

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 883 172**

51 Int. Cl.:

C07C 213/10 (2006.01)
C07C 217/18 (2006.01)
C07C 213/02 (2006.01)
C07C 41/30 (2006.01)
C07C 43/23 (2006.01)
C07C 45/45 (2006.01)
C07C 49/84 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.10.2016 PCT/US2016/058413**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.04.2017 WO17070651**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2016 E 16798855 (9)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.05.2021 EP 3365322**

54 Título: **Proceso para preparar (Z)-endoxifeno de alta pureza**

30 Prioridad:

22.10.2015 US 201562245012 P

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

07.12.2021

73 Titular/es:

**THE UNITED STATES OF AMERICA, AS
 REPRESENTED BY THE SECRETARY,
 DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN
 SERVICES (50.0%)
 National Institutes of Health, Office of
 Technology Transfer, 6011 Executive Boulevard,
 Suite 325 MSC 7660
 Bethesda, Maryland 20892-7660, US y
 ALCHEM LABORATORIES CORPORATION
 (50.0%)**

72 Inventor/es:

**LIU, PAUL S.;
 DENYSENKO, SERGIY M. y
 HUANG, GUANGFEI**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 883 172 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 preparar (Z)-endoxifeno de alta pureza

5 ANTECEDENTES

10 Algunas células de cáncer de mama requieren estrógeno como factor de crecimiento, estrógeno que actúa uniéndose a receptores de estrógeno en las células cancerosas. Algunos compuestos que actúan como antagonistas de receptores de estrógeno competitivos se unen al receptor de estrógeno sin desencadenar la respuesta de estrógeno y pueden bloquear competitivamente la unión por el estrógeno nativo. Para tratar el cáncer de mama se han usado satisfactoriamente algunos fármacos que actúan mediante la ruta competitiva del antagonismo de estrógenos.

15 El tamoxifeno es un fármaco anticáncer que se ha usado durante más de 40 años para reducir el riesgo de aparición o recurrencia de cánceres, principalmente cáncer de mama. El tamoxifeno actúa mediante antagonismo de receptor de estrógeno, pero el propio tamoxifeno es realmente un profármaco y, en su forma precursora, tiene una afinidad de moderada a baja hacia los receptores de estrógeno en el tejido mamario. La eficacia del tamoxifeno depende del metabolismo en el hígado por las isoformas CYP2D6 y CYP3A4 del citocromo P450 para transformar el tamoxifeno en los metabolitos activos, 4-hidroxitamoxifeno (afimoxifeno) y N-desmetil-4-hidroxitamoxifeno (endoxifeno). Algunos pacientes no responden al tratamiento con tamoxifeno porque no producen cantidades adecuadas de afimoxifeno y endoxifeno, en ocasiones debido a niveles bajos de las enzimas metabolizantes. Se ha mostrado que la administración de la forma activa (Z)-endoxifeno directamente a pacientes que no responden al tamoxifeno da como resultado niveles en sangre de endoxifeno significativamente mayores en comparación con la administración de una dosis similar de tamoxifeno, y muestra evidencia de regresiones tumorales como se muestra en un estudio en fase I.

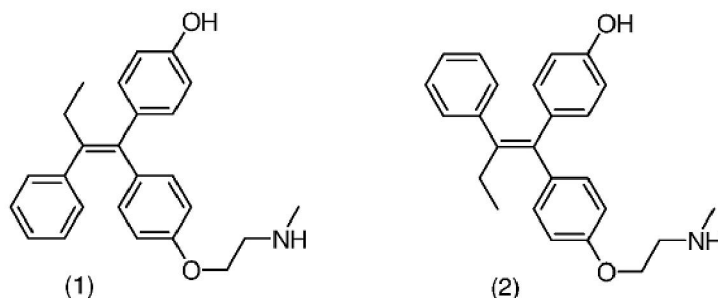
25 El endoxifeno existe en dos formas, E y Z, con la forma Z más activa en el receptor de estrógeno. El endoxifeno se sintetiza frecuentemente como una mezcla de E y Z, con una difícil separación de isómeros requerida para obtener el isómero Z puro. Algunos procedimientos en la técnica separan los isómeros E y Z mediante métodos que son caros y difíciles de realizar a gran escala, tal como HPLC preparativa. Por lo tanto, en la técnica existe la necesidad de una síntesis práctica, escalable que dé acceso a (Z)-endoxifeno de alta pureza. Véase que el documento WO2012050263 desvela métodos para preparar endoxifeno, Shoukath *et al.*, (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20100401, vol. 20, n.º 8, páginas 2665 - 2667) desvela endoxifeno como potente inhibidor de PKC, y que Fauq *et al.*, (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20100515, vol. 20, n.º 10, páginas 3036 - 3038) desvela la síntesis de endoxifeno.

35 SUMARIO

La presente divulgación se refiere a un nuevo proceso para la preparación del metabolito activo de tamoxifeno, (Z)-endoxifeno. El procedimiento proporciona un enfoque muy atractivo para obtener el compuesto, ya que transcurre eficazmente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado y sin la necesidad de etapas de protección y desprotección. También evita el uso de cromatografía en la separación de los isómeros Z y E y permite operaciones de ampliación fáciles en cantidades de varios kilogramos. La conversión del producto secundario del isómero E en isómero Z adicional se logra mediante un procedimiento de reciclaje innovador, que usa exclusivamente isomerización térmica, y recristalizaciones selectivas en dos disolventes diferentes. Un primer disolvente, que puede ser acetato de isopropilo, realiza funciones dobles como medio de equilibrio y disolvente con la solubilidad diferencial adecuada entre los isómeros E y Z. La recristalización de la mezcla isomérica en el primer disolvente da como resultado la retirada preferente del isómero E como un sólido y el enriquecimiento del isómero Z en el sobrenadante. La recristalización de mezclas similares en el segundo disolvente, que puede ser acetona, permite la precipitación del isómero Z con una pureza isomérica creciente. La metodología combinada mejora en gran medida la eficacia y la productividad del nuevo proceso.

50 La invención reivindicada proporciona un proceso para preparar (Z)-endoxifeno, que comprende

(i) recristalizar un sólido cristalino de entrada que comprende una mezcla de (Z)-endoxifeno (1) y (E)-endoxifeno (2) en un primer disolvente, en donde el primer disolvente es acetato de isopropilo, tolueno, metiletilcetona, o metilisobutilcetona, para proporcionar un primer sólido cristalino y un primer licor madre, en donde el primer licor madre tiene una proporción de (1) con respecto a (2) al menos 1,3 veces mayor que la proporción en el sólido cristalino de entrada;



(ii) recristalizar un sólido producido por concentración del primer licor madre o por retirada del primer disolvente en el primer licor madre, en un segundo disolvente, en donde el segundo disolvente es metanol, etanol, o acetona, para dar un segundo sólido cristalino y un segundo licor madre;

(iii) recristalizar opcionalmente el segundo sólido cristalino en el segundo disolvente de una a cinco veces más para dar un tercer sólido cristalino;

en donde el tercer sólido cristalino tiene una proporción de (*Z*)-endoxifeno (1) con respecto a (*E*)-endoxifeno (2) mayor que 20:1.

La invención reivindicada también proporciona un proceso para preparar (*Z*)-endoxifeno, que comprende

(i) disolver una mezcla de (*Z*)-endoxifeno (1) y (*E*)-endoxifeno (2) en acetato de isopropilo, en donde la mezcla contiene una proporción de (1) con respecto a (2) que es menor que 1:1;

(ii) calentar la mezcla de (1) y (2) en acetato de isopropilo a una temperatura de 55 °C a 88 °C para obtener una segunda mezcla de (1) y (2) que tiene una proporción de (1) con respecto a (2) de aproximadamente 1:1; y

(iii) enfriar la mezcla para formar un sólido cristalino y un primer licor madre;

(iv) retirar el primer licor madre del sólido cristalino; y

(v) evaporar el primer licor madre para formar un sólido que tiene una proporción de (1) con respecto a (2) que es mayor que 1:1; o mayor que 1,3:1, o mayor que 1,5:1. El sólido cristalino formado en la etapa (iii) contiene más (*E*)-endoxifeno (2) que (*Z*)-endoxifeno (1). En algunas realizaciones, el sólido cristalino formado en la etapa (iii) se somete a las etapas (i) a (iii) una o más veces adicionales para producir más (*Z*)-endoxifeno.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

TERMINOLOGÍA

Los compuestos se describen usando una nomenclatura estándar. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la materia a la que pertenece la presente invención.

Los términos "un" y "uno" no indican una limitación de cantidad, sino que indican la presencia de al menos uno de los puntos mencionados. El término "o" significa "y/o". Los términos "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" deben interpretarse como términos abiertos (es decir, que significa "que incluye, pero no se limita a").

La mención de intervalos de valores pretende simplemente servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que entra dentro del intervalo, a menos que se indique de otro modo en el presente documento, y cada valor separado se incorpora en la memoria descriptiva como si se mencionara individualmente en el presente documento. Los puntos finales de todos los intervalos están incluidos dentro del intervalo y pueden combinarse independientemente.

Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en un orden adecuado a menos que se indique de otro modo en el presente documento o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje a modo de ejemplo (por ejemplo, "tal como"), pretende simplemente ilustrar mejor la invención y no supone una limitación en el alcance de la invención a menos que se reivindique de otro modo. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debería interpretarse como indicativo de que ningún elemento no reivindicado sea esencial para la práctica de la invención como se usa en el presente documento. A menos que se defina de otro modo, los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la materia de la presente divulgación.

Además, la divulgación incluye todas las variaciones, combinaciones y permutaciones en las que una o más limitaciones, elementos, frases y términos descriptivos de una o más de las reivindicaciones enumeradas se introduzcan en otra reivindicación. Por ejemplo, cualquier reivindicación que dependa de otra reivindicación puede modificarse para incluir una o más limitaciones encontradas en cualquier otra reivindicación que dependa de la misma

reivindicación base. Cuando los elementos se presentan como listados, por ejemplo, en formato de grupo Markush, también se desvela cada subgrupo de los elementos, y cualquier elemento o elementos pueden retirarse del grupo.

5 Se entiende que todos los compuestos incluyen todos los posibles isótopos de átomos que se encuentren en los compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general, y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio y los isótopos de carbono incluyen ^{11}C , ^{13}C , y ^{14}C .

10 El término abierto "que comprende" incluye los términos intermedio y cerrado "que consiste básicamente en" y "que consiste en".

"Halo" o "halógeno" significa flúor, cloro, bromo, o yodo.

15 Un cambio significativo es cualquier cambio detectable que sea estadísticamente significativo en un ensayo paramétrico estándar de significación estadística tal como el ensayo T de Student, donde $p < 0,05$.

DESCRIPCIÓN QUÍMICA

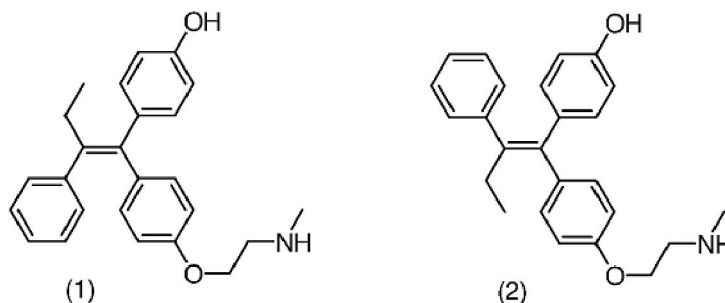
20 La divulgación incluye las siguientes realizaciones, que no deberían interpretarse como limitantes. Más bien, estas realizaciones son a modo de ejemplo y se proporcionan para describir la invención a los expertos en la materia. Los números de referencia similares se refieren completamente a elementos similares.

25 Se ha descubierto inesperadamente que el acetato de isopropilo (iPrOAc) puede equilibrar una mezcla de (*Z*)-endoxifeno (1) y (*E*)-endoxifeno (2) que contiene menos de un 50 % de *Z*-endoxifeno en una mezcla 1:1 de (*Z*)-endoxifeno (1) y (*E*)-endoxifeno por calentamiento. Después de calentar, la cristalización puede usarse para retirar un sólido cristalino que contiene principalmente el isómero *E* no deseado, y proporcionar un licor madre que contiene una mezcla de (*Z*)- y (*E*)-endoxifeno, pero que es predominantemente (*Z*)-endoxifeno, por ejemplo, el licor madre puede contener aproximadamente un 70 % de (*Z*)-endoxifeno. Este proceso es diferente al procedimiento de cristalización habitual, que proporciona un sólido cristalino que contiene principalmente el isómero (*Z*) deseado.

30 La invención reivindicada proporciona un proceso para preparar (*Z*)-endoxifeno que comprende:

35 (i) recristalizar un sólido cristalino de entrada que comprende una mezcla de (*Z*)-endoxifeno (1) y (*E*)-endoxifeno (2) en un primer disolvente, en donde el primer disolvente es acetato de isopropilo, tolueno, metiletilcetona, o metilisobutilcetona, para proporcionar un primer sólido cristalino y un primer licor madre, en donde el primer licor madre tiene una proporción de (1) con respecto a (2) al menos

1,3 veces mayor que la proporción en el sólido cristalino de entrada;

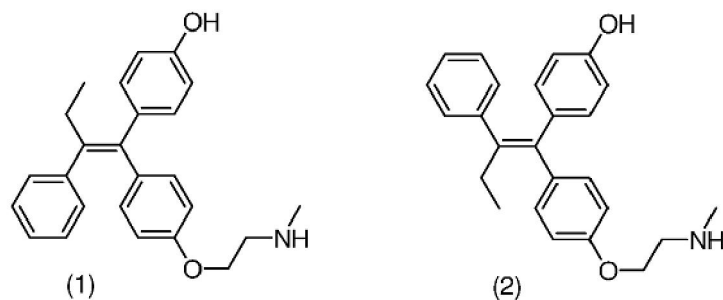


40 (ii) recristalizar un sólido producido por concentración del primer licor madre, o por retirada del primer disolvente en el primer licor madre, en un segundo disolvente, en donde el segundo disolvente es metanol, etanol, o acetona, para dar un segundo sólido cristalino y un segundo licor madre;

45 (iii) recristalizar opcionalmente el segundo sólido cristalino en el segundo disolvente de una a cinco veces más para dar un tercer sólido cristalino;

50 en donde el tercer sólido cristalino tiene una proporción de (*Z*)-endoxifeno (1) con respecto a (*E*)-endoxifeno (2) mayor que 20:1.

55 La etapa inicial (i) en el proceso desvelado es la recristalización de un sólido cristalino de entrada que comprende una mezcla de (*Z*)-endoxifeno (1) y (*E*)-endoxifeno (2) en un primer disolvente, en donde el primer disolvente es acetato de isopropilo, tolueno, metiletilcetona, o metilisobutilcetona, para proporcionar un primer sólido cristalino y un primer licor madre, en donde el primer licor madre tiene una proporción de (1) con respecto a (2) al menos 1,3 veces mayor que la proporción en el sólido cristalino de entrada;



5 Esta recrystalización se realiza en un primer disolvente en el que el isómero *E* (2) cristaliza bien y es significativamente menos soluble que el isómero *Z* (1). Se ha descubierto inesperadamente que tolueno, acetato de isopropilo, metiletilcetona y metilisobutilcetona son primeros disolventes particularmente útiles para realizar esta etapa, siendo el acetato de isopropilo particularmente preferente. La recrystalización puede realizarse por disolución del sólido cristalino de entrada en el primer disolvente a una primera temperatura de 40 a 100 °C y a continuación enfriando la solución de 20 a 100 °C a una segunda temperatura para lograr la cristalización. La solución puede mantenerse a la segunda temperatura durante varias horas para permitir una cristalización adecuada. Por ejemplo, el sólido cristalino de entrada puede disolverse en acetato de isopropilo de 70 a 100 °C o de 80 a 90 °C, y a continuación la solución resultante se enfría de 0 a 40 °C o de 20 a 30 °C, y se mantiene a la segunda temperatura de 0,5 horas a 10 días, preferentemente de 2 a 24 horas. En algunos casos, pueden ser necesarios tiempos de mantenimiento más prolongados a la segunda temperatura. El primer sólido cristalino y el primer licor madre pueden separarse mediante filtración, decantación, aspiración o cualquier método adecuado. El primer sólido cristalino separado puede lavarse con un disolvente adecuado para retirar impurezas y puede secarse con o sin calor y/o presión reducida para retirar el disolvente. Preferentemente, el primer sólido cristalino se recoge mediante filtración, se lava con el primer disolvente y se seca al vacío hasta un peso constante. El licor madre separado puede concentrarse al vacío para dar un sólido o un no sólido, y puede secarse con o sin calor y/o presión reducida para retirar el disolvente. Preferentemente, el licor madre concentrado se seca al vacío hasta un peso constante.

La medición de las proporciones de (1) con respecto a (2) puede realizarse mediante HPLC como se indica en la sección de métodos generales, así como mediante otros métodos.

La proporción de (1) con respecto a (2) en el primer licor madre puede ser de 1,3 a 100 veces mayor, o más de 1,3, 1,5, 2, 5, 10 o 20 veces mayor que la proporción de (1) con respecto a (2) en el sólido cristalino de entrada. La proporción de (1) con respecto a (2) en el primer licor madre puede ser de 2 a 40, o de 3 a 10, o de 4 a 5 veces mayor que la proporción de (1) con respecto a (2) en el sólido cristalino de entrada.

La proporción de (1) con respecto a (2) en el primer sólido cristalino puede ser de 1,3 a 100 veces menor, o más de 1,3, 1,5, 2, 5, 10 o 20 veces menor que la proporción de (1) con respecto a (2) en el sólido cristalino de entrada. La proporción de (1) con respecto a (2) en el primer sólido cristalino puede ser de 1,3 a 40, o de 2 a 10, o de 2 a 4 veces menor que la relación de (1) con respecto a (2) en el sólido cristalino de entrada.

La segunda etapa (ii) en el proceso desvelado es recrystalizar un sólido producido por concentración del primer licor madre, o por retirada del primer disolvente en el primer licor madre, en un segundo disolvente para dar un segundo sólido cristalino y un segundo licor madre.

Esta recrystalización se realiza en un segundo disolvente en el que el isómero *Z* (1) cristaliza bien y en el que el enriquecimiento del isómero *Z* puede aumentarse después de la cristalización. Se ha descubierto inesperadamente que la acetona es un segundo disolvente particularmente útil para realizar esta etapa, aunque como segundo disolvente también pueden usarse metanol o etanol. La recrystalización puede realizarse por disolución del sólido cristalino de entrada en el segundo disolvente a una primera temperatura de 20 a 100 °C y a continuación enfriando la solución de 20 a 100 °C a una segunda temperatura para lograr la cristalización. La solución puede mantenerse a la segunda temperatura durante varias horas para permitir una cristalización adecuada. Por ejemplo, un sólido formado a partir del primer licor madre concentrado puede disolverse en acetona de 20 a 47 °C (temperatura de reflujo de la acetona), preferentemente de 40 a 47 °C, y a continuación la solución resultante se enfría de -10 a 20 °C o de 0 a 10 °C, y se mantiene a la segunda temperatura de 0,5 horas a 10 días o de 2 a 72 horas. En algunos casos, pueden ser necesarios tiempos de mantenimiento más prolongados a la segunda temperatura. El segundo sólido cristalino y el segundo licor madre pueden separarse mediante filtración, decantación, aspiración o cualquier método adecuado. El sólido cristalino separado puede lavarse con un disolvente adecuado para retirar impurezas, y puede secarse con o sin calor y/o presión reducida para retirar el disolvente. El licor madre separado puede concentrarse al vacío para dar un sólido, y puede secarse con o sin calor y/o presión reducida para retirar el disolvente. Preferentemente, el

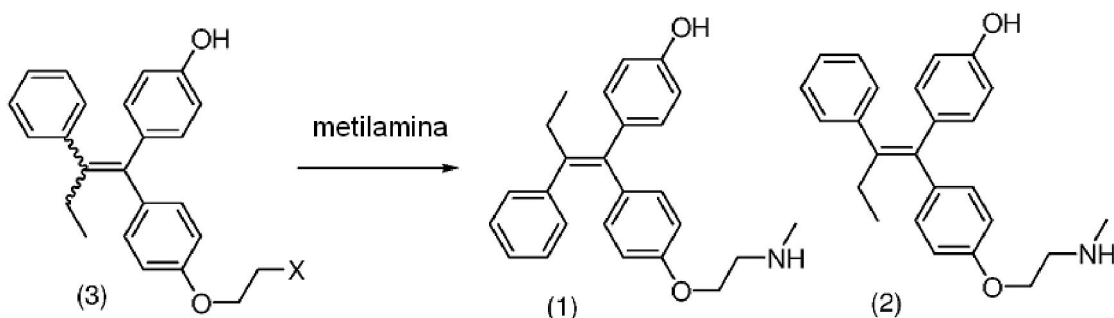
segundo licor madre se separa del segundo sólido cristalino mediante aspiración, se concentra y se seca al vacío hasta un peso constante.

5 La proporción de (1) con respecto a (2) en el segundo sólido cristalino puede ser de 1,2 a 200, o de 1,3 a 100, o de 1,5 a 50, o de 1,3 a 10 veces mayor que la proporción de (1) con respecto a (2) en el primer licor madre. La proporción de (1) con respecto a (2) en el segundo sólido cristalino puede ser de 1,3 a 40, o de 2 a 10, o de 2 a 4 veces mayor que la proporción de (1) con respecto a (2) en el sólido cristalino de entrada.

10 La tercera etapa (iii) es recrystalizar opcionalmente el segundo sólido cristalino en el segundo disolvente de una a cinco veces más para dar un tercer sólido cristalino, en donde el tercer sólido cristalino tiene una proporción de (Z)-endoxifeno (1) con respecto a (E)-endoxifeno (2) mayor que 20:1. Esta proporción también puede ser al menos 1,3 veces mayor que la proporción de (Z)-endoxifeno (1) con respecto a (E)-endoxifeno (2) en el segundo sólido cristalino.

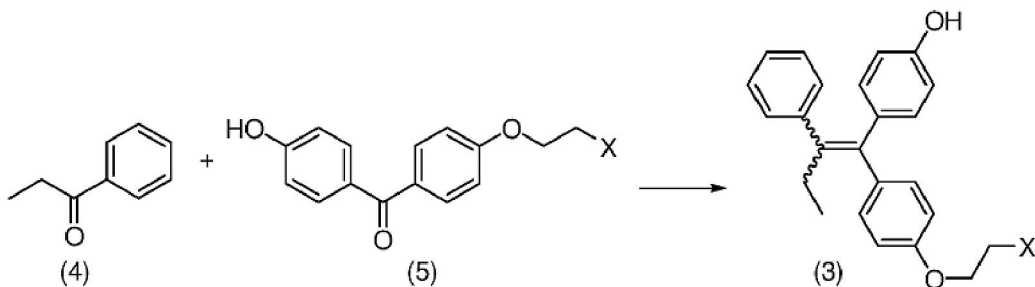
15 La proporción de (1) con respecto a (2) en el segundo sólido cristalino puede ser mayor que 20:1, o mayor que 50:1. La proporción de (1) con respecto a (2) en el tercer sólido cristalino puede ser mayor que 20:1, o mayor que 50:1, o mayor que 100:1.

20 En algunas realizaciones, el proceso incluye generar el sólido cristalino de entrada por reacción de 4-(1-(4-(2-haloetoxi)fenil)-2-fenilbut-1-enil)fenol (3) con metilamina para producir una mezcla de (Z)-endoxifeno (1) y (E)-endoxifeno (2), en donde X es cloro, bromo, o yodo.



25 En algunas realizaciones la reacción de (3) con metilamina se produce en disolvente hidroxílico, tal como etanol, metanol, o isopropanol. En algunas realizaciones la reacción de (3) con metilamina se produce en disolvente metanol. En algunas realizaciones la reacción de (3) con metilamina se produce a una temperatura de 30 a 50 °C. Cuando está completa, la reacción de (3) puede concentrarse, extraerse en disolvente orgánico, y lavarse con una base acuosa ligera tal como NaHCO₃ o Na₂CO₃, y concentrarse para dar un sólido. La mezcla de productos de (1) y (2) puede recrystalizarse en un disolvente tal como acetona.

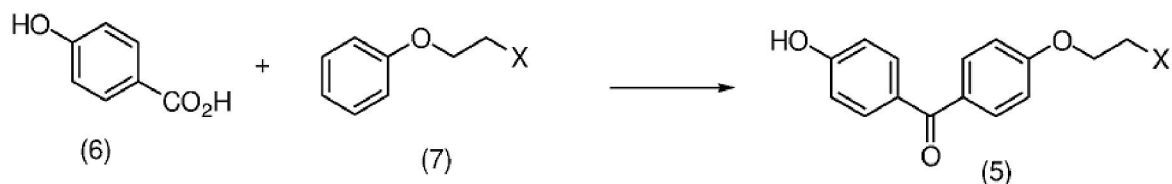
30 En algunas realizaciones el proceso incluye generar 4-(1-(4-(2-haloetoxi)fenil)-2-fenilbut-1-enil)fenol (3) por reacción de propiofenona (4) con (4-(2-haloetoxi)fenil)(4-hidroxifenil)metanona (5) en presencia de un reactivo de haluro de titanio



35 En algunas realizaciones, la reacción para formar (3) se realiza en presencia de cinc, que puede estar en forma de polvo de cinc.

40 En algunas realizaciones, el haluro de titanio es tetracloruro de titanio. En general, la reacción puede realizarse con reactivos adecuados para el acoplamiento de McMurray entre dos cetonas. La reacción puede realizarse en disolventes apróticos tales como dimetoxietano, tetrahidrofurano, y metil t-butil éter. En algunas realizaciones, la reacción se realiza en dimetoxietano. En algunas realizaciones, la reacción puede realizarse a temperaturas de -10 a 30 °C, o de -5 a 15 °C. En algunas realizaciones, el producto (3) se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice.

En algunas realizaciones el proceso incluye generar (4-(2-haloetoxi)fenil)(4-hidroxifenil)metanona (5) por reacción de ácido 4-hidroxibenzoico (6) con 1-(2-haloetoxi)benceno (7)



5

En algunas realizaciones, la reacción para formar (5) se realiza en presencia de ácido de Bronsted o Lewis. El ácido pueden ser ácidos de Lewis de haluro metálico tales como bromuro de cinc, tricloruro de hierro, o tricloruro de aluminio. Pueden usarse otros ácidos tales como ácido polifosfórico, o trihaluros de fósforo. En algunas realizaciones, la reacción para formar (5) se realiza en presencia de bromuro de cinc, tribromuro de fósforo y ácido polifosfórico. Cuando está completa, la mezcla del producto de reacción que contiene (5) puede concentrarse, extraerse en disolvente orgánico, lavarse con base acuosa, y concentrarse.

10

El grupo X puede ser cualquier grupo saliente que sea lo suficientemente estable para conservarse hasta la reacción del compuesto (3), pero puede desplazarse con metilamina en la reacción del compuesto (3). X puede ser halógeno (tal como cloro, bromo, o yodo), sulfonato (tal como metanosulfonato o p-toluenosulfonato), u otros grupos salientes adecuados. Preferentemente, X es halógeno, más preferentemente, X es bromo.

15

En algunas realizaciones X es bromo.

20

En la invención reivindicada, el primer disolvente es acetato de isopropilo, tolueno, metiletilcetona, o metilisobutilcetona.

En algunas realizaciones el primer disolvente es acetato de isopropilo.

25

En la invención reivindicada, el segundo disolvente es metanol, etanol, o (preferentemente) acetona.

En algunas realizaciones, el tercer sólido cristalino tiene una proporción de (Z)-endoxifeno (1) con respecto a (E)-endoxifeno (2) de 50:1 o mayor.

30

En algunas realizaciones, cada recristalización requiere disolver el compuesto o compuestos que van a recristalizarse en un disolvente que está a una primera temperatura, y a continuación enfriar la solución resultante a una segunda temperatura de 20 a 100 °C menor que la primera temperatura. La primera y la segunda temperaturas se seleccionan basándose en la naturaleza del disolvente. El enfriamiento puede ser rápido o gradual y puede durar de 1 minuto a 24 horas o más.

35

En algunas realizaciones, la "recristalización" puede ser la cristalización de una forma no sólida o semisólida, tal como un jarabe que se ha concentrado pero no solidificado.

En algunas realizaciones, la recristalización del segundo sólido cristalino en la etapa (ii) se realiza 2 veces para obtener el tercer sólido cristalino.

40

En algunas realizaciones, el proceso incluye una cuarta etapa, (iv) isomerizar un sólido cristalino o licor madre, formado de acuerdo con realizaciones previas en donde la proporción de (Z)-endoxifeno (1) con respecto a (E)-endoxifeno (2) es menor que 0,9 a 1, por disolución del sólido cristalino o licor madre en un tercer disolvente y calentando a una temperatura de 60 a 100 °C de 0,5 a 4 horas, para producir una solución isomerizada con una proporción de (Z)-endoxifeno (1) con respecto a (E)-endoxifeno (2) de aproximadamente 1:1.

45

La isomerización puede realizarse a temperaturas de 40 a 150 °C, dependiendo del disolvente. En algunas realizaciones, la isomerización se realiza a una temperatura de 60 a 100 °C, o de 70 a 90 °C. Preferentemente, la isomerización se realiza en acetato de isopropilo a una temperatura de 70 a 90 °C.

50

En algunas realizaciones, la isomerización puede realizarse en presencia de ácido. El ácido puede ser un ácido débil tal como ácido acético, ácido propiónico, o ácido cítrico, o el ácido puede ser un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico, p-toluenosulfónico o trifluoroacético.

55

En algunas realizaciones, el proceso comprende además concentrar la solución isomerizada para formar un sólido cristalino isomerizado, y usar el sólido cristalino isomerizado como sólido cristalino de entrada para las etapas (i) a (iii).

5 En algunas realizaciones, el proceso incluye además una quinta etapa, (v) enfriar la solución isomerizada de 30 a 100 °C para formar un cuarto sólido cristalino y un cuarto licor madre, y retirar el licor madre seguido de volver a someter el cuarto sólido cristalino a la etapa (iv) seguido de enfriamiento y cristalización al menos dos o tres o más veces, y combinar de los licores madre resultantes para proporcionar un licor madre combinado con una proporción de (Z)-endoxifeno (1) con respecto a (E)-endoxifeno (2) de al menos 1,5 a 1.

10 En algunas realizaciones, el cuarto licor madre se retira mediante aspiración, se concentra al vacío y se seca hasta obtener un peso de sólido.

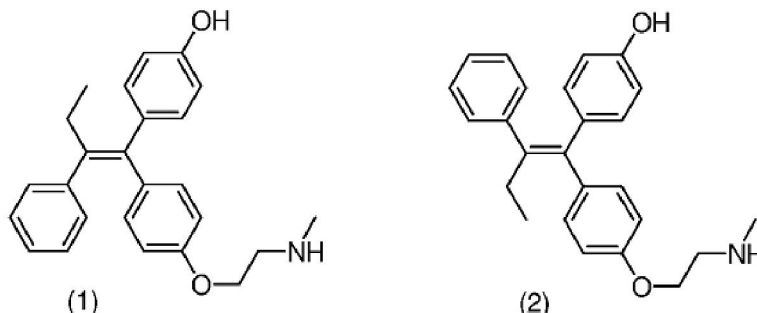
15 En algunas realizaciones, los licores madre combinados se concentran al vacío y se secan hasta obtener un peso de sólido.

En algunas realizaciones, el proceso comprende además designar el licor madre combinado como primer licor madre y someterlo a las mismas etapas que podrían usarse para un primer licor madre. De esta manera, puede usarse material isomerizado para producir más producto Z-endoxifeno.

20 En algunas realizaciones, el tercer disolvente es acetato de isopropilo.

En algunas realizaciones, el tercer disolvente es igual que el primer disolvente. En algunas realizaciones, tanto el primer disolvente como el tercer disolvente son acetato de isopropilo.

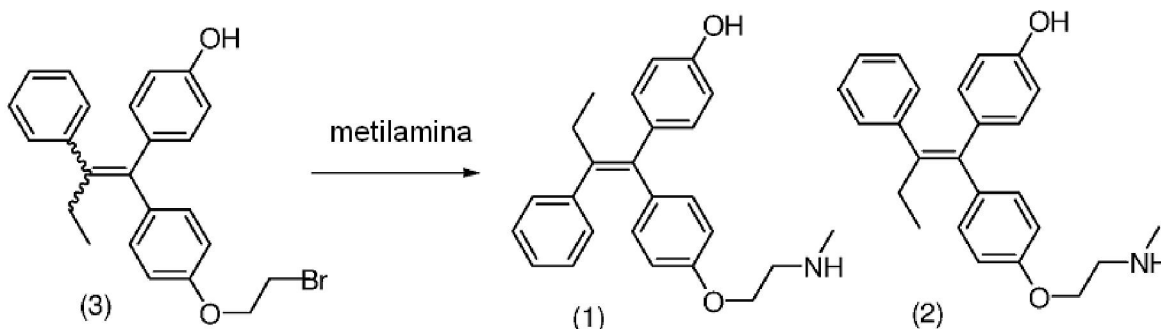
25 En una realización, la divulgación incluye un proceso para preparar (Z)-endoxifeno, que incluye una primera etapa (i) de (i) recrystalizar un sólido cristalino de entrada que comprende una mezcla de (Z)-endoxifeno (1) y (E)-endoxifeno (2) en acetato de isopropilo para proporcionar un primer sólido cristalino y un primer licor madre, en donde el primer licor madre tiene una proporción de (1) con respecto a (2) al menos 1,3 veces mayor que la proporción en el sólido cristalino de entrada;



30 Una segunda etapa, (ii) concentrar el primer licor madre, a continuación cristalizar el primer licor madre concentrado en acetona para dar un segundo sólido cristalino y un segundo licor madre; y

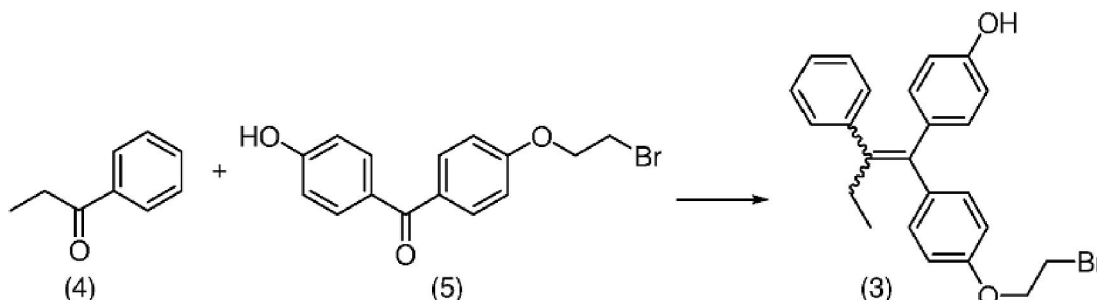
35 Una tercera etapa, (iii) recrystalizar opcionalmente el segundo sólido cristalino en acetona de una a cinco veces más para dar un tercer sólido cristalino; en donde el tercer sólido cristalino tiene una proporción de (Z)-endoxifeno (1) con respecto a (E)-endoxifeno (2) mayor que 20:1.

40 Se desvela un proceso para preparar una mezcla de (Z)-endoxifeno (1) y (E)-endoxifeno (2), que incluye hacer reaccionar 4-(1-(4-(2-bromoetoxi)fenil)-2-fenilbut-1-enil)fenol (3) con metilamina para producir una mezcla de (Z)-endoxifeno (1) y (E)-endoxifeno (2).



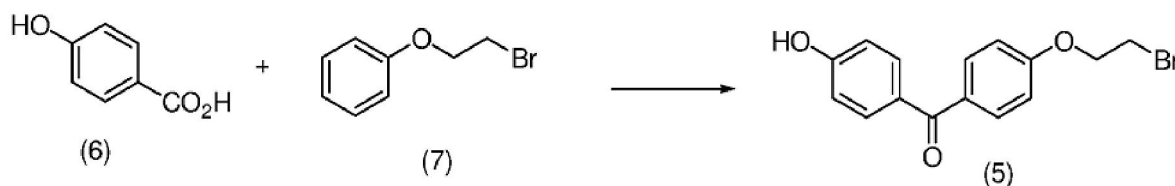
Se desvela un proceso para preparar 4-(1-(4-(2-bromoetoxi)fenil)-2-fenilbut-1-enil)fenol (3) que incluye hacer reaccionar propiofenona (4) con (4-(2-bromoetoxi)fenil)(4-hidroxifenil)metanona (5) en presencia de cinc y tetracloruro de titanio.

5



Se desvela un proceso para preparar (4-(2-bromoetoxi)fenil)(4-hidroxifenil)metanona (5) que incluye hacer reaccionar ácido 4-hidroxibenzoico (6) con 1-(2-bromoetoxi)benceno (7) en presencia de bromuro de cinc, ácido polifosfórico, y tribromuro de fósforo.

10



Ejemplos

15

ABREVIATURAS

HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
iPrOAc	Acetato de isopropilo
MEK	Metiletilcetona
MiBK	Metilisobutilcetona
RMN	Resonancia magnética nuclear
TLC	Cromatografía en capa fina

20

MÉTODOS GENERALES

25

Los reactivos y disolventes usados fueron de calidad anhidra comercial. Se usaron sin más purificación. La cromatografía en columna se realizó sobre gel de sílice (malla 100-200). Los espectros de RMN ¹H y ¹³C se registraron en un espectrómetro de 300 MHz a partir de soluciones en CDCl₃, metanol-d₄, y DMSO-d₆. La HPLC se realizó usando un módulo de separación de Waters con un detector de absorbancia doble Waters 2487 o un sistema Shimadzu LC-2010CHT con detección de matriz de diodos. Las condiciones de cromatografía incluyeron una columna de fenilo-hexilo Phenomenex Luna (4,6 x 150 mm, 5 μm), elución con un caudal de 1,0 ml/min, y un gradiente de fase móvil A:fase móvil B de 100:0 a 0:100. La fase móvil A era formiato de amonio 10 mM a 40:60 En agua, pH 4,3:formiato de amonio 10 mM en metanol, y la fase móvil B era formiato de amonio 10 mM en metanol.

30

35

EJEMPLO 1. CRISTALIZACIÓN DE MEZCLAS 1:1 DE Z y E ENDOXIFENO

Un peso dado de una mezcla 1:1 de (Z) endoxifeno (1) y (E) endoxifeno (2) se disolvió en una cantidad determinada de disolvente a una temperatura entre 45 y 80 °C (en cualquier caso, no superior al punto de ebullición del disolvente) y a continuación se mantuvo a una temperatura de cristalización dada durante 16 horas (excepto en la entrada 10 donde la cristalización se detuvo a las 4 horas), momento en el que la mezcla se filtró para recuperar un sólido y un filtrado. La proporción de Z/E endoxifeno en sólido y filtrado se midió mediante HPLC. Los resultados se muestran en la tabla 1. El objetivo era tener una proporción Z/E elevada tanto en el sólido como en el filtrado, y los resultados muestran que solo los filtrados (licores madre) tenían proporciones mayores que 1/1. En ocasiones el disolvente acetona dio buenos resultados pero fue muy inconsistente. Los mejores resultados provinieron de los disolventes tolueno, acetato de isopropilo (iPrOAc), metiletilcetona (MEK), y metilisobutilcetona (MiBK), cada uno de los cuales tenía proporciones Z/E de 70/30 o mayores en el filtrado. Como disolvente para experimentos adicionales se eligió acetato de isopropilo basándose en su menor toxicidad.

40

45

Tabla 1. Resultados de la cristalización de mezclas 1:1 de Z/E endoxifeno

Entrada	Disolvente	Cantidad de muestra	Cantidad de disolvente	Temp. cristal.	Rendimiento del sólido	Sólido Z/E	Filtrado Z/E
1	Acetona	4,1 g	27 ml	21 °C agitado	3,2 g (80 %)	42/57	60/25
2	Acetona	3,2 g	32 ml	21 °C sin alterar	1,26 g (39 %)	1,6/97,6	71/24
3	Acetona	1 g	6 ml	0 °C	700 mg (70 %)	43/56	37/40
4	Acetona	9,3 g	55 ml	21 °C	2,99 g (32 %)	25/74	55/16
5	Acetona	7,5 g	63 ml	0 °C	5,35 g (71 %)	38/61	52/41
6	Acetona	7,5 g	90 ml	0 °C	4,8 g (64 %)	38/62	52/40
7	MEK	1 g	6 ml	0 °C, a continuación 10 °C	392 mg (39 %)	9/91	74/20
8	MEK	1 g	3,5 ml	16 °C	366 mg (36 %)	5/95	75/16
9	iPrOAc	1 g	6 ml	16 °C	365 mg (36 %)	6/93	78/16
10	iPrOAc	7,3 g	45 ml	21 °C, 4 h	1,8 g (25 %)	8/91	70/28
11	iPrOAc	15 g	130 ml	21 °C	6,2 g (36 %)	2,7/96,3	78/18
12	Tolueno	70 mg	0,4 ml	20 °C	25 mg (36 %)	8/92	78/22
13	Anisol	0,9 g	20 ml	0 °C	220 mg (24 %)	4,3/93	65/34
14	MiBK	1 g	6 ml	0 °C	340 mg (34 %)	5/94	74/18

EJEMPLO 2. SÍNTESIS DE (4-(2-BROMOETOXI)FENIL)(4-HIDROXIFENIL)METANONA (5)

5 Se cargaron bromuro de cinc (3,011 kg, 13,1 mol) y ácido polifosfórico (16,5 kg) en un recipiente de reacción de 20 l y se agitó bien mientras se calentaba a 45 °C. Se añadieron ácido 4-hidroxibenzoico (974 g, 6,98 mol) y bromuro de 2-fenoxietilo (1302 g, 6,34 mol). Se añadió tribromuro de fósforo (2,72 kg, 9,83 mol) mediante un embudo de adición durante un periodo de 2,5 horas a una tasa como para mantener la temperatura menor que 50 °C. La agitación a 10 40 - 50 °C continuó durante 1 hora y durante la noche (16 horas) sin calentamiento. La finalización de la realización se confirmó por RMN.

15 La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo-agua (aprox. 38 l) bien agitada en un reactor de 50 l. La suspensión resultante se agitó durante 2 horas. La fase acuosa se separó del sólido pegajoso en el fondo del reactor y se descartó después de neutralización a pH 5. El residuo pegajoso se lavó con agua (6 l) y a continuación se disolvió en acetato de etilo (32 l). La solución orgánica resultante se lavó con solución acuosa de NaOH al 20 % (3,2 l). El sólido formado se separó por filtración, se lavó con acetato de etilo y se descartó. La fase acuosa se separó del filtrado orgánico y se descartó. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con solución de NaHCO₃ al 10 % (3 l) y solución salina saturada (5 l), a continuación se secó sobre MgSO₄ (1,5 kg). El sólido de MgSO₄ hidratado se separó 20 por filtración. El filtrado se secó sobre tamices moleculares (1 kg), se filtró y se evaporó al vacío hasta un sólido naranja. El sólido se lavó con metil *t*-butil éter (2 l) y se secó al vacío a 40 °C sobre pentóxido de fósforo hasta un peso constante para dar el producto con un rendimiento de 1783,2 g (5,385 mol, 85 %). Se determinó que la pureza de este material mediante HPLC era un 97 %. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) 3,71-3,76 (2H, m, CH₂-Br), 4,37-4,42 (2H, m, CH₂-O), 6,86-6,90 (2H, m, Ar), 7,02-7,06 (2H, m, Ar), 7,65-7,75 (4H, m, Ar); RMN ¹³C (75 MHz, metanol-d₄) 30,4, 69,6, 115,3, 25 116,1, 130,3, 132,4, 133,3, 133,7, 163,1, 163,3, 196,7

30 La cantidad combinada total de (4-(2-bromoetoxi)fenil)(4-hidroxifenil)metanona preparada en este experimento y otras tres realizaciones de igual tamaño fue 8439 g (26,3 mol, rendimiento medio 82 % calculado a partir de bromuro de 2-fenoxietilo).

EJEMPLO 3. SÍNTESIS DE 4-(1-(4-(2-BROMOETOXI)FENIL)-2-FENILBUT-1-ENIL)FENOL (3)

Se suspendió polvo de Zn (4,3 kg, 65,8 mol) en dimetoxietano anhidro (26 l) en un reactor de 100 l con camisa en atmósfera de argón, y los contenidos del reactor se enfriaron a 2 °C. Se añadió tetracloruro de titanio (6 kg, 31,6 mol) a una tasa como para mantener una temperatura dentro del reactor menor que 25 °C. La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 1 hora, a continuación se dejó durante una noche a temperatura ambiente (15 °C). A continuación el reactor se enfrió a 5 °C, y se añadió una solución de propiofenona (542 g, 4 mol) y (4-(2-bromoetoxi)fenil)(4-hidroxifenil)metanona (1324 g, 4 mol) en dimetoxietano anhidro (10 l) al matraz de reacción en una parte. La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 6 horas, a continuación se enfrió a 60 °C y se dejó durante una noche a temperatura ambiente. el contenido del reactor se enfrió a -3 °C, y se añadió metil *t*-butil éter (30 l). Se añadió una solución acuosa de HCl al 5 % (-13 l) mediante un embudo de adición, y la mezcla se agitó durante 2 horas antes de separar la fase orgánica. A continuación la suspensión restante se pasó a través de una capa de Celite para separar el exceso restante de polvo de Zn. El filtrado acuoso se devolvió al reactor y se extrajo tres veces con metil *t*-butil éter (3 x 8 l), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (3 x 8 l) y se secó sobre MgSO₄ (2 kg). La separación de MgSO₄ y la retirada de los disolventes al vacío dio un residuo oleoso marrón (1703 g, 104 %).

El aceite se purificó en dos partes mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno. La primera parte (935 g) del bromuro bruto se eluyó con cloruro de metileno mediante una columna de 13" (33,02 cm) (diámetro) y 18" (45,72 cm) (altura) empaquetada con 11,4 kg de gel de sílice. Las fracciones recogidas se analizaron por TLC y HPLC. Las fracciones de una pureza adecuada se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para dar un sólido blanco (641 g de una mezcla *Z/E* con una pureza de un 98 %, calculada como suma de isómeros *E+Z*). El sólido se combinó con *n*-heptano (1,5 l) y la suspensión se agitó durante 1 h a 45 °C y a continuación a temperatura ambiente durante 16 horas. El sólido se separó por filtración, y después de secar al vacío durante 72 horas a temperatura ambiente, se obtuvieron 644 g de 4-(1-(4-(2-bromoetoxi)fenil)-2-fenilbut-1-enil)fenol.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 0,91 (2 x 3H, t, CH₃-CH₂), 2,40-2,50 (2 x 2H, 2c, C=C-CH₂-CH₃), 3,53 (2H, t, CH₂-CH₂-Br), 3,64 (2H, t, CH₂-CH₂-Br), 4,14 (2H, t, CH₂-CH₂-O), 4,29 (2H, t, CH₂-CH₂-O), 4,6 (2 x H, ancho, Ar-OH), 6,45-6,49 (2H, m, Ar), 6,52-6,56 (2H, m, Ar), 6,69-6,90 (8H, m, Ar), 7,08-7,25 (14H, m, Ar); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 156,6, 155,8, 154,1, 153,2, 142,4, 141,2, 137,4, 136,9, 136,4, 136,2, 135,8, 132,0, 131,9, 130,7, 130,6, 129,6, 127,7, 125,9, 114,9, 114,2, 113,5, 67,9, 67,6, 29,3, 29,2, 29,1, 13,7.

EJEMPLO 4. SÍNTESIS DE UNA MEZCLA DE *E*- Y *Z*-ENDOXIFENO

Un reactor de vidrio con camisa (tamaño 100 l) se cargó primero con una solución de metilamina -55 l (solución al 33 % en etanol) y a continuación 4-(1-(4-(2-bromoetoxi)fenil)-2-fenilbut-1-enil)fenol (1875 g, 4,429 mol). La mezcla de reacción se calentó a 33 °C durante 21 horas, momento en el que un ensayo TLC indicó el consumo completo del bromuro de partida.

El disolvente se retiró en un rotavapor de 20 l para dar 3235 g de material sólido. El sólido se disolvió en diclorometano (30 l) y la solución resultante se lavó con una mezcla de NaHCO₃ (2,6 kg) y Na₂CO₃ (1,4 kg) en agua (32 l).

La fase acuosa se extrajo de nuevo una vez con diclorometano (15 l), y la solución orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ (1,6 kg), se filtró y se concentró en un evaporador de 20 l hasta un sólido castaño. Se añadió acetona al sólido y a continuación se retiró al vacío dos veces (7 l y 3 l de acetona, respectivamente) para dar un sólido (2164 g). El sólido se disolvió en 5,9 l de acetona y la solución se calentó a 65 °C, y la solución transparente resultante se enfrió lentamente a 20 °C durante 19 horas y a continuación se mantuvo en un refrigerador a -10 °C durante 4 días. El material cristalino resultante se recogió por filtración (peso inicial 2336 g) y se secó al vacío para dar 1395 g de una mezcla de *E*- y *Z*-endoxifeno. El filtrado se concentró para proporcionar un residuo oleoso (314 g) que se disolvió en 950 ml de acetona en ebullición y a continuación se almacenó durante 4 semanas a -10 °C. El material cristalino resultante (100 g) se recogió por filtración y se secó al vacío hasta un peso constante (73 g). El filtrado de la segunda producción, que contenía principalmente impurezas y el isómero *E*, se descartó. El rendimiento total de endoxifeno (proporción de isómero *E/Z*: 51/47) de dos recristalizaciones fue 1468 g (87 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 0,85 (2 x 3H, t, CH₃-C), 2,28-2,34 (2 x 3H, 2s, CH₃-N), 2,3-2,5 (2 x 2H, m, C=C-CH₂), 2,73-2,82 (2 x 2H, 2t, CH₂-N), 3,85-4,02 (2 x 2H, 2t, CH₂-O), 6,4 (1H, d, Ar), 6,56-6,61 (4H, m, Ar), 6,65-6,80 (4H, m, Ar), 6,89-6,99 (4H, m, Ar), 7,05-7,20 (14H, m, Ar).

EJEMPLO 5. RECRISTALIZACIÓN DE UNA MEZCLA DE *Z* Y *E* ENDOXIFENO APROXIMADAMENTE AL 50/50

Se disolvió endoxifeno (5512 g, proporción *E/Z*: ~50/50) en 55 l de acetato de isopropilo caliente a 88 °C. La solución transparente se enfrió lentamente a 23 °C y se mantuvo durante 6 horas. El material cristalino se recogió en un embudo de filtración, se lavó con acetato de isopropilo se secó al vacío o hasta un peso constante para dar 2722 g (49 %) de un material con una proporción *E/Z* de 68/30. El filtrado se concentró para dar un sólido que se secó al vacío hasta un peso constante para producir 2666 g (48 %) de material enriquecido en isómero *Z* (proporción *E/Z*: 19/77).

EJEMPLO 6. ISOMERIZACIÓN DE UNA MEZCLA DE ENDOXIFENO ENRIQUECIDA EN ISÓMERO *E* Y RECRISTALIZACIÓN PARA PRODUCIR UNA MEZCLA DE ENDOXIFENO ENRIQUECIDA EN ISÓMERO *Z*

- 5 Se suspendió endoxifeno (2721 g, proporción *E/Z*: ~70/30) en acetato de isopropilo (27 l) en un reactor de 100 l. La suspensión se calentó a 85 °C durante 2 horas. Se determinó que la proporción *E/Z* de la solución era -1/1 mediante análisis HPLC. La mezcla se enfrió lentamente a 15 °C, dando como resultado la cristalización preferente del isómero *E*. El licor madre (que contenía isómero *Z* al 71 %) se retiró del reactor, se evaporó para proporcionar un sólido disecó a 35 °C hasta un peso constante: 1314 g (48 %, contenido de isómero *Z*: 73 %).
- 10 Las operaciones anteriores se repitieron dos veces con los cristales de isómero *E* residuales en el reactor para proporcionar dos producciones adicionales de material enriquecido en *Z*: 817 g (contenido de isómero *Z*: 71 %) y 220 g (contenido de isómero *Z*: 69 %). La cantidad total de endoxifeno enriquecido en *Z* de esta manera fue 2348 gramos (86 %).
- 15 El material cristalino residual (342 g, 13 %), recogido de la tercera recristalización, era principalmente (*E*)-endoxifeno con una pureza isomérica de un 96 %. La recuperación del material de esta etapa es un 99 %.

EJEMPLO 7. RECRISTALIZACIÓN DE UNA MEZCLA DE ENDOXIFENO ENRIQUECIDA EN ISÓMERO *Z*

- 20 Se disolvió endoxifeno (5013 g, proporción *E/Z*: ~30/70) en 50 l de acetona que se calentó a reflujo en un reactor de 100 l. La solución resultante se enfrió y se agitó durante 40 horas de 1 a 5 °C. El licor madre se retiró del reactor mediante aspiración. El material cristalino restante se volvió a disolver en acetona en ebullición (52 l). La solución resultante se agitó durante 50 horas de 1 a 5 °C. El licor madre se retiró. El material cristalino restante se disolvió de nuevo en acetona en ebullición (48 l). La solución caliente se filtró y se mantuvo durante 22 horas de 1 a 5 °C.
- 25 El material cristalino que precipitó se recogió mediante filtración y se lavó con acetona enfriada en hielo. El sólido se secó al vacío a 35 °C a un peso constante para dar 1698 g (34 %) de (*Z*)-endoxifeno, con una pureza isomérica de un 99 % (análisis HPLC). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 0,85 (3H, t, CH₃), 2,28 (3H, s, CH₃-N), 2,43 (2H, c, C=C-CH₂), 2,73 (2H, t, CH₂-N), 3,86 (2H, t, CH₂-O), 6,58 (2H, d, Ar), 6,69-6,77 (4H, m, Ar), 6,98 (2H, d, Ar), 7,10-7,18 (5H, m, Ar), 9,45 (1H, s, Ar-O-H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) 13,3, 28,5, 36,1, 50,3, 67,0, 113,3, 115,0, 125,9, 127,8, 129,3, 130,0,
- 30 131,3, 133,9, 135,5, 137,9, 139,9, 142,2, 156,1, 156,5; MS (ES-MS) 374,1 (MH⁺), 396,6 (M-Na⁺).

Todas las partes de licor madre se combinaron, se concentraron en un evaporador de 20 l hasta obtener un sólido y se secaron hasta un peso constante (2987 gramos, 60 %, *E/Z* 37/61). La recuperación global de material de esta etapa es un 94 %.

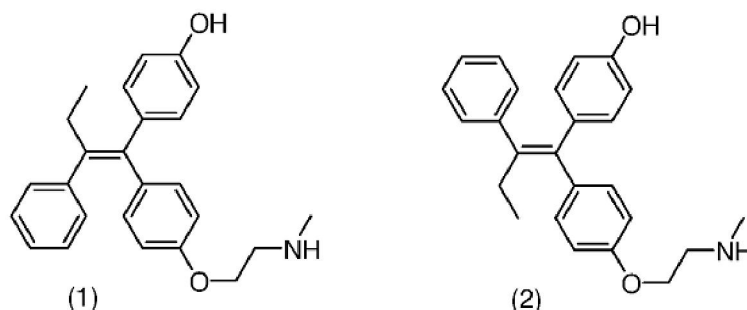
35

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar (*Z*)-endoxifeno, que comprende

- 5 (i) recristalizar un sólido cristalino de entrada que comprende una mezcla de (*Z*)-endoxifeno (1) y (*E*)-endoxifeno (2) en un primer disolvente, en donde el primer disolvente es acetato de isopropilo, tolueno, metiletilcetona, o metilisobutilcetona, para proporcionar un primer sólido cristalino y un primer licor madre, en donde el primer licor madre tiene una proporción de (1) con respecto a (2) al menos 1,3 veces mayor que la proporción en el sólido cristalino de entrada;

10



15 (ii) recristalizar un sólido producido por concentración del primer licor madre, o por retirada del primer disolvente en el primer licor madre, en un segundo disolvente, en donde el segundo disolvente es metanol, etanol, o acetona, para dar un segundo sólido cristalino y un segundo licor madre;

(iii) recristalizar opcionalmente el segundo sólido cristalino en el segundo disolvente de una a cinco veces más para dar un tercer sólido cristalino;

15

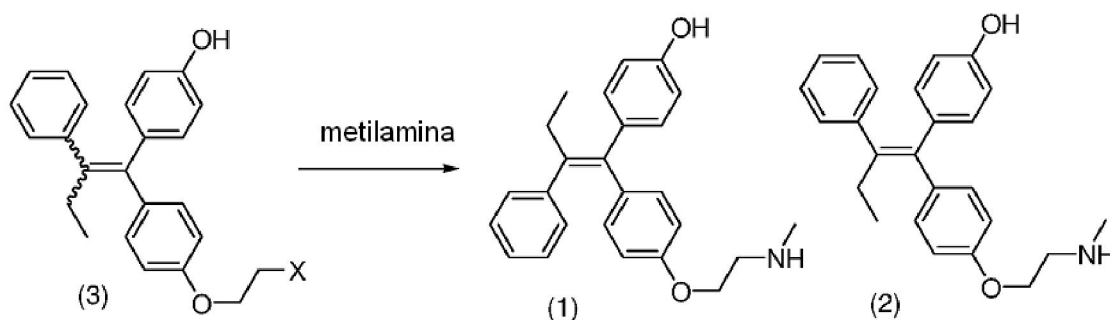
20 en donde el tercer sólido cristalino tiene una proporción de (*Z*)-endoxifeno (1) con respecto a (*E*)-endoxifeno (2) mayor que 20:1.

20

2. El proceso de la reivindicación 1, que comprende además

generar el sólido cristalino de entrada por reacción de 4-(1-(4-(2-haloetoxi)fenil)-2-fenilbut-1-enil)fenol (3) con metilamina para producir una mezcla de (*Z*)-endoxifeno (1) y (*E*)-endoxifeno (2), en donde X es cloro, bromo, o yodo

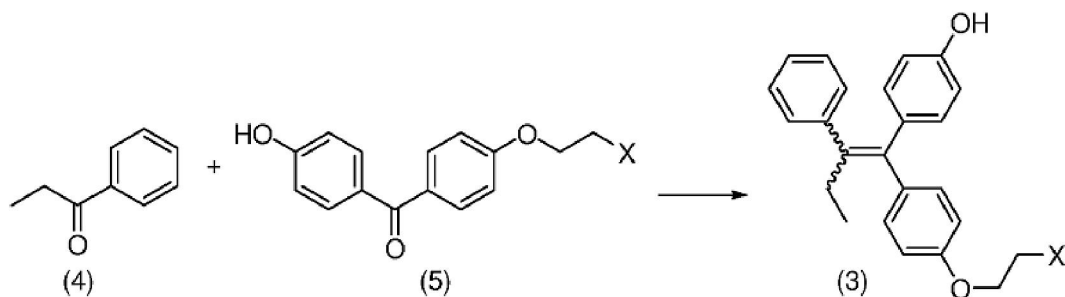
25



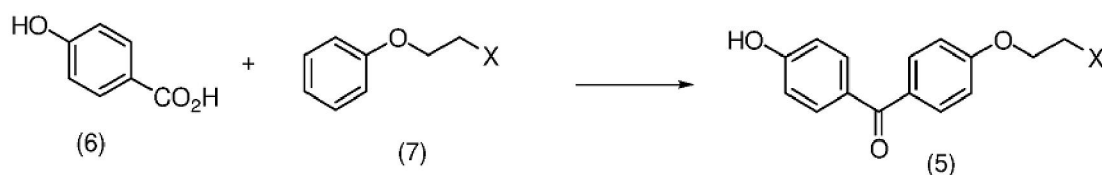
3. El proceso de la reivindicación 2, que comprende además

30 generar 4-(1-(4-(2-haloetoxi)fenil)-2-fenilbut-1-enil)fenol (3) por reacción de propiofenona (4) con (4-(2-haloetoxi)fenil)(4-hidroxifenil)metanona (5) en presencia de un reactivo de haluro de titanio

30



- 5 4. El proceso de la reivindicación 3, que comprende además
generar (4-(2-haloetoxi)fenil)(4-hidroxifenil)metanona (5) por reacción de ácido 4-hidroxibenzoico (6) con
1-(2-haloetoxi)benceno



- 10 5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde (a) cada recrystalización requiere disolver un
compuesto o compuestos a recrystalizar en un disolvente que está a una primera temperatura, y a continuación enfriar
la solución resultante a una segunda temperatura de 20 a 100 °C menor que la primera temperatura y/o (b) la
recrystalización del segundo sólido cristalino en la etapa (ii) se realiza 2 veces para obtener el tercer sólido cristalino.

- 15 6. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde la reacción de propiofenona (4) con
(4-(2-haloetoxi)fenil)(4-hidroxifenil)metanona (5) se realiza en presencia de cinc, y en donde el reactivo de haluro de
titanio es tetracloruro de titanio.

- 20 7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde la reacción de ácido 4-hidroxibenzoico (6) con
1-(2-haloetoxi)benceno se produce en presencia de bromuro de cinc, ácido polifosfórico, y tribromuro de fósforo.

- 25 8. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además
(iv) isomerizar un sólido cristalino o licor madre formado de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la proporción de
(Z)-endoxifeno (1) con respecto a (E)-endoxifeno (2) es menor que 0,9 a 1, por disolución del sólido cristalino o licor
madre en un tercer disolvente y calentamiento entre 60 y 100 °C de 0,5 a 4 horas, para producir una solución
isomerizada con una proporción de (Z)-endoxifeno (1) con respecto a (E)-endoxifeno (2) de aproximadamente 1:1.

- 30 9. El proceso de la reivindicación 8, que comprende además concentrar la solución isomerizada para formar un sólido
cristalino isomerizado, y usar el sólido cristalino isomerizado como sólido cristalino de entrada para las etapas (i) a (iii).

- 35 10. El proceso de la reivindicación 8 o 9, que comprende además
(v) enfriar la solución isomerizada de 30 a 100 °C para formar un cuarto sólido cristalino y un cuarto licor madre, y
retirar el licor madre seguido de volver a someter el cuarto sólido cristalino a las etapas (iv) y (v) al menos dos veces,
y combinar los licores madre resultantes para proporcionar un licor madre combinado con una proporción de
(Z)-endoxifeno (1) con respecto a (E)-endoxifeno (2) de al menos 1,5 a 1.

- 40 11. El proceso de la reivindicación 10, que comprende además
designar el licor madre combinado como primer licor madre y someterlo a las mismas etapas usadas para un primer
licor madre.

- 45 12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde el tercer disolvente es el mismo que el primer
disolvente.

13. El proceso de la reivindicación 8 o la reivindicación 12 en donde el tercer disolvente es acetato de isopropilo.

14. El proceso de la reivindicación 1 en donde el tercer sólido cristalino tiene una proporción de (Z)-endoxifeno (1) con
respecto a (E)-endoxifeno (2) mayor que 50:1.

15. Un proceso para preparar (Z)-endoxifeno, que comprende:

- 5
- (i) disolver una mezcla de (*Z*)-endoxifeno (1) y (*E*)-endoxifeno (2) en acetato de isopropilo, en donde la mezcla contiene una proporción de (1) con respecto a (2) que es menor que 1:1;
 - (ii) calentar la mezcla de (1) y (2) en acetato de isopropilo a una temperatura de 55 °C a 88 °C para obtener una segunda mezcla de (1) y (2) que tiene una proporción de (1) con respecto a (2) de aproximadamente 1:1; y
 - (iii) enfriar la mezcla para formar un sólido cristalino y un primer licor madre;
 - (iv) retirar el primer licor madre del sólido cristalino; y
 - (v) evaporar el primer licor madre para formar un sólido que tiene una proporción de (1) con respecto a (2) que es mayor que 1:1.