

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 546**

51 Int. Cl.:

**C07C 41/16** (2006.01)

**C07C 43/23** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.12.2015 PCT/IB2015/060007**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.07.2016 WO16108172**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2015 E 15830869 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 3240771**

54 Título: **Proceso para la preparación de ospemifeno y fispemifeno**

30 Prioridad:

**29.12.2014 IT MI20142267**

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

**21.06.2019**

73 Titular/es:

**OLON S.P.A. (100.0%)  
Strada Rivoltana km. 6/7  
20090 Rodano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**CRISTIANO, TANIA y  
ALPEGIANI, MARCO**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 717 546 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**

Proceso para la preparación de ospemifeno y fispemifeno

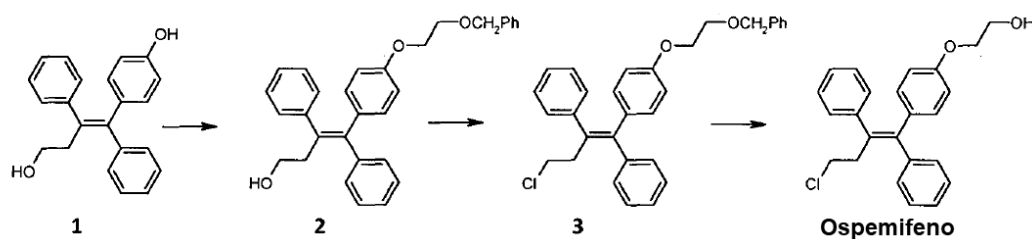
5   Objetivo de la invención

El objetivo de la invención es un proceso para la preparación de los ingredientes activos ospemifeno y fispemifeno.

Técnica anterior

10   El ospemifeno, cuyo nombre químico es 2-{4-[(1Z)-4-cloro-1,2-difenil-1-buten-1-il]fenoxi}etanol (Figura), es un modulador selectivo de receptor de estrógeno no esteroide (SERM) que es el ingrediente activo de un medicamento recientemente aprobado para el tratamiento de la atrofia vulvar y vaginal inducida por la menopausia.

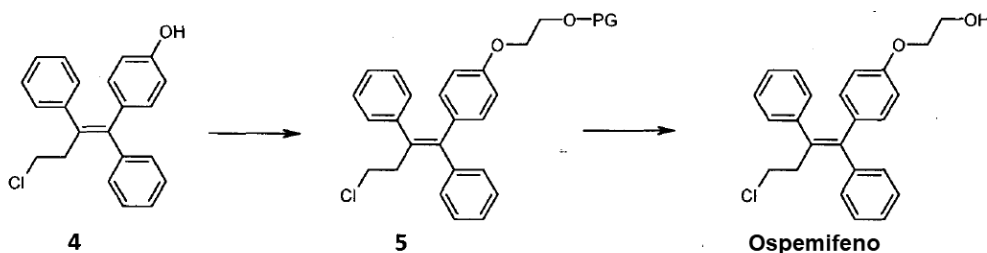
15   La preparación del ospemifeno, que se divulga en los documentos WO96/07402 y WO97/32574, implica la secuencia de reacción reportada en el esquema 1:



**Esquema 1**

20   La primera etapa implica alquilación de 1 con bencil-(2-bromoetil)éter bajo condiciones de transferencia de fase. El producto resultante 2 se hace reaccionar con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono para dar el derivado de cloro 3, del cual el grupo protector de bencilo se elimina por hidrogenólisis para dar ospemifeno.

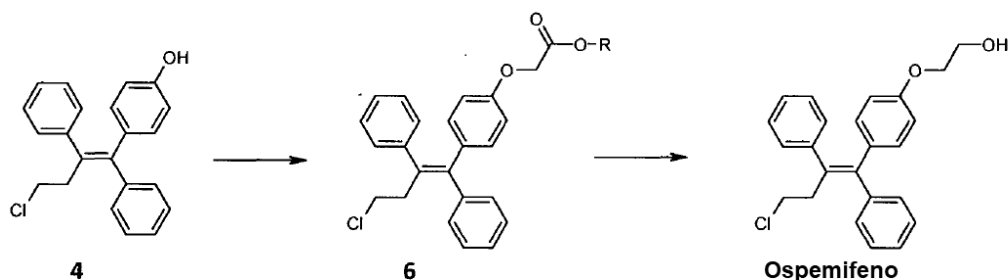
25   Un método más directo de preparar ospemifeno se divulga en el documento WO2008/099059 y se ilustra en el esquema 2.



**Esquema 2**

30   El intermedio 5 (PG = grupo protector) se obtiene al alquilar 4 con un compuesto X-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-PG, en donde PG es un grupo protector de hidroxilo y X es un grupo saliente (específicamente cloro, bromo, yodo, mesilo o tosililo), y luego se convierte en ospemifeno al eliminar el grupo protector.

35   Alternativamente (en el documento WO2008/099059), fenol 4 se alquila con un compuesto de fórmula X-CH<sub>2</sub>-COO-R en donde X es un grupo saliente y R es un alquilo, para dar un compuesto de fórmula 6, de los cuales el grupo éster luego se reduce para dar ospemifeno (esquema 3).



Esquema 3

Procesos para la síntesis de ospemifeno no correlacionados con aquellos reportados en los esquemas 2 y 3 también se divulgan en los siguientes documentos: CN104030896, WO2014/060640, WO2014/060639, CN103242142 y WO2011/089385.

Fispemifeno, cuyo nombre químico es (Z)-2-[2-[4-(4-cloro-1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]etoxi]etanol (Figura) es un modulador selectivo de receptor de estrógeno no esteroide (SERM), divulgado inicialmente en el documento WO01/36360. Las publicaciones WO2004/108645 y WO2006/024689 sugieren el uso del producto en el tratamiento y prevención de síntomas relacionados con deficiencia andrógenas masculinas. El producto se encuentra en la etapa de ensayo clínico para el tratamiento de desórdenes neurológicos masculinos.

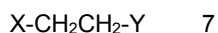
De acuerdo con una evaluación de las vías de síntesis de ospemifeno y fispemifeno descritas en la literatura, los que usan el compuesto 4 (esquemas 2 y 3) son particularmente interesantes, puesto que 4 también es un intermediario clave en la síntesis de toremifeno, un antagonista de los receptores estrógenicos (ITMI20050278).

Descripción de la figura

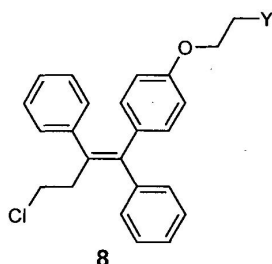
Figura: Fórmulas estructurales de ospemifeno y fispemifeno.

Descripción de la invención

Sorprendentemente hemos encontrado que el ospemifeno y el fispemifeno se pueden sintetizar ventajosamente al alquilar el fenol 4 con un agente alquilante de la fórmula 7



en donde X es un grupo saliente e Y es el grupo  $-(OCH_2CH_2)_nOH$  en donde n es cero o 1; o X e Y, tomados juntos, representan un átomo de oxígeno; para dar un compuesto de fórmula 8



en donde Y es como se define anteriormente.

Cuando Y es  $-(OCH_2CH_2)_nOH$  en donde n es cero, la fórmula 8 representa ospemifeno.

Cuando Y es  $-(OCH_2CH_2)_nOH$  en donde n es 1, la fórmula 8 representa fispemifeno.

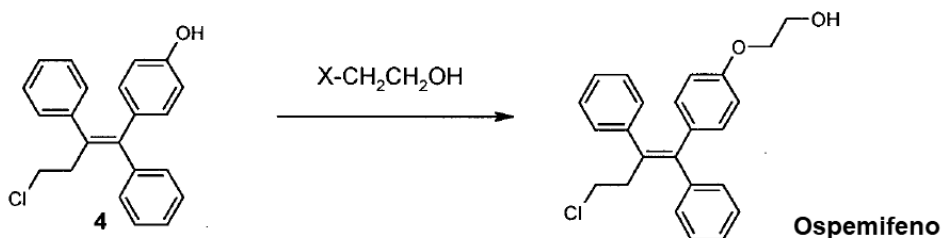
Por ende, el fenol 4 se puede alquilar según la presente invención sin necesidad de protección y desprotección posterior de la función hidroxilo presente en el reactivo de alquilación.

Descripción detallada de la invención

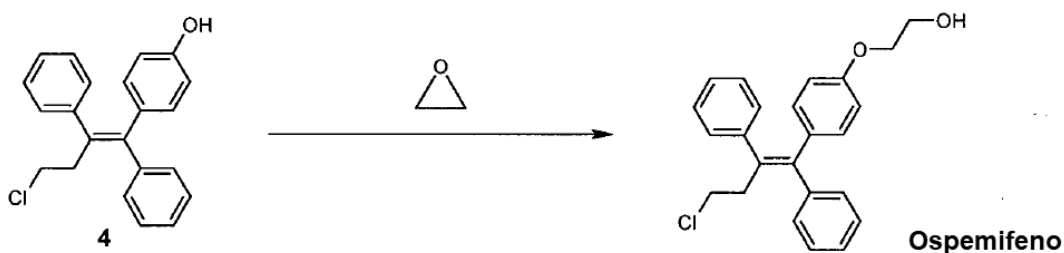
El grupo saliente X del compuesto de fórmula 7 es cloro, bromo o yodo, mesiloxi o tosiloxi.

En una realización de la invención, en el compuesto de fórmula 7, X es un grupo saliente como se define anteriormente o Y es  $-(OCH_2CH_2)_nOH$  en donde n es cero y la reacción de 7 con 4 proporciona ospemifeno, como se reporta en el esquema 4.

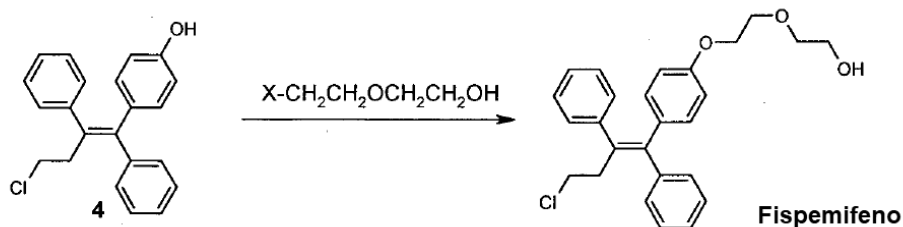
5



10 En otra realización de la invención, en el compuesto de fórmula 7, X e Y, tomados juntos, representan un átomo de oxígeno, el compuesto de fórmula 7 es óxido de etileno y la reacción de 7 con 4 proporciona ospemifeno, como se reporta en el esquema 5.



15 En otra realización de la invención, X es un grupo saliente como se define anteriormente y n es 1, y la reacción de 7 con 4 proporciona fispemifeno, como se reporta en el esquema 6.



20 La reacción entre fenol 4 y el reactivo alquilante 7, en donde X es un grupo saliente como se define anteriormente e Y es el grupo  $-(OCH_2CH_2)_nOH$  como se define anteriormente, puede efectuarse en un disolvente aprótico preferiblemente escogido de éteres como tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter metil tert-butílico, amidas como N,N-

dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona, nitrilos como acetonitrilo e hidrocarburos como tolueno y xileno, en presencia de una base preferiblemente escogida de alcóxidos, amidas, carbonatos, óxidos o hidruros de metal alcalino o alcalinotérreo, como tert-butóxido de potasio, bis(trimetilsililamida) de litio, cesio y carbonato de potasio, óxido de calcio e hidruro de sodio.

5 La reacción puede implicar la formación in situ de un alcalino o una sal alcalinotérrica de fenol 4, o dicha sal puede ser aislada y luego puede hacerse reaccionar con el reactivo alquilante 7. Ejemplos de sales de fenol 4 que pueden aislarse convenientemente son la sal de sodio y la sal de potasio. Dichas sales se pueden preparar por métodos conocidos, por ejemplo por tratamiento con los correspondientes hidróxidos (véase la preparación de la sal de potasio del fenol 4 por tratamiento con solución acuosa de hidróxido de potasio como se describe en el documento ITMI20050278), o de los alcóxidos correspondientes, como metilato de sodio en metanol para la preparación de la sal de sodio de fenol 4, como se describe en los ejemplos de la presente solicitud.

10 Otras sales de fenol 4 que se pueden preparar in situ o aislados para usar en la reacción de alquilación son sales de amonio cuaternario, preferiblemente sal de tetrabutilamonio.

15 La reacción entre fenol 4 y el reactivo alquilante 7, en donde X es un grupo saliente como se define anteriormente e Y es el grupo  $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$  como se define anteriormente, también puede efectuarse en un sistema bifásico líquido a líquido que comprende un disolvente orgánico inmiscible con agua y una solución acuosa de una base inorgánica como un hidróxido o carbonato alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, el sistema bifásico que consiste en tolueno y una solución acuosa de hidróxido de potasio.

20 La reacción también se puede llevar a cabo en un sistema bifásico sólido a líquido que comprende un disolvente orgánico como un hidrocarburo aromático como tolueno o un disolvente clorado como cloruro de metileno, una base inorgánica como se define anteriormente, como el carbonato de potasio, y un catalizador entre los que se usan comúnmente para reacciones bajo condiciones de transferencia de fase, como una sal de amonio cuaternario como bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de benciltrietilamonio y sales similares.

25 La reacción entre fenol 4 y óxido de etileno (que consiste en la fórmula 7 en donde X e Y, tomados juntos, representan un átomo de oxígeno) se puede efectuar en un disolvente prótico o aprótico en presencia de catálisis ácida o básica o se puede catalizar por amonio cuaternario o sales de fosfonio.

30 Las reacciones se llevan a cabo durante un tiempo y a una temperatura suficientes para obtener el producto deseado. Las condiciones de reacción mas efectivas para optimizar el rendimiento y la pureza de los productos obtenidos se pueden identificar fácilmente por una persona experimentada.

35 Los productos de fórmula 4 y fórmula 7 son productos conocidos.

40 La invención ahora será ilustrada en los siguientes ejemplos.

#### Ejemplo 1

45 Se carga hidruro de sodio (4,2 g) en porciones en una solución de 4-(4-cloro-1,2-difenil-buten-1-il)fenol (10g) en tetrahidrofurano (120 ml) en un ambiente de gas inerte, y se mantiene la mezcla bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade gota a gota 2-yodoetanol (11 ml) y la mezcla de reacción es sometida a reflujo durante aproximadamente 9 horas. Se agrega agua, y la mezcla se concentra y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución acuosa de carbonato de sodio y luego con agua, y luego se concentra al vacío. Después de la cristalización del residuo desde metanol y agua (aproximadamente 5:1), se obtienen 9,9 g de ospemifeno crudo.

#### 50 Ejemplo 2

Una solución de metilato de sodio en metanol (6,25 ml) se agrega a una solución de 4-(4-cloro-1,2-difenil-buten-1-il)fenol (10 g) en metanol (100 ml) en un ambiente de gas inerte, y se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentra al vacío y es tomado con tetrahidrofurano (100 ml). Se añade gota a gota una solución de 2-yodoetanol (3,5 ml) en tetrahidrofurano (30 ml) y la mezcla de reacción es sometido a reflujo durante aproximadamente 3 horas. Se agrega agua, y la mezcla se concentra y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturada y finalmente con agua. La solución resultante se concentra al vacío y se cristaliza en metanol y agua para obtener 5,8g de ospemifeno crudo.

#### 60 Ejemplo 3

65 Se añade tert-butilato de potasio (2,0 g) a una solución de 4-(4-cloro-1,2-difenil buten-1-il)fenol (5 g) en alcohol tert-butílico (75 ml) en un ambiente de gas inerte, y se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se concentran al vacío y el concentrado es tomado con tetrahidrofurano (50 ml). Se añade una solución de 2-yodoetanol (1,7 ml) en tetrahidrofurano (15 ml) en aproximadamente 30 minutos, y la mezcla de reacción es sometida a reflujo durante aproximadamente 2 horas. El proceso luego continúa como se describe en el Ejemplo 1, y

se obtienen 2,9 g de ospemifeno crudo.

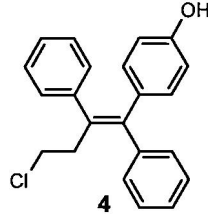
Ejemplo 4

- 5 Se añade una solución acuosa de hidróxido de potasio al 50% (4,4 ml) a una solución de 4-(4-cloro-1,2-difenil-buten1-il)fenol (2 g) en tolueno (20 ml) en un ambiente de gas inerte, y se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente por 15 minutos. Se agrega 2-yodoetanol (2,2 ml) en aproximadamente 30 minutos, y la mezcla de reacción se somete a reflujo y se mantiene a esa temperatura durante aproximadamente 7 horas. Después de la adición de agua, las fases se separan. La fase orgánica se lava con una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturada y finalmente con
- 10 agua. La fase orgánica se concentra entonces al vacío. Después de la cristalización del residuo en metanol y agua (aproximadamente 5:1), se obtienen 0,85 g de ospemifeno crudo.

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de ospemifeno o fispemifeno que comprende la reacción de un compuesto de fórmula 4

5

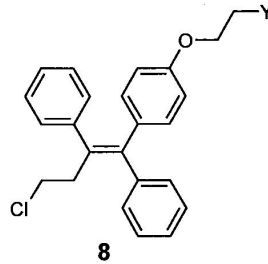


con un compuesto de fórmula 7

10 X-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Y                      7

en donde X es un grupo saliente seleccionado de cloro, bromo, yodo, mesiloxi o tosiloxi, e Y es el grupo - (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH en donde n es cero o 1; o X e Y tomados juntos representan un átomo de oxígeno; para dar un compuesto de fórmula 8

15



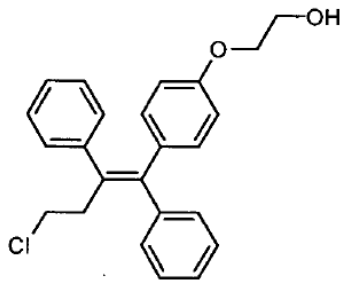
en donde Y es como se define anteriormente.

20 2. El proceso de la reivindicación 1, en donde X es como se define en la misma y n es cero, para dar un compuesto de fórmula 8 en donde Y es -OH.

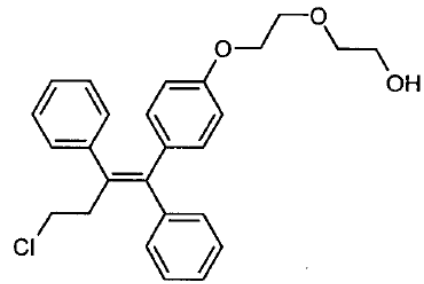
3. El proceso de la reivindicación 1, en donde en el compuesto de fórmula 7, X e Y tomados juntos representan un átomo de oxígeno, para dar un compuesto de fórmula 8 en donde Y es -OH.

25

4. El proceso de la reivindicación 1, en donde X es como se define en la misma y n es 1, para dar un compuesto de fórmula 8 en donde Y es -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.



**Ospemifeno**



**Fispemifeno**