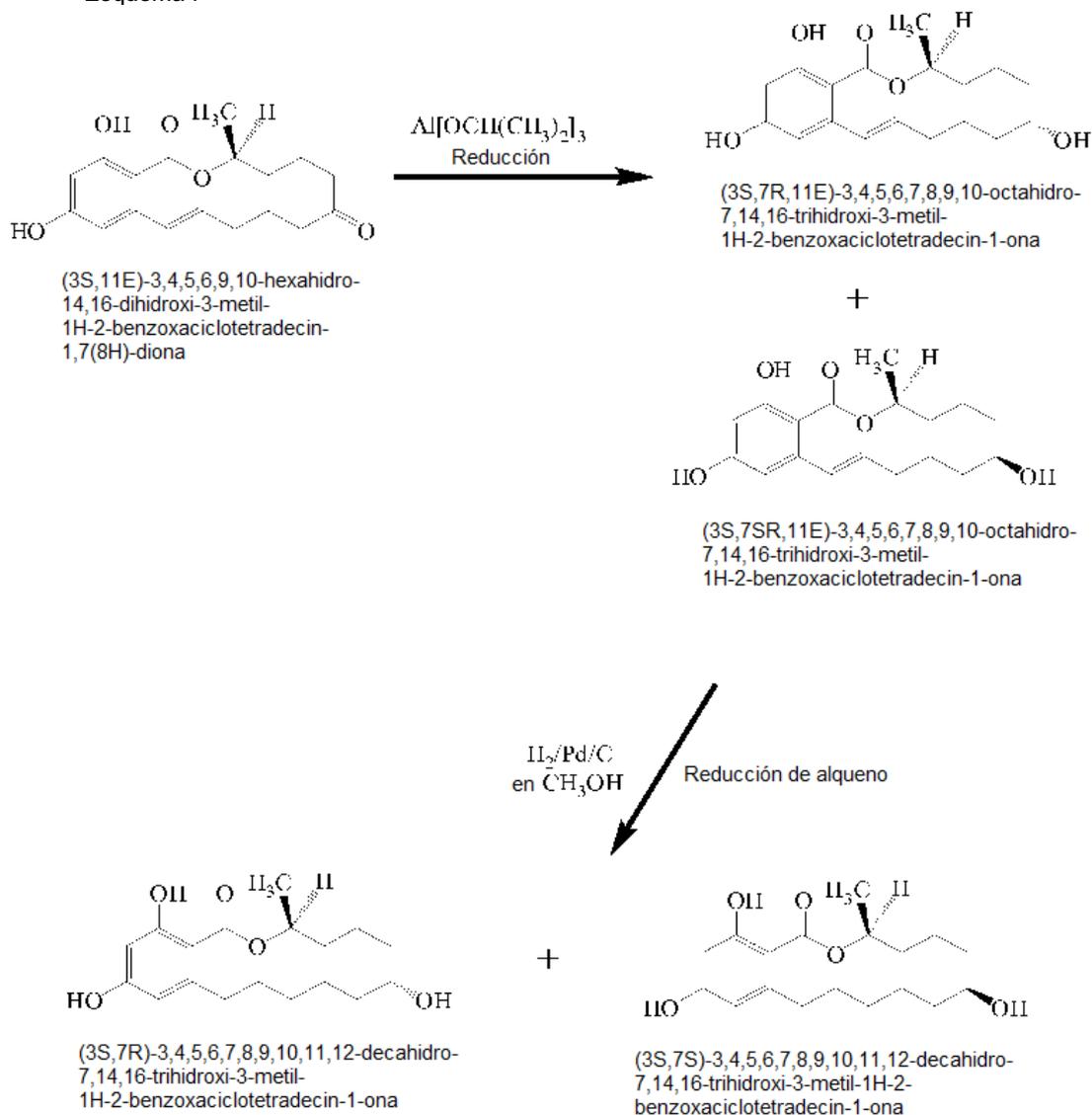
- 55 En algunas realizaciones, la purificación del Zeranol deseado y la eliminación del Taleranol indeseado se realiza por cristalización en un disolvente tal como, aunque sin limitación, acetona, acetonitrilo, 1-butanol, 2-butanol, acetato de butilo, tetracloruro de carbono, clorobenceno, cloroformo, ciclohexano, 1,2-dicloroetano, 1,2-dicloroetano, diclorometano, 1,2-dimetoxietano, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, etanol, 2-etoxietanol, etilenglicol, acetato de etilo, éter etílico, formiato de etilo, formamida, heptano, hexano, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de metilo, metiletil cetona, metanol, 2-metoxietanol, metilbutil cetona, metilciclohexano, *N*-metilpirrolidona, propanol, 2-propanol, tetralina, tetrahydrofurano, tolueno, xileno, glicerina, agua y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, la purificación de Zeranol se realiza en una mezcla de metanol y agua. En algunas realizaciones, la pureza del Zeranol es de al menos el 98 %, preferentemente al menos 99 % y lo más preferentemente al menos 99,5 %. En algunas realizaciones, el rendimiento de Zeranol es de al menos

aproximadamente 40 %, preferentemente al menos 45 % y lo más preferentemente al menos 50 %.

En una realización, el proceso de la invención se representa en el Esquema 1

5

Esquema I



### Ejemplo 1

- 10 Se añade isopropóxido de aluminio (300 g, 1,4688 moles) a una solución de Zearalenona (100 g, 0,3141 moles) en 1000 g (1270 ml) de 2-propanol. La mezcla se agita a 75 °C durante 24 horas y después la mezcla se destila hasta un volumen de aproximadamente 500 ml, se enfría a temperatura ambiente, se añaden 400 ml de agua y 550 ml de HCl 6 N asegurando que la temperatura de reacción se mantiene por debajo de 40 °C. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se añaden 886 g (990 ml) de acetato de etilo. La capa acuosa se separa y la capa de acetato de etilo se extrae 2 x 325 ml con agua y 1 x 325 ml con salmuera. El acetato de etilo se reemplaza con metanol retirando por destilación el acetato de etilo y reemplazándolo con 380 g (480 ml) de metanol. La mezcla de metanol se filtra para retirar la materia insoluble y se añade un 10 % de paladio sobre carbono (10 g) seguido de hidrógeno (1 atmósfera de presión) a temperatura ambiente. La reacción se agita durante 8 horas y después se añade Celite (20 g) y la reacción se agita durante una hora más. La mezcla de reacción se filtra para retirar la materia insoluble y se añade agua (725 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, tiempo durante el cual precipita el sólido. Los sólidos se aíslan por filtración y se lavan con heptano (1000 ml). Los sólidos se disuelven en metanol (890 ml) y se añade agua (470 ml) a temperatura ambiente y los sólidos empiezan a cristalizar en la solución. La mezcla se agita durante 4 horas más y los sólidos se aíslan por filtración, se secan al vacío hasta un contenido de humedad de menos del 0,5 % para producir Zeranól puro (45,6 g, 45 %).
- 15
- 20
- 25

**REIVINDICACIONES**

1. Un método de fabricación de zearalenol que comprende disolver la zearalenona en isopropanol; formar una solución en isopropanol de zearalenona; combinar la solución en isopropanol de zearalenona con isopropóxido de aluminio para formar una mezcla de reacción; y calentar la mezcla de reacción para reducir la zearalenona a zearalenol.  
5
2. El método de la reivindicación1, en el que se reduce el zearalenol, que comprende: extraer el zearalenol de la mezcla de reacción con acetato de etilo; y hacer reaccionar el zearalenol extraído con hidrógeno a baja presión en metanol en presencia de un catalizador para formar zeranol.  
10