

MÉTODO DE PRODUCCIÓN PARA DERIVADOS DE FENOXIETANOL

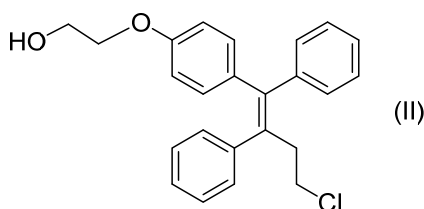
CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un método de producción para derivados de fenoxietanol. Más específicamente, la invención se refiere a un método de producción para el modulador selectivo del receptor de estrógenos ospemifeno. Además, en un aspecto separado, la presente invención se refiere a un método de producción de alcoholes caracterizado porque un éster reacciona con borohidruro de litio.

ANTECEDENTES

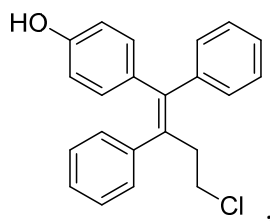
Las referencias de patentes de la 1 a la 5 describen un método de producción del modulador selectivo del receptor de estrógenos ospemifeno representado por la fórmula (II):

(Fórmula química 1)



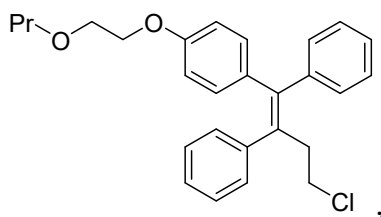
La referencia de patente 1 describe un método de producción para obtener ospemifeno, en donde 4-hidroxibenzofenona y 3-cloropropiofenona se someten a la reacción de McMurry para obtener la fórmula:

(Fórmula química 2)



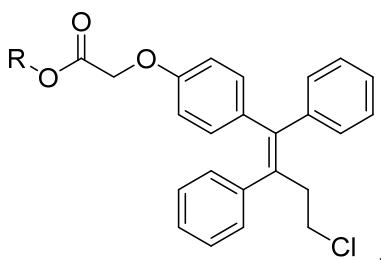
el compuesto obtenido se alquila con un agente de alquilación representado por la fórmula: X-(CH₂)₂-O-Pr (en donde X es Cl, Br, I, metiloxi o tosiloxi, y Pr es un grupo protector) para obtener la fórmula:

(Fórmula química 3)



que después se desprotege; y un método de producción para obtener ospemifeno en donde la alquilación se realiza con un agente de alquilación representado por la fórmula: $X-CH_2-COOR$ (en donde X es Cl, Br, I, metiloxi o tosiloxi, y R es alquilo) para obtener el compuesto representado por la fórmula:

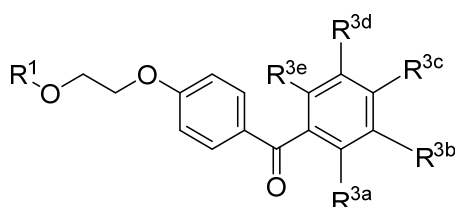
(Fórmula química 4)



y después reducir este éster.

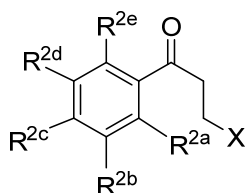
La referencia de patente 2 describe un método de producción para obtener ospemifeno a través de una reacción de McMurry a partir de un compuesto representado por la fórmula:

(Fórmula química 5)



(en donde R^1 representa H o un alquilo C1–6 sustituido opcionalmente con uno o múltiples grupos $-OH$, y R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} y R^{3e} cada uno representa independientemente H u $-OH$) y un compuesto representado por la fórmula:

(Fórmula química 6)

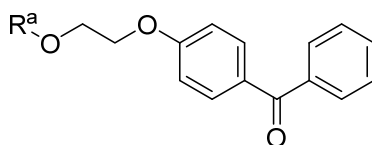


(en donde X representa halógeno u -OH, y R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d} y R^{2e} cada uno representa independientemente H u -OH).

La referencia de patente 3 describe un método de producción para obtener ospemifeno en donde la fórmula:

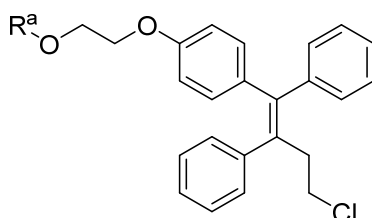
5

(Fórmula química 7)



(en donde R^a es C(O)-R^b, donde R^b es fenilo sustituido opcionalmente) y 3-cloropropiofenona se someten a una reacción de McMurry para obtener la fórmula:

(Fórmula química 8)



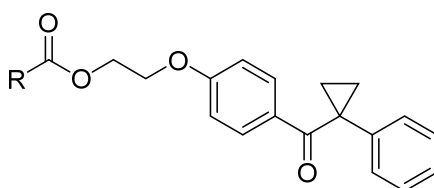
10

(en donde los símbolos tienen el mismo significado que se explicó anteriormente), que después se desprotege.

La referencia de patente 4 describe un método de producción para obtener ospemifeno, en donde un compuesto representado por la fórmula:

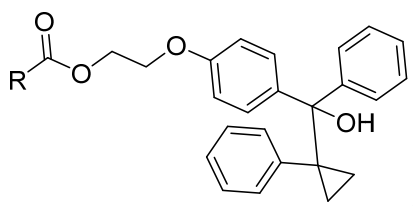
15

(Fórmula química 9)



y haluro de fenil magnesio reaccionan para obtener un compuesto representado por la fórmula:

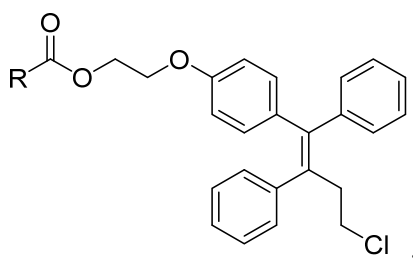
(Fórmula química 10)



20

que se trata con ácido clorhídrico para obtener la fórmula:

(Fórmula química 11)



que después se desprotege.

La referencia de patente 5 describe un método de producción para obtener ospemifeno caracterizado porque se introduce un grupo perfluorofenilo.

Además, el método para producir alcoholes mediante la reacción de un éster y borohidruro de litio se conoce ampliamente.

Sin embargo, las referencias de patentes de la 1 a la 5 no describen o sugieren un método de producción para ospemifeno mediante el uso de una reacción de reducción por medio de borohidruro de litio. Además, en el caso de los métodos para producir alcoholes mediante la reacción de un éster y borohidruro de litio, no se conoce la reacción en presencia de borano o la reacción en presencia de cloruro de trimetilsililo.

Referencias del arte anterior

Referencias de patentes

Referencia de patente 1: Folleto de la publicación internacional núm. 2008/099059

Referencia de patente 2: Folleto de la publicación internacional núm. 2011/089385

Referencia de patente 3: Folleto de la publicación internacional núm. 2014/060640

Referencia de patente 4: Folleto de la publicación internacional núm. 2014/060639

Referencia de patente 5: Folleto de la publicación de la solicitud china núm. 103242142

Breve descripción de la invención

Problema que se va a resolver mediante la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un método de producción novedoso y útil de derivados de fenoxietanol representados por la fórmula (II). Además, un objeto de la presente invención es proporcionar un método para producir alcoholes mediante la reacción de un éster y borohidruro de litio, en donde se suprime la producción de subproductos.

Medios para resolver el problema

El método de producción descrito en el ejemplo de modalidad 7 de la referencia de patente 1 es un método para producir ospemifeno mediante la reducción del etil éster del ácido (4-(4-cloro-1,2-difenil-but-1-enil)-fenoxi-acético con hidruro de litio y aluminio. Este método de producción tiene un rendimiento bajo de 43 % y usa hidruro de litio y aluminio, que es un reactivo explosivo.

- 5 El método de producción descrito en los ejemplos de modalidades 1A y 1B de la referencia de patente 2 es un método para producir ospemifeno por medio de una reacción de McMurry de 4-(2-hidroxietoxi)benzofenona y 3-cloropropiofenona.

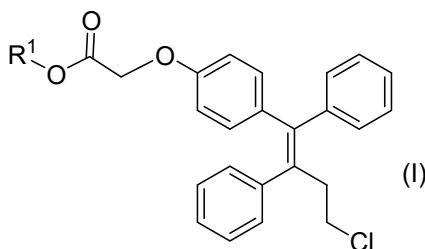
El método de producción descrito en el ejemplo de modalidad 11 de la referencia de patente 3 es un método para producir ospemifeno mediante la reducción de (Z)-2-(4-(4-cloro-1,2-difenil-but-1-enil)fenoxi)etil pivalato con hidruro de litio y aluminio. Sin embargo, este método de
10 producción tiene un rendimiento bajo de 61 % y usa hidruro de litio y aluminio, que es un reactivo explosivo.

El método del ejemplo de modalidad 2 de la solicitud internacional núm. PCT/JP2015/076165 es un método para producir ospemifeno mediante la reducción de (Z)-2-(4-(4-cloro-1,2-difenil-but-1-enil)fenoxi)metil benzoato con borohidruro de sodio en presencia de metanol. En este
15 método, durante la reacción, el borohidruro de sodio reacciona con metanol para producir hidrógeno, por lo que la producción a gran escala implica el riesgo de explosión.

Además, en el caso de la reacción de reducción común mediante el uso de borohidruro de sodio o similares, es difícil controlar la producción de hidrógeno en la reacción de reducción y el calor de
20 la reacción, por lo que este método de reducción no es adecuado para la industrialización u otros tipos de producción en masa.

Los presentes inventores descubrieron que el ospemifeno puede producirse eficientemente mediante la reducción de un compuesto representado por la fórmula (I):

(Fórmula química 12)



25

(en donde R¹ es un alquilo sustituido o no sustituido)

mediante el uso de borohidruro de litio como un agente reductor.

Además, los presentes inventores descubrieron que en el método para producir alcoholes mediante la reacción de un éster con borohidruro de litio, se produce hidróxido de litio a través de la reacción del borohidruro de litio con la humedad en el disolvente o el aire, y este hidróxido de litio provoca que los ésteres se hidrolicen, lo que conduce a la producción de ácido carboxílico. El ácido carboxílico producido no puede reducirse fácilmente a alcohol con borohidruro de litio y se convierte en un subproducto.

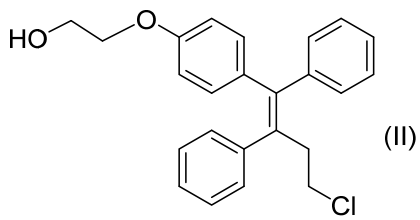
Para resolver este problema, se descubrió que los alcoholes pueden producirse eficientemente mediante la reducción del ácido carboxílico formado al alcohol correspondiente mediante la realización de la reacción de reducción de éster en presencia de borano o en presencia de cloruro de trimetilsililo.

Este método de producción, a diferencia de los métodos de producción conocidos descritos anteriormente, no emplea reactivos explosivos y tiene buen rendimiento y por lo tanto un costo favorable de los bienes vendidos (COGS), de manera que es muy adecuado para el uso industrial.

Específicamente, la presente invención se refiere a lo siguiente.

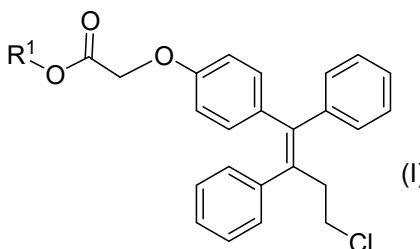
(1) Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (II):

(Fórmula química 14)



caracterizado porque un compuesto representado por la fórmula (I):

(Fórmula química 13)



(en donde R¹ es un alquilo sustituido o no sustituido) se reduce en presencia de borohidruro de litio.

(2) Un método de producción como se expone en (1) anteriormente, caracterizado porque el borohidruro de litio se forma en el sistema de reacción.

(3) Un método de producción como se expone en (2) anteriormente, caracterizado porque el borohidruro de litio se forma en el sistema de reacción mediante la reacción de borohidruro de potasio con cloruro de litio.

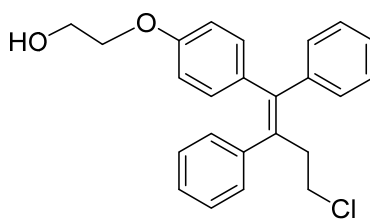
5 (4) Un método de producción como se expone en cualquiera de (1) a (3) anteriormente, caracterizado porque la reacción se realiza en presencia de borano.

(5) Un método de producción como se expone en cualquiera de (1) a (3) anteriormente, caracterizado porque la reacción se realiza en presencia de cloruro de trimetilsililo.

(6) Un método de producción como se expone en cualquiera de (1) a (5) anteriormente, en donde R^1 es metilo.

10 (7) Un método de producción como se expone en cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 6, en donde la relación entre el compuesto representado por la fórmula (II):

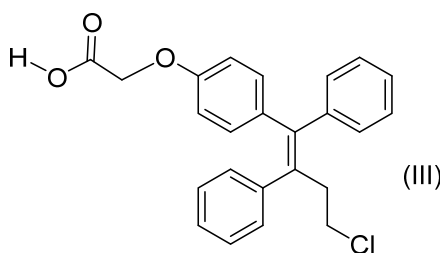
(Fórmula química 15)



(II)

y el total del compuesto representado por dicha fórmula (II) y los compuestos representados por la
15 fórmula (III):

(Fórmula química 16)



(III)

es $0.95 \leq (II)/((II) + (III)) < 1$.

Debe señalarse que los compuestos representados por la fórmula (III) son subproductos.

20 (8) Un método de producción de alcoholes caracterizado porque un éster y borohidruro de litio reaccionan en presencia de borano.

(9) Un método de producción de alcoholes caracterizado porque un éster y borohidruro de litio reaccionan en presencia de cloruro de trimetilsililo.

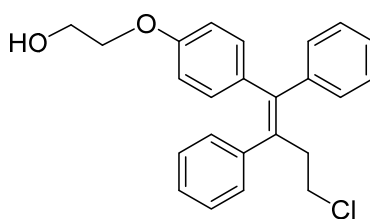
Debe señalarse que los alcoholes de (8) y (9) significan alcoholes que corresponden al éster.

(10) Un método de producción como se expone en (8) o (9) anteriormente, caracterizado porque el borohidruro de litio se forma en el sistema de reacción.

5 (11) Un método de producción como se expone en (10) anteriormente, caracterizado porque el borohidruro de litio se forma en el sistema de reacción mediante la reacción de borohidruro de potasio con cloruro de litio.

(12) Un producto de la reacción en donde la relación entre el compuesto representado por la fórmula (II):

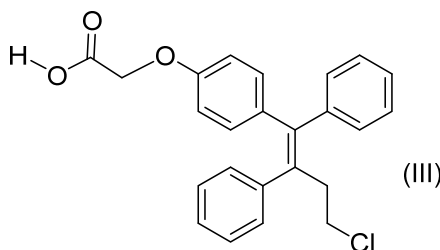
(Fórmula química 17)



(II)

10 y el total del compuesto representado por dicha fórmula (II) y los compuestos representados por la fórmula (III):

(Fórmula química 18)

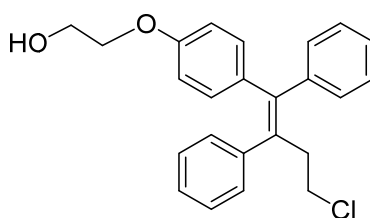


(III)

15 es $0.95 \leq (II)/(II) + (III) < 1$.

(13) Una composición farmacéutica que contiene un compuesto representado por la fórmula (II):

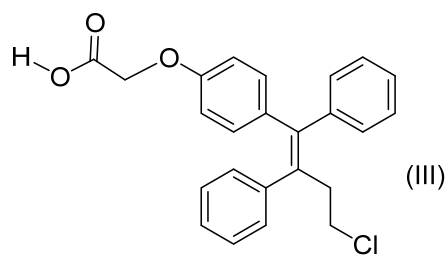
(Fórmula química 19)



(II)

como un ingrediente activo y además contiene compuestos representados por la fórmula (III):

(Fórmula química 20)



en donde la cantidad de los compuestos representados por dicha fórmula (III) es 0.2 por ciento en peso o menos de la cantidad del compuesto representado por dicha fórmula (II).

5 Efecto de la invención

El uso de la presente invención hace posible la producción eficiente de derivados de fenoxietanol representados por la fórmula (II).

Modos para la realización de la invención

Los términos usados en la presente descripción se explican más adelante.

10 “Halógeno” incluye flúor, cloro, bromo y yodo. El flúor y el cloro se prefieren especialmente.

“Alquilo” significa una cadena recta o alquilo ramificado con 1 a 6 carbonos. Se incluyen los alquilos con 1 a 4 carbonos, los alquilos con 1 a 3 carbonos y similares. Como ejemplos, pueden mencionarse metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo y similares.

15 Se prefiere el metilo como el alquilo en R¹.

Los sustituyentes de un “alquilo sustituido” incluyen halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, nitroso, ciano, azido, formilo, amino, carboxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, grupos carbocíclicos no aromáticos, grupos carbocíclicos aromáticos, grupos heterocíclicos aromáticos, grupos heterocíclicos no aromáticos, carbamoilo sustituido, sulfamoilo sustituido, amidino sustituido, grupos representados por la fórmula: -O-R^x, grupos representados por la fórmula: -O-C(=O)-R^x, grupos representados por la fórmula: -C(=O)-R^x, grupos representados por la fórmula: -C(=O)-O-R^x, grupos representados por la fórmula: -S-R^x y grupos representados por la fórmula: -SO₂-R^x (aquí, R^x es alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, un grupo carbocíclico no aromático, grupo carbocíclico aromático, grupo heterocíclico aromático, grupo heterocíclico no aromático, carbamoilo, sulfamoilo o amidino). Cualquiera o múltiples posiciones sustituibles pueden sustituirse con estos sustituyentes.

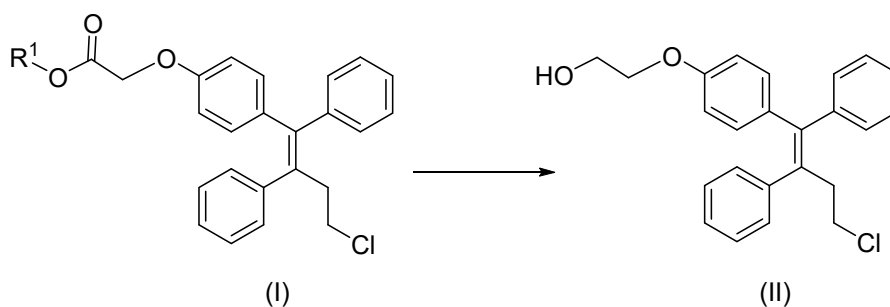
Los ejemplos de sustituyentes del “alquilo sustituido” en R^1 incluyen hidroxilo, alquilo (hidroxialquilo, fenilalquilo, etcétera), oxi carbocíclico no aromático (tetrahidropiranol, etcétera), alquil carbonilo (metil carbonilo, etil carbonilo, etcétera), carbonilo carbocíclico aromático (fenil carbonilo, etcétera), acilo (acetilo, tricloroacetilo, benzoilo, etcétera), alquilo carbonilo (t-butoxicarbonilo, etcétera), alquil sulfonilo (metanosulfonilo, etcétera), alquilo alquilo (metoximetilo, etcétera), trialquil sililo (t-butil dimetil sililo, etcétera) y similares. Se prefieren hidroxilo, alquilo, oxi carbocíclico no aromático, alquil carbonilo, carbonilo carbocíclico aromático y similares.

Debe señalarse que hacer reaccionar un compuesto con otro compuesto en la presente descripción incluye hacer reaccionar sales de estos o solvatos de estos.

El método de producción de la presente invención puede implementarse, por ejemplo, de la siguiente manera.

Primer proceso

(Fórmula química 21)



(R^1 es un alquilo sustituido o no sustituido).

Este proceso implica reducir el compuesto representado por la fórmula (I) en presencia de borohidruro de litio para obtener el compuesto representado por la fórmula (II).

El borohidruro de litio reacciona adecuadamente en una cantidad equivalente de 0.3 mol a un equivalente de 5 moles respecto del compuesto representado por la fórmula (I).

Debe señalarse que “en presencia de borohidruro de litio” incluye el caso de añadir borohidruro de litio así como el caso de formar borohidruro de litio en el sistema de reacción.

El borohidruro de litio puede formarse en el sistema de reacción mediante la reacción de borohidruro de potasio o borohidruro de sodio con cloruro de litio o bromuro de litio.

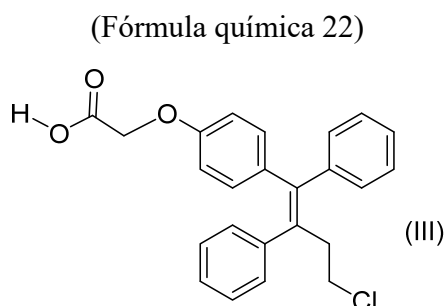
Este proceso hace posible producir el compuesto representado por la fórmula (II) a un mayor rendimiento que con los métodos descritos en las referencias de patentes 1 y 3, que usan otros agentes reductores.

El disolvente no se limita particularmente, mientras permita que el proceso mencionado anteriormente se realice eficientemente. Pueden usarse uno o más disolventes seleccionados de entre tolueno, éter ciclopentil metílico, tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, dimetil sulfóxido y similares.

- 5 La temperatura de la reacción no se limita particularmente, pero normalmente, la reacción puede realizarse a aproximadamente 0 a 100 °C, o preferentemente a 0 °C a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción no se limita particularmente, pero es usualmente 0.5 horas a 24 horas, o preferentemente, 1 a 10 horas.

- 10 Deberá señalarse que los presentes inventores descubrieron que un compuesto representado por la fórmula (III):



se forma como un subproducto en el proceso anterior. Los presentes inventores descubrieron además un método para suprimir la formación de este subproducto. Esto se presenta más adelante.

- 15 En el proceso anterior, el ácido carboxílico formado en el sistema puede reducirse a alcohol mediante la reacción en presencia de borano.

Debe señalarse que “en presencia de borano” incluye el caso de añadir borano y el caso de formar borano en el sistema de reacción.

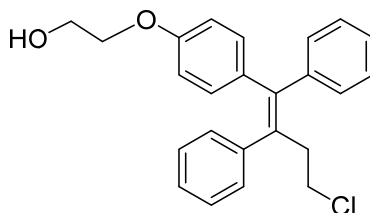
El borano puede formarse mediante la reacción de borohidruro de litio con un ácido de Lewis.

- 20 El borano reacciona adecuadamente a equivalentes de 0.05 mol hasta un equivalente de 1 mol respecto del compuesto representado por la fórmula (I). Aquí, se prefieren equivalentes de 0.05 mol a equivalentes de 0.3 mol, y los equivalentes de 0.05 mol a los equivalentes de 0.15 mol son incluso de mayor preferencia.

- 25 Los ejemplos del ácido de Lewis incluyen clorotrimetil silano. El ácido de Lewis reacciona adecuadamente a equivalentes de 0.05 mol hasta equivalentes de 1 mol en relación al compuesto representado por la fórmula (I). Aquí, se prefieren equivalentes de 0.05 mol a equivalentes de 0.3 mol, y los equivalentes de 0.05 mol a los equivalentes de 0.15 mol son incluso de mayor preferencia.

La relación entre el compuesto representado por la fórmula (II):

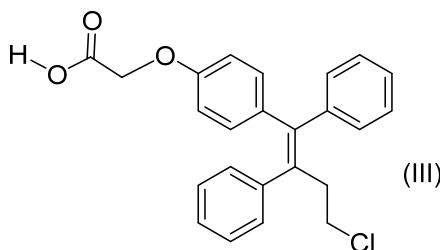
(Fórmula química 23)



(II)

y el total de los compuestos subproductos representados por la fórmula (III):

(Fórmula química 24)



(III)

puede calcularse mediante el análisis de HPLC sobre la base de los porcentajes de área (longitud de onda para la detección de UV: 235 nm) del compuesto representado por la fórmula (II) y los compuestos representados por la fórmula (III).

- 10 El porcentaje de área superficial representa el área superficial de cada compuesto dentro del área superficial total de los picos de todos los compuestos en el sistema de reacción.

En la presente descripción, la relación entre el compuesto representado por la fórmula (II) y el total del compuesto representado por dicha fórmula (II) y los compuestos representados por la fórmula (III) se usa para evaluar la pureza. Debe señalarse que la relación antes mencionada se expresa como (II)/((II) + (III)).

- 15 Cuando se usa este proceso, $0.95 \leq (II) / ((II) + (III)) < 1$. Se prefiere una mayor pureza de $0.99 \leq (II) / ((II) + (III)) < 1$.

Mientras los picos del compuesto (II) y el compuesto (III) puedan separarse, el gradiente no se limita particularmente, pero el método B presentado más adelante puede mencionarse a manera de ejemplo.

- 20 Los “subproductos de la reacción” incluyen la solución de reacción y la suspensión de reacción durante la reacción y después de terminar la reacción, la capa orgánica y la capa acuosa después de la separación y la extracción de líquidos, los productos después de la purificación, etcétera.

Una formulación baja en impurezas puede producirse mediante la preparación de la formulación con el uso de un compuesto representado por la fórmula (II) obtenido por medio de la presente invención.

5 Específicamente, la presente invención hace posible obtener una composición farmacéutica que contiene un compuesto representado por la fórmula (II) como un ingrediente activo y además contiene compuestos representados por la fórmula (III), en donde la cantidad de los compuestos representados por la fórmula (III) es 0.2 por ciento en peso o menos de la cantidad del compuesto representado por dicha fórmula (II). Aún con mayor preferencia, la cantidad de los compuestos representados por dicha fórmula (III) es 0.15 por ciento en peso o menos de la cantidad del
10 compuesto representado por dicha fórmula (II).

Debe señalarse que los compuestos representados por la fórmula (II) y los compuestos representados por la fórmula (III) como se usan en una composición farmacéutica de este tipo incluyen sales y solvatos.

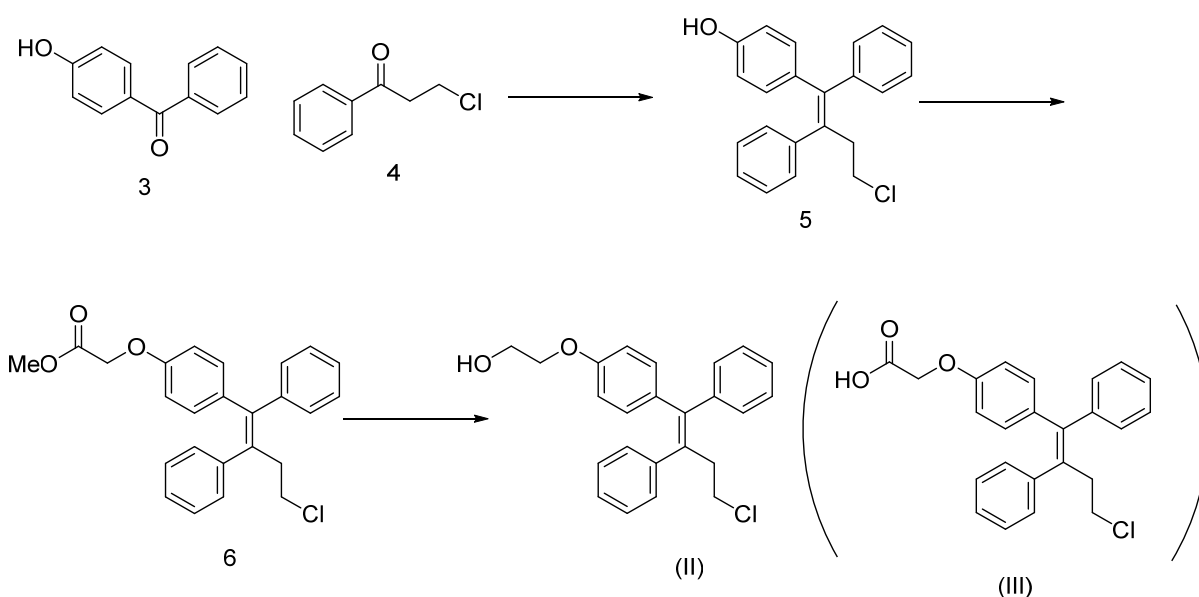
Los ejemplos de “sales” incluyen sal de sodio, sal de litio, sal de potasio, sal de calcio y otras sales
15 básicas inorgánicas.

Los ejemplos de “solvatos” incluyen hidratos, alcoholatos, etcétera, de los compuestos o de sales de estos. Por ejemplo, pueden mencionarse como ejemplos monohidratos, dihidratos, monoalcoholatos, dialcoholatos, etcétera, de los compuestos o sales de estos.

Ejemplo de modalidad 1

20 Método de producción de ospemifeno

(Fórmula química 25)



Proceso 1-1 Síntesis del compuesto 5

En una atmósfera de nitrógeno, el compuesto 3 (2.97 g, 15 mmol), el compuesto 4 (2.53 g, 15 mmol), el zinc (3.73 g, 57 mmol) y el cloruro de potasio (4.25 g, 57 mmol) se suspendieron en 2-metil tetrahidrofurano (15 ml). Después de reducir la presión, la sustitución de nitrógeno se repitió 5 veces. El tetracloruro de titanio (3.14 ml, 28.5 mmol) se añadió en el transcurso de 30 minutos a 0 grados, después de lo cual se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente y durante 2 horas a 50 grados. Después de dejar enfriar, se añadió ácido clorhídrico concentrado (6.1 g) agua (16 ml), los compuestos insolubles se filtraron y la extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y agua saturada con sal de mesa, y después se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida y se tomó muestra de una parte (331 mg) del residuo obtenido (7.18 g). Este se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto 5 (160 mg, Z:E = 5.7:1). Se añadió metanol-agua al resto para precipitar los sólidos, después de lo cual se obtuvo un producto crudo (4.98 g) del compuesto 5 mediante filtración. (Valor cuantificado: 69.2 %, Z:E = 5.7:1)

Proceso 1-2 Síntesis del compuesto 5

En una atmósfera de nitrógeno, el compuesto 3 (14.87 g, 75.0 mmol), el compuesto 4 (12.65 g, 75.0 mmol) y el zinc (18.64 g, 285 mmol) se suspendieron en 2-metil tetrahidrofurano (149 ml). Después de reducir la presión, la sustitución de nitrógeno se repitió 5 veces. Se añadió tetracloruro de titanio (26.48 mg, 140 mmol) en el transcurso de aproximadamente 2 horas a 0 grados, después de lo cual se agitó durante 3 horas a 50 grados. Después de dejar enfriar, se añadió ácido

clorhídrico concentrado (30.34 g) agua (80.01 g), los compuestos insolubles se filtraron y la extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó 3 veces con agua para obtener una capa orgánica (359.9 g). Esta capa orgánica se dividió en partes, y el disolvente de una parte (119.69 g) se destiló. Se añadió metanol al residuo, y la operación de destilar el disolvente a presión reducida se repitió 2 veces. Después se añadió metanol (33 ml)/agua (13.5 ml), los sólidos se precipitaron y después se realizó la filtración para obtener un producto crudo (4.599 g) del compuesto 5. (Valor cuantitativo: 46.6 %, Z:E = 19:1)

Proceso 2–1 Síntesis del compuesto 6

El producto crudo (4.98 g) del compuesto 5 se disolvió en N,N–dimetil formamida (25 ml), se añadieron metil 2–bromoacetato (1.69 ml, 17.9 mmol) y carbonato de potasio (3.08 g, 22.31 mmol), y la agitación se realizó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua al líquido de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y agua saturada con sal de mesa y después se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida para obtener un producto crudo (6.05 g) del compuesto 6.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.92 (t, J = 7.4 HZ, 2H), 3.41 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 6.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.08-7.43 (m, 10H).

Proceso 2–2 Síntesis del compuesto 6

El compuesto 5 (200 mg, 0.597 mmol, Z:E = 20:1) se disolvió en N,N–dimetil formamida (1 ml), con la adición de 2–bromoacetato de metilo (67.8 μl , 0.717 mmol) y carbonato de potasio (99 mg, 0.717 mmol) a ellos y agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua al líquido de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y agua saturada con sal de mesa y después se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto 6 (243 mg, cuant, Z:E = 20:1).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.92 (t, J = 7.4 HZ, 2H), 3.41 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 6.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.08-7.43 (m, 10H).

Proceso 3–1 Síntesis del compuesto (II) (ospemifeno)

Se añadió tetrahidrofurano (2.5 ml) al cloruro de litio (104.2 mg, 2.458 mmol) y al borohidruro de potasio (132.6 mg, 2.458 mmol), con agitación durante 2.5 horas para formar una suspensión. Se añadió clorotrimetil silano (31 μl , 0.245 mmol) a la suspensión, y el compuesto 6 (1.00 g, 2.458 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (4.5 ml) se añadió por goteo a temperatura ambiente, con agitación durante 3.5 horas.

El líquido de reacción se analizó mediante HPLC (método de medición B).

Compuesto (II) porcentaje de área por HPLC: 98.13 %, tiempo de retención: 29.4 minutos

Compuesto (III) porcentaje de área por HPLC: 0.03 %, tiempo de retención: 38.2 minutos

$$(II)/((II) + (III)) = 0.997$$

- 5 Se añadieron acetona (724 µl, 9.832 mmol) y ácido clorhídrico 1 mol/l al líquido de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y agua con sal de mesa al 5 % y después se concentró. Se añadió metanol al residuo concentrado y se añadió agua por goteo para inducir cristalización. Los cristales se filtraron y lavaron con agua-metanol al 70 % para obtener el compuesto (II) (0.82 g, rendimiento: 88 %).

10 Proceso 3–2 Síntesis del compuesto (II) (ospemifeno)

El compuesto (II) se obtuvo mediante el uso de cloruro de litio (1.0 eq) y borohidruro de potasio (1.0 eq) en lugar del cloruro de litio (1.0 eq), borohidruro de potasio (1.0 eq) y clorotrimetil silano (0.1 eq) en el proceso anterior 3–1.

Análisis de HPLC del líquido de reacción (método de medición A)

- 15 Compuesto (II) porcentaje de área por HPLC: 96.35 %, tiempo de retención: 20.6 minutos

Por lo demás el método es el mismo que el proceso 3–1 anterior. (Rendimiento: 89.8 %)

Proceso 3–3 Síntesis del compuesto (II) (ospemifeno)

El compuesto (II) se obtuvo mediante el uso de borohidruro de litio (0.6 eq) en lugar del cloruro de litio (1.0 eq), borohidruro de potasio (1.0 eq) y clorotrimetil silano (0.1 eq) en el proceso anterior 3–1.

20 Análisis de HPLC del líquido de reacción (método de medición A)

Compuesto (II) porcentaje de área por HPLC: 98.27 %, tiempo de retención: 17.66 minutos

Por lo demás el método es el mismo que el proceso 3–1 anterior. (Rendimiento: 92.4 %)

Proceso 3–4 Síntesis del compuesto (II) (ospemifeno)

- 25 El compuesto (II) se obtuvo mediante el uso de borohidruro de litio (1.0 eq) y cloruro de calcio (0.25 eq) en lugar del cloruro de litio (1.0 eq), borohidruro de potasio (1.0 eq) y clorotrimetil silano (0.1 eq) en el proceso anterior 3–1.

Análisis de HPLC del líquido de reacción (método de medición A)

Compuesto (II) porcentaje de área por HPLC: 96.03 %, tiempo de retención: 20.48 minutos

- 30 Por lo demás el método es el mismo que el proceso 3–1 anterior.

Proceso 3–5 Síntesis del compuesto (II) (ospemifeno)

El compuesto (II) se obtuvo mediante el uso del borohidruro de litio (1.0 eq) y el complejo borano-THF (0.1 eq) en lugar del cloruro de litio (1.0 eq), borohidruro de potasio (1.0 eq) y clorotrimetil silano (0.1 eq) en el proceso anterior 3-1.

Análisis de HPLC del líquido de reacción (método de medición B)

5 Compuesto (II) porcentaje de área por HPLC: 98.62 %, tiempo de retención: 29.36 minutos

Compuesto (III) Por debajo del límite de detección.

Por lo demás el método es el mismo que el proceso 3-1 anterior.

Proceso 3-6 Síntesis del compuesto (II) (ospemifeno)

10 El compuesto (II) se obtuvo mediante el uso de borohidruro de litio (1.0 eq) y clorotrimetil silano (0.1 eq) en lugar del cloruro de litio (1.0 eq), borohidruro de potasio (1.0 eq) y clorotrimetil silano (0.1 eq) en el proceso anterior 3-1.

Análisis de HPLC del líquido de reacción (método de medición B)

Compuesto (II) porcentaje de área por HPLC: 98.77 %, tiempo de retención: 29.25 minutos

Compuesto (III) Por debajo del límite de detección.

15 Por lo demás el método es el mismo que el proceso 3-1 anterior.

Proceso 3-7 Síntesis del compuesto (II) (ospemifeno)

El compuesto (II) se obtuvo mediante el uso de borohidruro de litio (1.0 eq) en lugar del cloruro de litio (1.0 eq), borohidruro de potasio (1.0 eq) y clorotrimetil silano (0.1 eq) en el proceso anterior 3-1.

20 Análisis de HPLC del líquido de reacción (método de medición B)

Compuesto (II) porcentaje de área por HPLC: 97.63 %, tiempo de retención: 29.29 minutos

Compuesto (III) porcentaje de área por HPLC: 0.79 %, tiempo de retención: 38.03 minutos

$(II)/((II) + (III)) = 0.991$

Por lo demás el método es el mismo que el proceso 3-1 anterior.

25 Las mediciones por HPLC se realizaron en las siguientes condiciones.

(Método de medición A)

Columna: Symmetry C18, 5 μ m (3.9 $\times$ 150 mm)

Velocidad de flujo: 1.0 ml/minuto

Longitud de onda para la detección de UV: 235 nm

30 Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil: (A) = solución acuosa que contiene ácido acético al 0.03 % / acetonitrilo = 80/20; (B) = acetonitrilo

Gradiente: El disolvente (B) al 40 % se mantuvo durante 31 minutos, un gradiente lineal del disolvente (B) al 40 % a 70 % se estableció durante 2 minutos, el disolvente (B) al 70 % se mantuvo durante 16 minutos, un gradiente lineal del disolvente (B) al 70 % a 95 % se estableció durante 3 minutos, y el disolvente (B) a 95 % se mantuvo durante 10 minutos.

5 (Método de medición B)

Columna: Symmetry C8, 3.5 μm (4.6 $\times$ 150 mm)

Velocidad de flujo: 1.0 ml/minuto

Longitud de onda para la detección de UV: 235 nm

Temperatura de la columna: 25 °C

10 Fase móvil: (A) = solución acuosa que contiene ácido acético al 0.03 % / acetonitrilo = 80/20; (B) = acetonitrilo

Gradiente: El disolvente (B) al 37.5 % se mantuvo durante 10 minutos y un gradiente lineal del disolvente (B) al 37.5 % a 87.5 % se estableció durante 80 minutos.

Aplicabilidad industrial

15 El ospemifeno puede producirse eficientemente mediante el uso de la presente invención.