

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2004.06.28	(73) Titular(es): ERREGIERRE S.P.A.	
(30) Prioridade(s): 2003.06.30 IT MI20031333	VIA FRANCESCO BARACCA, 19 24060	
(43) Data de publicação do pedido: 2006.04.05	S.PAULO D'ARGON(BERGAMO)	IT
(45) Data e BPI da concessão: 2008.07.23 214/2008	(72) Inventor(es): MASSIMO FERRARI FABRIZIO ZINETTI PAOLO BELOTTI	IT IT IT
	(74) Mandatário: LUÍSA MARIA FERREIRA GUERREIRO PRACETA FERNANDO NAMORA, Nº 7, 3º ESQ. 2820-598 CHARNECA DA CAPARICA	PT

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA PREPARAR CLORIDRATO DE RALOXIFENO**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

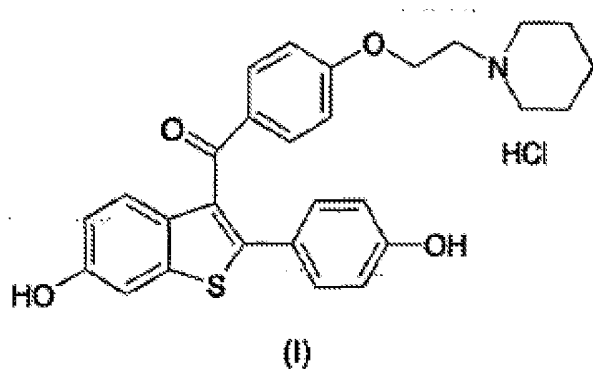
PROCESSO PARA PREPARAR CLORIDRATO DE RALOXIFENO

Âmbito da invenção

A presente invenção refere-se a um processo para preparar raloxifeno e, em particular, cloridrato de raloxifeno de elevada pureza com rendimentos elevados.

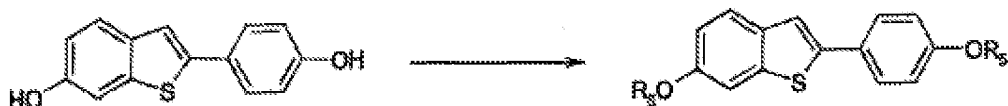
Estado da técnica

O raloxifeno e, em particular, o sal cloridrato relacionado, caracterizado pela fórmula (I) seguinte:



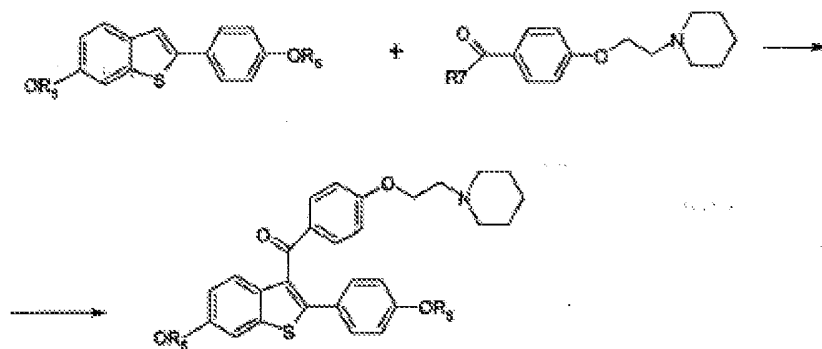
é um princípio activo utilizado no tratamento da osteoporose e foi descrito pela primeira vez no Pedido de patente europeia EP62503. Nesta patente da técnica anterior, estão descritos vários métodos de preparação que geralmente envolvem as seguintes etapas:

1) protecção das duas funções hidroxilo de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofeno de acordo com o seguinte esquema de reacção



em que R_5 é um grupo alquilo, cicloalquilo ou acilo COR_6 , um grupo sulfonilo SO_2R_6 , onde R_6 é um grupo alquilo em C_1-C_4 , fluoroalquilo em C_1-C_3 ou alcoxifenilo em C_1-C_4 primário ou secundário;

2) acilação do composto protegido com um halogeneto de 4-(2-piperidinoetoxi)benzoílo de acordo com o seguinte esquema de síntese:



em que R_7 é um átomo de halogénio;

3) desprotecção ou eliminação do grupo protector OR_5 .

Como resulta dos exemplos referidos em EP62503, quando a reacção é conduzida utilizando o grupo acetiloxi como grupo protector OR_5 , a desprotecção deste grupo é realizada primeiro com hidróxido de sódio numa solução alcoólica e, subsequentemente, com ácido metanossulfónico. Este tipo de hidrólise, contudo, não permite a obtenção de raloxifeno de elevada pureza, uma vez que, tal como indicado pelo Exemplo 6, o produto para ser purificado tem que ser passado através de uma coluna cromatográfica. Este tipo de tratamento, no entanto, apenas permite a obtenção de uma espuma amarela e, para chegar a um produto de forma

cristalina sólida, é necessário um tratamento adicional com acetona. O produto cristalizado assim obtido, que consiste em metanossulfonato de raloxifeno, necessita de ser subsequentemente convertido no cloridrato correspondente para utilização farmacêutica.

O processo acima referido, que requer a passagem do produto através de uma coluna cromatográfica, não é executável ao nível industrial. Prova disso é o facto de, na mesma patente da técnica anterior, em vez do esquema de síntese apresentado acima, o esquema preferido ser aquele em que o grupo protector OR₅ é um alcoxi, especificamente um grupo metoxi, que para o desbloqueio requer a utilização de tricloreto de alumínio e de um tioderivado, preferencialmente o metanotiol, além do mais numa quantidade em grande excesso relativamente ao substrato sobre o qual a desprotecção tem que ser conduzida, com problemas de poluição consideráveis, o que evidentemente envolve a utilização de quantidades consideráveis de tioderivados.

Os processos descritos em EP62503 envolvem outro inconveniente causado pela utilização de tricloreto de alumínio e, caso se prossiga para o esquema preferido por esta patente da técnica anterior, este ácido de Lewis tem que ser usado em quantidades substanciais, dado que é utilizado não apenas na fase (2) da acilação, mas também na desalquilação subsequente. O tricloreto de alumínio, como demonstrado na Patente US5629425 subsequente, produz uma grande quantidade de produtos secundários à base de alumínio que são solúveis nos solventes de processamento do raloxifeno e, por conseguinte, são encontrados no produto final.

Para ultrapassar estes problemas, na Patente US5629425 acima referida, utiliza-se tricloreto de boro ou tribrometo de boro como ácido de Lewis, em que estes são decididamente catalisadores mais caros que o tricloreto de alumínio.

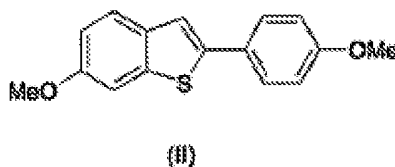
Sentiu-se a necessidade de dispor de um processo que permitisse a preparação de cloridrato de raloxifeno com rendimentos elevados, uma pureza elevada e um baixo teor de alumínio, sem utilizar catalisadores caros.

Sumário da invenção

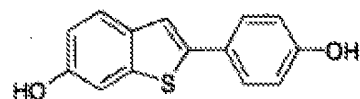
O requerente encontrou surpreendentemente um processo capaz de ultrapassar as desvantagens dos processos conhecidos e que permite que o raloxifeno e, em particular, o cloridrato de raloxifeno, seja obtido com elevada pureza e rendimentos elevados.

Este processo compreende, em particular, as seguintes etapas:

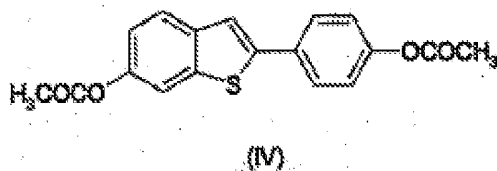
a) desmetilação de 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno de fórmula (II)



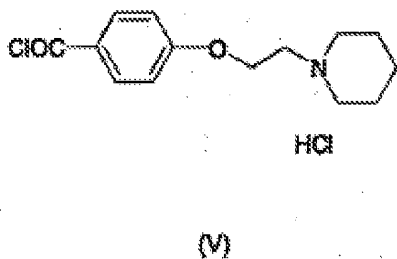
em cloridrato de piridina para obter 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofeno de fórmula (III)



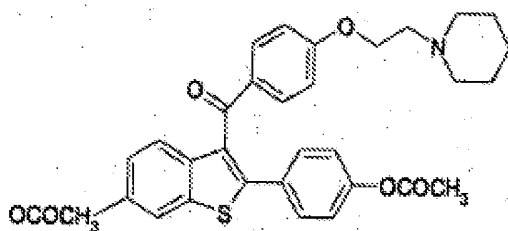
b) acetilação de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofeno com um agente de acetilação para obter o correspondente 6-acetoxi-2-(4-acetoxifenil)benzo[b]tiofeno de fórmula (IV)



c) acilação de 6-acetoxi-2-(4-acetoxifenil)benzo[b]tiofeno (IV) com cloridrato de cloreto de 4-(2-piperidinoetoxi)benzoílo de fórmula (V)



e com tricloreto de alumínio, em solvente halogenado, para obter 6-acetoxi-2-(4-acetoxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)-benzoílo]benzo[b]tiofeno de fórmula (VI)



d) hidrólise de 6-acetoxi-2-(4-acetoxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoíl]benzo[b]tiofeno de acordo com os seguintes procedimentos operativos:

d1) tratamento de 6-acetoxi-2-(4-acetoxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoíl]benzo[b]tiofeno com um hidróxido alcalino num solvente alcoólico,

d2) acidificação do produto obtido na etapa (d1) anterior com um ácido forte para obter o sal de raloxifeno correspondente com o ácido forte, caracterizado por:

- . a etapa (d1) ser realizada utilizando o metanol como solvente alcoólico e hidróxido de sódio a 30% em excesso;

- . o ácido forte utilizado na etapa (d2) ser o ácido clorídrico concentrado, e a referida etapa (d2) ser realizada directamente sobre a mistura de reacção derivada da etapa (d1), à qual se adicionam quantidades iguais em peso de água e de acetato de etilo e, finalmente, ácido clorídrico concentrado a 37%;

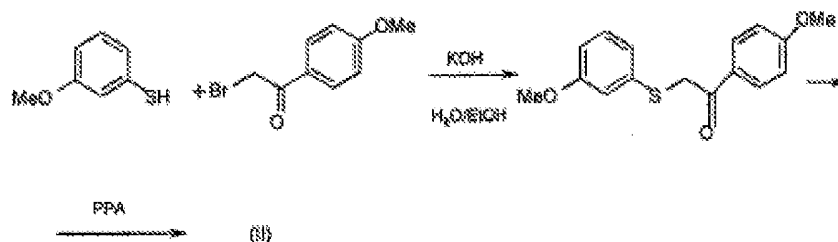
- . a suspensão obtida na etapa (d2) ser lavada com quantidades iguais em peso de água e de acetato de etilo.

Neste aspecto, ao efectuar a hidrólise de 6-acetoxi-2-(4-acetoxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoíl]benzo[b]tiofeno com hidróxido de sódio e, subsequentemente, tratar o produto obtido com ácido clorídrico em vez de ácido metanossulfónico, o

cloridrato de raloxifeno precipita directamente sob a forma cristalina com uma pureza elevada igual a 98%, conseqüentemente em contraste com o processo análogo efectuado com ácido metanossulfónico descrito em EP65203, sem ter que utilizar processos de purificação como a passagem através de uma coluna cromatográfica, que são impraticáveis do ponto de vista industrial. Além disso, o produto derivado da etapa (d2) tem um teor baixo de alumínio.

Descrição detalhada da invenção

O composto 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno de fórmula (II) utilizado na etapa (a) do processo da presente invenção é preparado por reacção de 3-metoxibenzenotiol com α -bromo-4-metoxiacetofenona para obter a correspondente α -(3-metoxifeniltio)-4-metoxiacetofenona, que é finalmente ciclizada com ácido polifosfórico para obter o intermediário (II), como no esquema seguinte.



O cloridrato de piridina utilizado na etapa (a) é preferencialmente preparado *in situ* por adição de ácido clorídrico concentrado a piridina e eliminação de toda a água por destilação para obter um resíduo espesso mas agitado. O requerente também constatou, de forma surpreendente, que se a reacção de desmetilação ou etapa (a) do processo da presente invenção for conduzida na presença não só de cloridrato de piridina, mas também de

tributilamina, de preferência em razões em peso compreendidas entre 0,5 e 2 relativamente a 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno (II), é possível diminuir a temperatura de reacção, que na técnica anterior é efectuada a 210°C, para temperaturas decididamente mais baixas, compreendidas entre 170°C e 180°C.

De acordo com uma forma de realização preferida do processo da presente invenção, não é necessário isolar o composto 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofeno (III) obtido na etapa (a).

Na etapa (b), de acordo com uma forma de realização preferida, o anidrido acético é utilizado como agente de acetilação e uma amina alifática terciária, de preferência a trietilamina, é utilizada como aceitador de iões hidrogénio. O solvente utilizado na etapa (a) é um solvente polar aprótico, em que o acetato de etilo é particularmente preferido.

O composto cloridrato de cloreto de 4-(2-piperidinoetoxi)benzoílo de fórmula (V), utilizado na etapa (c), é preferencialmente preparado *in situ* por meio de um procedimento de tipo convencional, através da reacção do cloridrato do ácido 4-(2-piperidinoetoxi)benzóico com cloreto de tionilo, sem isolamento do produto de reacção. Esta reacção é preferencialmente efectuada em cloreto de metileno, na presença de piridina como catalisador.

A etapa (c) é preferencialmente efectuada em cloreto de metileno. De acordo com uma forma de realização particularmente preferida, esta etapa é conduzida da seguinte maneira: o composto 6-acetoxi-2-(4-acetoxifenil)benzo[b]-tiofeno é adicionado a cloridrato de

cloreto de 4-(2-piperidinoetoxi)benzoílo de fórmula (V) preparado *in situ*, enquanto este ainda se encontra no seu solvente de reacção cloreto de metileno, sendo a mistura assim obtida vertida sobre uma mistura que consiste em cloreto de metileno e tricloreto de alumínio.

De acordo com uma forma de realização preferida do processo da presente invenção, o composto 6-acetoxi-2-(4-acetoxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoíl]benzo[b]tiofeno (VI) não é isolado, sendo utilizado em bruto para a hidrólise (d) subsequente.

A etapa (d1) é conduzida utilizando o metanol como solvente alcoólico, com hidróxido de sódio a 30% em excesso.

A etapa (d2) é realizada directamente na mistura reaccional derivada da etapa (d1), à qual se adicionam quantidades iguais em peso de água e de acetato de etilo e, finalmente, ácido clorídrico concentrado a 37%.

Obtém-se então uma suspensão, que é lavada com quantidades iguais em peso de água e de acetato de etilo.

Através do processo da presente invenção, obtém-se cloridrato de raloxifeno de elevada pureza com rendimentos elevados de cerca de 65-70%, calculados com base no composto 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno (II).

O requerente também constatou que se o cloridrato de raloxifeno obtido pelo processo da presente invenção for cristalizado a partir de um solvente alcoólico, preferencialmente o metanol, possivelmente na presença de pequenas quantidades de HCl, ele atinge uma pureza superior a 99%.

Finalmente, o requerente verificou também que ao efectuar uma cristalização adicional, mais uma vez a partir de um solvente alcoólico, preferencialmente o metanol, possivelmente na presença de HCl, sobre o produto derivado da primeira cristalização, é possível obter cloridrato de raloxifeno com uma pureza superior a 99,7%. Em particular, o cloridrato de raloxifeno obtido após a primeira e/ou a segunda cristalização contém a impureza característica que é o N-óxido de cloridrato de raloxifeno numa quantidade inferior a 0,05%, preferencialmente inferior a 0,01%, em que este produto também contém um teor de alumínio inferior a 5 ppm.

O produto assim obtido apresenta uma distribuição de tamanho de partícula (após moagem cuidadosa realizada apenas com o objectivo de homogeneizar o produto) em que $D(0,9) \leq 100\mu\text{m}$ e $D(0,5) \geq 40\mu\text{m}$. Peneirando adicionalmente, obtém-se um cloridrato de raloxifeno com a seguinte distribuição de tamanho de partícula: $D(0,9)$ entre 50 e $65\mu\text{m}$ e $D[4,3] \geq 20\mu\text{m}$.

Alguns exemplos ilustrativos, embora não limitantes, do processo de preparação do cloridrato de raloxifeno da presente invenção e dos seus intermediários relativos são fornecidos.

EXEMPLO 1

Preparação de 6-acetoxi-2-(4-acetoxifenil)benzo[b]tiofeno (IV).

Introduzem-se 24 kg de piridina (0,303 kmoles) e 28,8 kg de ácido clorídrico a 37% (0,292 kmoles) num reactor. O

reactor é colocado sob vácuo, e toda a água é eliminada por destilação até à obtenção de um resíduo espesso mas agitável.

O resíduo é depois redissolvido em 6 kg de tributilamina e 6 kg de 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno (0,022 kmoles). A mistura é aquecida a 170-180°C e é mantida a esta temperatura durante algumas horas. A mistura é depois arrefecida para 50-60°C e introduzem-se 24 kg de acetato de etilo e 60 kg de água desionizada no reactor. A mistura é agitada durante 15 minutos, e as fases são separadas. O solvente é eliminado da fase orgânica por destilação sob vácuo, e o resíduo é redissolvido com 24 kg de acetato de etilo e 5,3 kg de trietilamina (0,052 kmoles).

A mistura obtida é aquecida a 60-65°C sob agitação, adicionando-se 8,9 kg de anidrido acético (0,087 kmoles). A mistura reaccional é agitada durante 1 hora à mesma temperatura, depois é arrefecida para 25-30°C e adicionam-se 24 kg de água desionizada. A suspensão é centrifugada e lavada com 6 kg de água desionizada e 6 kg de acetato de etilo.

O produto é depois seco a 50-60°C, obtendo-se cerca de 6,6 kg de produto seco. O rendimento da reacção é de 91,1%.

EXEMPLO 2

Preparação de cloridrato de raloxifeno em bruto.

FASE A

Introduzem-se 42 kg de cloreto de metileno, 7,8 kg de cloridrato do ácido 4-(2-piperidinoetoxi)benzóico (0,027

kmoles) e 0,12 kg de piridina (0,0015 kmoles) num reactor, aquece-se sob refluxo e depois adicionam-se 3,96 kg de cloreto de tionilo (0,033 kmoles). A mistura é agitada durante 1 hora e, em seguida, eliminam-se cerca de 20 litros de cloreto de metileno por destilação. A mistura é arrefecida até 20-30°C e adicionam-se 6 kg de 6-acetoxi-2-(4-acetoxifenil)benzo[b]tiofeno (IV) (0,018 kmoles).

A mistura é agitada até estar totalmente homogeneizada.

FASE B

Introduzem-se 36 kg de cloreto de metileno e 16,8 kg de tricloreto de alumínio (0,126 kmoles) num reactor.

Sob agitação, a suspensão de clorometileno, constituída pela fase A preparada como descrito acima, é adicionada a 15-30°C. A mistura é agitada durante 1 hora e, em seguida, toda a mistura reaccional é vertida num reactor contendo 60 kg de gelo.

A mistura é agitada a 15-30°C e depois a suspensão é centrifugada, lavando-se com 3 kg de cloreto de metileno e 3 kg de água desionizada.

Os licores parentais centrifugados, que contêm o produto, são introduzidos num reactor, e as fases são separadas. A fase orgânica é eliminada por destilação até à obtenção de um resíduo oleoso, adicionam-se 15 kg de álcool metílico, agita-se a 20-40°C e, mantendo a mesma temperatura, introduzem-se 9,1 kg de hidróxido de sódio a 30% (0,068 kmoles). A mistura é agitada durante 1 hora e adicionam-se 30 kg de água desionizada e 30 kg de acetato de etilo.

À mesma temperatura, adicionam-se depois 7,2 kg de ácido clorídrico a 37% (0,073 kmoles). A suspensão é centrifugada, lavando-se com 6 kg de acetato de etilo e 6 kg de água desionizada. No final, obtêm-se 6,6 kg de produto seco com um grau de pureza HPLC >98% e um teor de alumínio baixo. O rendimento da reacção, calculado em relação ao 6-acetoxi-2-(4-acetoxifenil)benzo[b]-tiofeno (IV), é igual a 70,4%.

EXEMPLO 3

Cristalização do *cloridrato de raloxifeno em bruto* (1.^a cristalização do *cloridrato de raloxifeno em bruto*)

Introduzem-se 6 kg de água desionizada, 6 kg de cloridrato de raloxifeno em bruto preparado como descrito no Exemplo 2 e 107 kg de álcool metílico num reactor. A mistura reaccional é aquecida até à obtenção de uma solução completa e, em seguida, adicionam-se 0,25 kg de carvão descorante. A mistura é agitada durante 15 minutos e depois a suspensão é filtrada. Enquanto se mantém a solução sob agitação, eliminam-se 67 kg de álcool metílico por destilação. O resíduo é arrefecido e adicionam-se 0,1 kg de ácido clorídrico a 37%. O pH, que não pode exceder 2, é verificado, e a mistura reaccional é depois agitada durante 2 horas a 20-40°C. A suspensão é centrifugada, lavando-se com 6 kg de álcool metílico. Obtêm-se 4,5 kg de produto seco com um grau de pureza HPLC >99% e um rendimento de 75%.

EXEMPLO 4

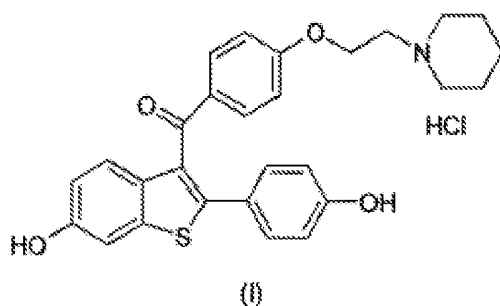
Cristalização de *raloxifeno cristalino* (2.^a cristalização).

Introduzem-se 0,9 kg de água desionizada, 81 kg de metanol e a quantidade total de produto cristalizado como descrito no Exemplo 3 num reactor. Aquece-se a mistura reaccional sob refluxo enquanto se mantém a agitação, e eliminam-se 36 kg de álcool metílico por destilação. A mistura é depois arrefecida para 20-40°C, adicionando-se 0,08 kg de ácido clorídrico a 37%. A suspensão é centrifugada, lavando-se com 4 kg de álcool metílico. O produto é seco a 70°C. Obtêm-se 4 kg de cloridrato de raloxifeno com um grau de pureza HPLC >99,8%, rendimento de reacção de 89%; em particular, o teor de N-óxido de cloridrato de raloxifeno é inferior a 0,01% e o teor de alumínio é inferior a 5 ppm. Em particular, o cloridrato de raloxifeno obtido após a cristalização contém a impureza característica que é o N-óxido de cloridrato de raloxifeno numa quantidade inferior a 0,05%, preferencialmente inferior a 0,01%. O produto assim obtido apresenta uma distribuição de tamanho de partícula (após moagem cuidadosa realizada apenas com o objectivo de homogeneizar o produto) em que $D(0,9)$ é $\leq 100\mu\text{m}$ e $D(0,5) \geq 40\mu\text{m}$.

Com uma peneiração adicional, obtém-se um cloridrato de raloxifeno com a seguinte distribuição de tamanho de partícula: $D(0,9)$ entre 50 e 65 μm e $D[4,3] \geq 20\mu\text{m}$.

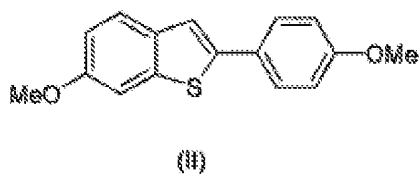
REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparar cloridrato de raloxifeno de fórmula (I)

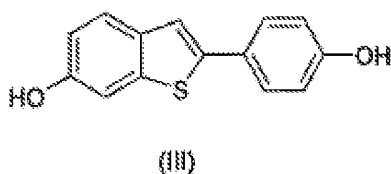


com um grau de pureza HPLC superior a 98%, que compreende as seguintes etapas:

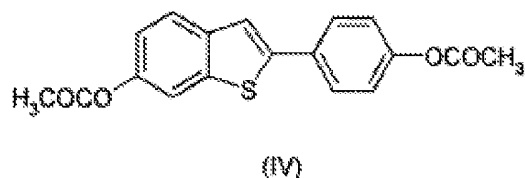
a) desmetilação de 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno de fórmula (II)



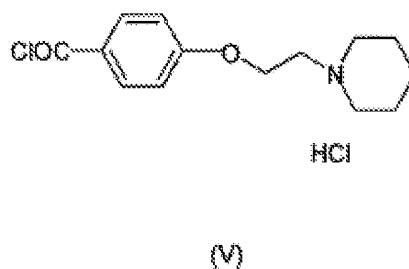
em cloridrato de piridina para obter 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofeno de fórmula (III)



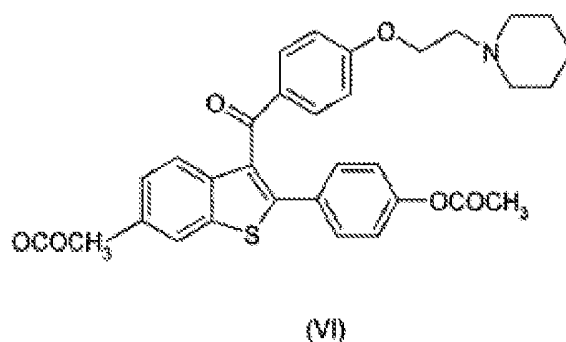
b) acetilação de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofeno com um agente de acetilação para obter o correspondente 6-acetoxi-2-(4-acetoxifenil)benzo[b]tiofeno de fórmula (IV)



c) acilação de 6-acetoxi-2-(4-acetoxifenil)benzo[b]tiofeno (IV) com cloridrato de cloreto de 4-(2-piperidinoetoxi)benzoílo de fórmula (V)



e com cloreto de alumínio, num solvente halogenado, para obter 6-acetoxi-2-(4-acetoxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)-benzoílo]benzo[b]tiofeno de fórmula (VI)



d) hidrólise de 6-acetoxi-2-(4-acetoxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoíl]benzo[b]tiofeno de acordo com as seguintes modalidades operativas:

d1) tratamento de 6-acetoxi-2-(4-acetoxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoíl]benzo[b]tiofeno com um hidróxido alcalino num solvente alcoólico,

d2) acidificação do produto obtido na etapa (d1) anterior com um ácido forte para obter o sal de raloxifeno correspondente com o ácido forte, caracterizado por:

. a etapa (d1) ser realizada utilizando o metanol como solvente alcoólico e hidróxido de sódio a 30% em excesso;

. o ácido forte utilizado na etapa (d2) ser o ácido clorídrico concentrado, e a referida etapa (d2) ser realizada directamente sobre a mistura de reacção derivada da etapa (d1), à qual se adicionam quantidades iguais em peso de água e de acetato de etilo e, finalmente, ácido clorídrico concentrado a 37%;

. a suspensão obtida na etapa (d2) ser lavada com quantidades iguais em peso de água e de acetato de etilo.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo cloridrato de piridina utilizado na etapa (a) ser preparado *in situ* por adição de ácido clorídrico concentrado a piridina e eliminação de toda a água por destilação para obter um resíduo espesso mas agitável.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pela reacção de desmetilação ou etapa (a) do processo da presente invenção também ser conduzida na presença de tributilamina.

4. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pela tributilamina ser utilizada em razões em peso relativamente a 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno (II) compreendidas entre 0,5 e 2.

5. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pela etapa (a) ser conduzida a uma temperatura compreendida entre 170°C e 180°C.

6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo anidrido acético ser utilizado como agente de acetilação na presença de trietilamina em acetato de etilo.

7. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo cloridrato de cloreto de 4-(2-piperidinoetoxi)benzoílo de fórmula (V), utilizado na etapa (c), ser preparado *in situ* por reacção de cloridrato do ácido 4-(2-piperidinoetoxi)benzóico com cloreto de tionilo, em cloreto de metileno e na presença de piridina, sem isolamento do produto de reacção.

8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pela etapa (c) ser conduzida em cloreto de metileno.

9. Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pela etapa (c) ser conduzida de acordo com as seguintes modalidades operativas: 6-acetoxi-2-(4-acetoxifenil)benzo[b]-tiofeno (IV) é adicionado a cloridrato de cloreto de 4-(2-piperidinoetoxi)benzoílo de fórmula (V) não isolado e preparado *in situ* como na

reivindicação 7, e a mistura acima referida é vertida sobre uma mistura que consiste em cloreto de metileno e tricloreto de alumínio.

10. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo 6-acetoxi-2-(4-acetoxifenil)benzo[b]-tiofeno (IV) não ser isolado, mas ser utilizado no estado em bruto na reacção (d) subsequente.

11. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo cloridrato de raloxifeno derivado da etapa (d2) ser cristalizado a partir de um solvente alcoólico.

12. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo referido solvente ser o metanol, possivelmente na presença de HCl.

13. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 e 12, caracterizado pelo cloridrato de raloxifeno ser obtido com um grau de pureza HPLC superior a 99%.

14. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 e 13, caracterizado por ser efectuada uma cristalização adicional do cloridrato de raloxifeno a partir de um solvente alcoólico.

15. Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pela referida cristalização ser conduzida em metanol, possivelmente na presença de HCl.

16. Processo de acordo com a reivindicação 15 para preparar cloridrato de raloxifeno com um grau de pureza HPLC superior a 99,7% e contendo alumínio numa quantidade inferior a **5 ppm %**.

17. Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por conter N-óxido de cloridrato de raloxifeno numa quantidade inferior a 0,05%.

18. Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pela referida impureza estar contida numa quantidade inferior a 0,01%.

19. Processo de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo cloridrato de raloxifeno ter $D(0,9) \leq 100\mu\text{m}$ e $D(0,5) \geq 40\mu\text{m}$.

20. Processo de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por compreender uma peneiração adicional para assim obter um cloridrato de raloxifeno possuindo $D(0,9)$ entre 50 e $65\mu\text{m}$ e $D[4,3] \geq 20\mu\text{m}$.