

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0807675-8 A2**

(22) Data de Depósito: 13/02/2008
(43) Data da Publicação: 13/09/2011
(RPI 2123)



(51) *Int.Cl.:*
C07C 41/01

(54) **Título:** MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO DERIVADO DE TRIFENILBUTENO

(30) **Prioridade Unionista:** 14/02/2007 US 60/889,838

(73) **Titular(es):** Hormos Medical LTD.

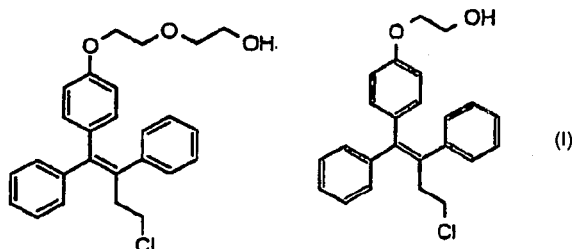
(72) **Inventor(es):** Arja Kalapudas, Maire Eloranta, Marja Södervall

(74) **Procurador(es):** Vieira de Mello Advogados.

(86) **Pedido Internacional:** PCT FI2008050057 de 13/02/2008

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/099059 de 21/08/2008

(57) **Resumo:** MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO DERIVADO DE TRIFENILBUTENO. A presente invenção relaciona-se com um método para a preparação de derivado de trifenilbuteno terapeuticamente valioso, especialmente ospemifeno ou fispemifeno, da fórmula (I).



MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO DERIVADO DE
TRIFENILBUTENO

Antecedentes

Campo da Invenção

5 Refere-se a presente invenção à preparação de um derivado de trifenilbuteno, valioso na terapia como modulador de receptore de estrógeno seletivo.

Descrição da Técnica Relacionada

10 As publicações e outros materiais usados neste contexto para esclarecer os antecedentes da invenção, e em particular, casos para proporcionarem detalhes adicionais relacionados com a prática, são incorporados por referência.

15 Os "SERMs" (moduladores de receptor de estrógeno seletivos) são dotados de propriedades semelhantes a estrogênio e antiestrogênicas (Kauffman & Bryant, Drug News Perspect. 8:531-539, 1995). Os efeitos podem ser específicos de tecido como no caso do tamoxifen e toremifeno que têm efeitos semelhantes a estrogênio no osso, efeito semelhante a estrogênio parcial no útero e fígado, e efeito antiestrogênico puro no tecido do peito. Com base na informação publicada, muitos SERMs são mais suscetíveis a causar sintomas de menopausa do que impedi-los.

20 Entretanto, eles têm outros benefícios importantes nas mulheres de idade madura: eles diminuem o colesterol total e LDL, reduzindo assim ao mínimo o risco de enfermidades cardiovasculares, e eles podem

prevenir a osteoporose e inibir o crescimento de câncer de mama nas mulheres pós-menopausa.

O ospemifeno, (Z)- 2-[4-(4-Cloro-1,2-difenil-but-1-enil)fenoxi]etanol, que é um dos metabólitos de toremifeno principais, é conhecido como um agonista e antagonista de estrogênio (Kangas, Cancer Chemother. Pharmacol. (1990) 27:8-12; WO 96/07402 e WO 97/32574). O ospemifeno tem efeitos estrogênicos e antiestrogênicos relativamente fracos nos testes hormonais clássicos (Kangas, 1990). Ele tem ações anti-osteoporose e diminui os níveis de colesterol total e LDL tanto nos modelos experimentais quanto em voluntárias humanas. Ele tem também atividade anti-tumor em um estágio inicial de desenvolvimento do câncer de mama em um modelo de câncer de mama de animal. O ospemifeno é também o primeiro SERM que demonstrou ter efeitos benéficos nas síndromes críticas em mulheres saudáveis. O uso de ospemifeno para o tratamento de determinados distúrbios críticos e enfermidades ou distúrbios relacionados com atrofia em mulheres pós-menopausa encontra-se exposto em WO 02/07718 e WO 03/103649.

A WO 01/36360 descreve um grupo de SERMs, os quais são estrógenos específicos de tecido e que podem ser usados em mulheres no tratamento de sintomas críticos, osteoporose, doença de Alzheimer e/ou enfermidades cardiovasculares sem o risco carcinogênico. Determinados compostos podem ser ministrados ao

homem para protegê-los contra a osteoporose, enfermidades cardiovasculares e doença de Alzheimer sem eventos estrogênicos adversos (ginecomastia, libido diminuída e outros). Dos compostos descritos na referida publicação de patente, o composto (Z)-2-{2-[4-(4-cloro-1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-etoxi}etanol (também conhecido sob o nome genérico fispemifeno) mostrou um perfil hormonal muito interessante sugerindo que ele será especialmente valioso para tratamento de distúrbios em homens. A WO 20041108645 e WO 2006/024689 sugerem o uso de fispemifeno para o tratamento ou prevenção de sintomas relacionados com a idade nos homens, tais como sintomas do trato urinário inferior e enfermidades ou distúrbios relacionados com deficiência de andrógeno nos homens.

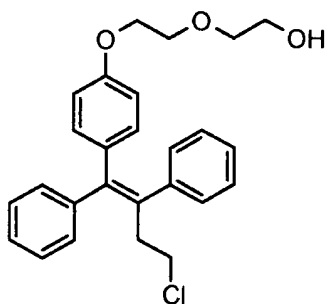
Métodos conhecidos para a síntese de compostos tais como ospemifeno e fispemifeno incluem sem dúvida muitas etapas. A WO 02/090305 descreve um método para a preparação de fispemifeno, onde em uma primeira etapa obtém-se um composto de trifenilbutano com uma cadeia de butano diidroxí substituído. Este composto é, em uma segunda etapa, convertido para um trifenilbuteno, onde a cadeia é 4-cloro-substituída. Então, o isômero Z desejado é cristalizado. Finalmente, o grupo de proteção é removido para liberar a cadeia etanol-etoxila da molécula.

Nos métodos conhecidos, a separação do isômero Z desejado é cansativa. O grupo de proteção u-

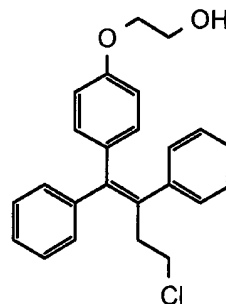
sado para proteger a cadeia de etanol-etoxila durante as etapas de reação, benzila, é mais difícil de remover.

Sumário

- 5 Tanto o ospemifeno quanto o fispemifeno têm probabilidade de ser comercializados no futuro próximo. Desta forma, existe uma grande necessidade quanto a métodos poderosos para a preparação destes compostos em grande escala.
- 10 Outro objetivo consiste em proporcionar métodos dotados de características comuns de forma que as sínteses dos compostos possam ser facilmente realizadas mediante utilização da mesma espécie de equipamento e materiais.
- 15 Assim, de acordo com um aspecto, esta invenção relaciona-se com um método para a preparação de um composto da fórmula (Ia) ou (Ib):

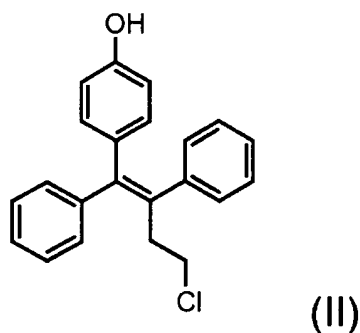


(Ia)



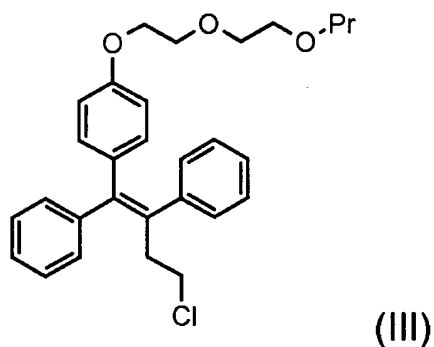
(Ib)

em que um composto da fórmula (II)



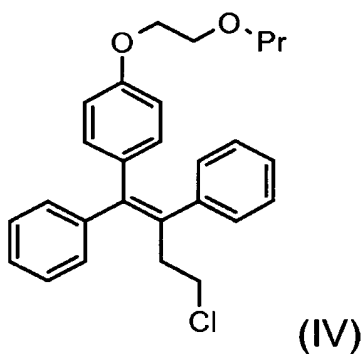
a) é alquilado com um reagente de alquilação da fórmula $X-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-Pr$,

onde X é Cl, Br, I, mesiloxila ou tosiloxila, e
5 Pr é um grupo de proteção, para proporcionar um com-
posto da fórmula (III)



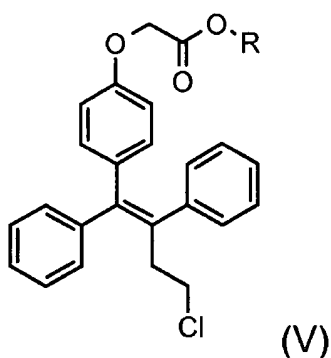
que é submetido a remoção do grupo de proteção
Pr para proporcionar o composto da fórmula (Ia), ou

10 b) é alquilado com um reagente de alquilação da fórmula $X-(CH_2)_2-O-Pr$, em que X é Cl, Br, I, mesiloxila ou tosiloila, e Pr é um grupo de proteção, para proporcionar um composto da fórmula (IV)



que é submetido a remoção do grupo de proteção Pr para proporcionar o composto da fórmula (Ib), ou

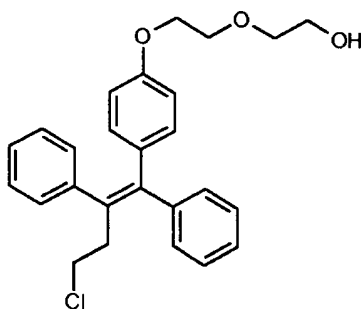
c) é alquilado com um reagente de alquilação da fórmula $X-CH_2-COOR$, em que X é Cl, Br, I, mesiloxila ou tosiloxila, e R é um alquila, para proporcionar um composto da fórmula (V)



e o éster é reduzido para proporcionar o composto da fórmula (Ib).

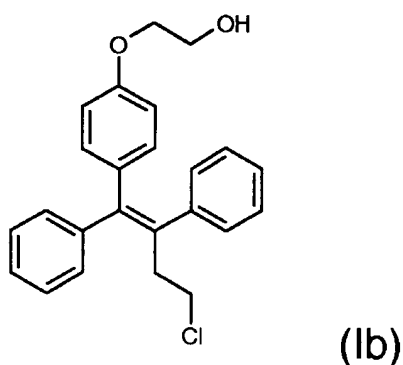
Descrição Detalhada

O fispemifeno é o isômero Z da fórmula (Ia)



(Ia)

e o ospemifeno é o isômero Z do composto da fórmula (Ib)



O material de partida comum na síntese de (I-a) ou (Ib), a saber, composto (II), é previamente conhecido (Toivola, 1990; EP 0095875). De acordo com
 5 um método exposto na EP 095875, este composto foi preparado pela desalquilação de um éster correspondente para proporcionar (II). O método pode ser usado para produzir uma mistura de isômeros dos compostos (Ia) e (Ib), mas com maior preferência é usado para
 10 preparar os isômeros E- e Z- puros desses compostos.

Particularmente no caso de se desejarem os isômeros Z dos compostos (Ia) ou (Ib), um método preferível para a síntese do composto (II) é uma reação de McMurry de materiais de partida disponíveis
 15 comercialmente, 4-hidroxibenzofenona com 3-cloropropiofenona. A reação de McMurry é um acoplamento redutor amplamente conhecido de cetonas que envolve duas etapas: (1) uma transferência de elétrons simples para os grupos carbonila a partir de um metal alcalino, seguida por (2) desoxigenação do 1,2-
 20 diol com titânio de baixa valência para proporcionar o alqueno. Esta reação produz principalmente o isômero Z do composto (II).

A alquilação nas etapas a) e b) é realizada em um solvente orgânico, preferentemente realizada em tetraidrofurano. É igualmente preferível adicionar-se uma base ao solvente, com maior preferência hidreto de sódio.

A etapa de alquilação é realizada a uma temperatura e durante um tempo para se conseguir alquilação substancial do composto II.

O grupo de proteção Pr pode ser compreendido por qualquer grupo de proteção adequado, tais como benzila, benzila substituído, alila, tetraidropirânil ou qualquer outro grupo de proteção alcoólico que seja óbvio para aqueles versados na técnica; vide, por exemplo, Protecting Groups in Organic Synthesis, Third Edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts. Wiley Interscience, 1999 pp 23-200. De acordo com uma concretização preferida, o grupo de proteção é compreendido por tetraidropirânil. Este grupo de proteção é muito facilmente removível por meio de métodos que são conhecidos daqueles normalmente versados na técnica. Por exemplo, grupos de proteção ácidos de álcool instável, tais como um grupo de tetraidropirânil (por exemplo, 2-tetraidropirânil), podem ser removidos utilizando-se ácido tal como HCl. Um grupo de benzila pode ser removido utilizando-se métodos tais como hidrogenação com Pd em carbono como um catalisador, ou mediante reação com pó de Zn e cloreto de acetila.

X é preferentemente 1 ou Br no reagente de alquilação nas etapas a) e b).

No reagente de alquilação na etapa c) X é preferentemente 1, Br, ou Cl, com maior preferência
5 Br.

O substituinte de alquila R no reagente de alquilação na etapa c) é preferentemente um alquila C₁₋₄, com maior preferência etila.

A redução do composto (V) obtido na etapa c)
10 é realizada com um agente de redução, preferentemente hidreto de lítio alumínio. Outros agentes de redução são amplamente conhecidos daqueles normalmente versados na técnica.

As etapas dos métodos descritos neste contexto são realizadas sob temperaturas e durante tempos suficientes para se conseguirem os compostos (I-a) e (Ib) desejados. A seleção dos parâmetros baseados na exposição neste contexto pode ser facilmente realizada por aquele normalmente versado na técnica
20 nica sem experimentação desnecessária.

Para resumir, as concretizações preferidas de acordo com a presente invenção proporcionam vantagens consideráveis sobre os métodos conhecidos para produzir compostos da fórmula (Ia) ou (Ib):

- 25 - O uso de tetraidrofurano como solvente e hidreto de sódio como uma base nas etapas de alquilação a) e b) proporciona os produtos desejados com bons rendimentos.

- O uso de tetraidropiranyl como grupo de proteção é favorável porque este grupo de proteção é fácil de remover conduzindo a um bom rendimento do produto.

- 5 - A síntese de McMurry do composto (II) conduz principalmente ao isômero Z. Isto é de particular importância quando se desejam os isômeros Z dos produtos finais Ia e Ib são.

10 A invenção será ilustrada por meio dos exemplos não-restritivos expostos em seguida.

EXEMPLO 1

4-(4-Cloro-1,2-difenil-but-1-enil)fenol (Composto II)

15 Adicionaram-se zinco (15,0 g, 0,23 mol) e tetraidrofurano (THF) (180 ml) ao vaso de reação e refrigeraram-se para -10°C. Adicionou-se tetracloreto de *titan* gota a gota à mistura (21,6 g, 0,114 mol) a cerca de -10°C. Depois de concluída a adição a mistura foi submetida a refluxo durante duas ho-
20 ras. Então a mistura foi refrigerada para 40°C e adicionaram-se à mistura 4-hidroxibenzofenona (7,68 g, 0,039 mol) 3-cloropropiofenona (6,48 g, 0,039 mol) dissolvidos em THF (75 ml). Prosseguiu-se com o refluxo durante um adicional de 3,5 horas. A mistura
25 de reação refrigerada foi vazada em solução aquosa de carbonato de potássio (21 g K₂CO₃ + 210 ml água) e deixou-se assentar durante a noite sob temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e o precipitado foi

lavado com THF. O filtrado foi evaporado para secagem. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com água. A fase de acetato de etila foi evaporada para secagem e o resíduo foi cristalizado primeiro a partir de metanol-água (8:2) e então a partir de metanol-água (9:1). Rendimento 5,4 g.

Isômero Z: 1 H NMR (CDCl₃): 2,92 (t, 2H, =CH₂CH₂Cl), 3,42 (t, 2H, =CH₂CH₂Cl), 6,48 (d, 2H, próton orto aromático para hidroxila), 6,75 (d, 2H, próton meta aromático para hidroxila), 7,1-7,4 (m, 10H, prótons aromáticos).

EXEMPLO 2

2-(2-{2-[4-(4-Cloro-1,2-difenil-but-1-enil)-fenoxi]etoxi}-etoxi)-tetraidropirano (Composto III, onde Pr é tetraidropiranil)

Dissolveu-se 4-(4-cloro-1,2-difenil-but-1-enil)fenol (0,33 g, 0,001 mol) em tetraidrofurano (3 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio. Adicionou-se hidreto de sódio (0,036 g, 0,0015 mol) à solução e a mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante uma hora. Adicionou-se 2-[2-(2-iodoetoxi)-etoxi]-tetraidropirano (0,6 g, 0,002 mol) e a mistura foi submetida a refluxo durante 3 horas. Depois de refrigeração e adição de água a mistura foi extraída três vezes com acetato de etila. A fase orgânica foi submetida a secagem com sulfato de sódio e evaporada para secagem. O resíduo foi usado na etapa de reação seguinte sem qualquer outra purifica-

ção.

EXEMPLO 3

2-{2-[4-(4-Cloro-1,2-difenil-but-1-enil)-fenoxi] e-toxi}-etanol (Composto Ia)

5 Dissolveu-se o resíduo da etapa de reação anterior (Exemplo 2) em etanol (10 ml) e a solução foi acidulada com cloreto de hidrogênio aquoso 2 N. A mistura foi submetida a agitação durante a noite sob temperatura ambiente. Então, o solvente foi evapora-
 10 do, adicionou-se água e a mistura foi extraída três vezes com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com água, submetida a secagem com sulfato de sódio e evaporada para secagem. O resíduo foi cristalizado a partir de heptano-acetato de etila (8:2). Rendimento
 15 0,216 g.

Isômero Z, ^1H NMR (CDCl_3): 2,92 (t, 2H, $=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3,42 (t, 2H, $=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3,58-3,65 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3,7-3,82 (m, 4 H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3,97-4,04 (m, 2H, ArOCH_2-), 6,56 (d, 2H, próton orto aromático para hidroxila), 6,78 (d, 2H, próton meta aromático para hidroxila), 7,1-7,43 (m, 10H, prótons aromáticos).

EXEMPLO 4

2-[4-(4-Cloro-1,2-difenil-but-1-enil)-fenoxi]-etanol (Composto Ib)

25 Dissolveu-se 4-(4-cloro-1,2-difenil-but-1-enil)fenol (0,23 g, 0,689 mmol) em tetraidrofurano (3 ml) sob atmosfera de nitrogênio. Adicionou-se hi-

dreto de sódio (0,025 g, 1,03 mmol) à solução e a mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante uma hora. Adicionou-se 2-(2-iodo-etoxi)-tetraidropirano (0,3 g, 1,17 mmol) e a mistura
5 foi submetida a refluxo durante 2 horas. Acrescentaram-se partes adicionais de 2-(2-iodo-etoxi)-tetraidropirano (0,5 g, 2 mmol) à mistura durante sete horas. Depois de refrigeração e adição de água, evaporou-se o THF e a mistura foi extraída três vezes com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada
10 com hidróxido de sódio aquoso 2 N e água, submetida a secagem com sulfato de sódio e evaporada para secagem. O resíduo (que é o Composto (IV) onde Pr é tetraidropiranyl) foi dissolvido em etanol e acidulado com solução aquosa de cloreto de hidrogênio 2
15 N. A mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante a noite, evaporada e extraída com diclorometano. Depois de lavagem com água a fase orgânica foi submetida a secagem (Na_2SO_4) e evaporada.
20 O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea com diclorometano/metanol 9,5/0,5 como eluente. Rendimento 0,17 g, 59%.

Isômero Z, ^1H NMR (CDCl_3): 2,92 (t, 2H, $=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3,42 (t, 2H, $=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3,85-3,89 (m, 4H, OCH_2CH_2), 6,56 (d, 2H, próton orto aromático para hidroxila), 6,80 (d, 2H, próton meta aromático para hidroxila), 7,1-7,43 (m, 10H, prótons aromáticos).

EXEMPLO 5

**2-[4-(4-Cloro-1,2-difenil-but-1-enil)-fenoxi]-
etanol (Composto 1b)**

O composto foi preparado pelo mesmo método tal como descrito no Exemplo 4 utilizando-se 2-(2-iodo-etoximetil)-benzeno como um reagente e removendo-se o grupo de proteção benzílico utilizando-se o método descrito no Exemplo (e) da patente US N°. 6.891.070 B2, incorporada neste contexto por referência. Sucintamente, a remoção é realizada sob uma atmosfera de nitrogênio, na presença de pó de Zn e cloreto de acetil.

EXEMPLO 6

Etil éster de ácido [4-(4-cloro-1,2-difenil-but-1-enil)-fenoxi]-acético (Composto V onde R é etila)

Misturam-se 4-(4-cloro-1,2-difenil-but-1-enil)fenol (0,5 g, 0,0015 mol), etanol absoluto (10 ml), carbonato de potássio (0,62 g, 0,0045 mol) e bromo acetato de etila (0,373 g, 0,00224 mol) sob atmosfera de nitrogênio e submete-se a refluxo durante 2,5 horas. Então a mistura quente foi filtrada e o precipitado foi lavado com etanol absoluto. O filtrado foi evaporado, extraído com acetato de etila e lavado com água. Secou-se o acetato de etila (Na_2SO_4) e evaporou-se para secagem.

Rendimento 260 mg, 52%. O produto foi usado sem outra purificação na etapa de reação seguinte.

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOH}-d_4$): 1,25 (t, 3H, CH_2CH_3), 2,92 (t, 2H, $=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3,42 (t, 2H, $=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$),

4,22 (q, 2H, OCH_2CH_3), 4,49 (s, 2H, ArOCH_2-), 6,56 (d, 2H, próton orto aromático para hidroxila), 6,80 (d, 2H, próton meta aromático para hidroxila), 7,1-7,43 (m, 10H, prótons aromáticos).

5 Uma maneira alternativa de realizar a alquilação descrita no Exemplo 6 consiste em substituir etanol absoluto e carbonato de potássio por hidreto de sódio e tetraidrofurano. Experiências preliminares deram o produto em alto rendimento (90%) depois de um
10 curto tempo de reação (cerca de 1 hora) sob temperatura ambiente.

EXEMPLO 7

2-[4-(4-Cloro-1,2-difenil-but-1-enil)-fenoxi]-etanol (Composto 1b)

15 Dissolveu-se etil éster de ácido [4-(4-cloro-1,2-difenil-but-1-enil)-fenoxi]-acético (Exemplo 7) em tetraidrofurano sob temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio. Adicionou-se hidreto de lítio alumínio à solução em pequenas partes até ser
20 concluída a reação. A reação foi resfriada bruscamente pela adição de solução de cloreto de amônio saturada à mistura. O produto foi extraído em tolueno, que foi submetido a secagem e evaporado *in vacuo*. O rendimento 100 mg, 43%.

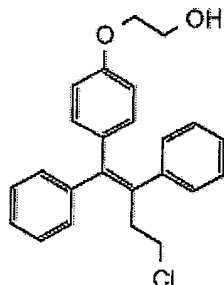
25 ^1H NMR (CDCl_3): 2,92 (t, 2H, $=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3,42 (t, 2H, $=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3,85-3,89 (m, 4H, OCH_2CH_2), 6,56 (d, 2H, próton orto aromático para hidroxila), 6,80 (d, 2H, próton meta aromático para hidroxila), 7,1-

7,43 (m, 10H, prótons aromáticos).

Será apreciado que os métodos da presente invenção podem ser incorporados na forma de uma variedade de concretizações, das quais somente umas poucas estão expostas neste contexto. Será evidente para 5 aqueles versados na técnica que existem outras concretizações e não se afastam do espírito da invenção. Desta forma, as concretizações descritas são meramente ilustrativas e não deverão ser consideradas res-
10 tritivas.

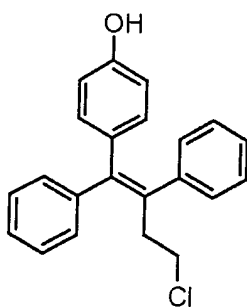
REIVINDICAÇÕES

1 - Método para a preparação de um composto da fórmula (Ib)



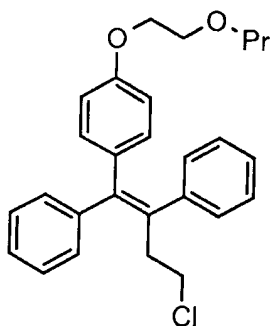
(Ib)

5 **caracterizado** pelo fato de que um composto da fórmula (II)



(II)

é alquilado com um reagente de alquilação da fórmula $X-(CH_2)_2-O-Pr$, onde X é Cl, Br, I, mesiloxila
10 ou tosiloila, e Pr é um grupo de proteção, para proporcionar um composto da fórmula (IV)



(IV)

que é submetido a remoção do grupo de proteção Pr para proporcionar o composto da fórmula (Ib).

2 - Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por o composto da fórmula (II) ser preparado por uma reação de McMurry de 4-hidroxibenzofenona com 3-cloropropiofenona.

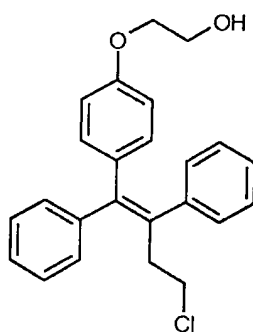
5 3 - Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** por a alquilação ser realizada em tetraidrofurano.

4 - Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por o grupo de proteção ser tetraidro-
10 piranil.

5 - Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** por o grupo de proteção ser benzila.

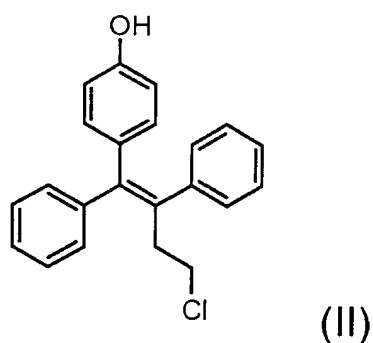
6 - Método, de acordo com a reivindicação 1
15 ou 2, **caracterizado** por X no reagente de alquilação ser I ou Br.

7 - Método para a preparação de um composto da fórmula (Ib)

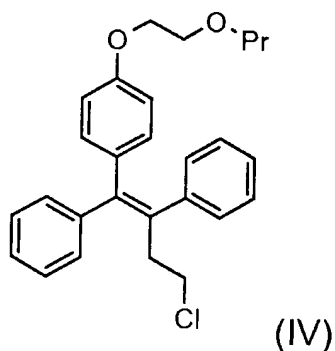


(Ib)

20 **caracterizado** pelo fato de que compreende:
um composto da fórmula (II)



que é alquilado com um reagente de alquilação da fórmula $X-(CH_2)_2-O-Pr$, onde X é Cl, Br, I, mesiloxila ou tosiloxila, e Pr é um grupo de proteção,
 5 para proporcionar um composto da fórmula (IV)



que é submetido a remoção do grupo de proteção Pr para proporcionar o composto da fórmula (Ib), em que o composto (Ib) é o isômero Z.

10 8 - Método, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** por X ser I.

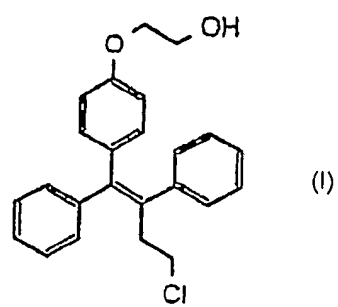
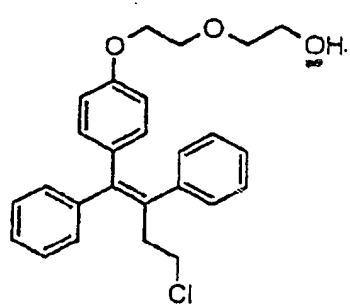
9 - Método, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** por Pr ser tetraidropiranil ou benzila.

15 10 - Método, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** por Pr ser 2-tetraidropiranil.

11 - Método, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** por o grupo de proteção Pr ser removido utilizando-se ácido.

12 - Método, de acordo com a reivindicação

9, **caracterizado** por Pr ser benzila e ser removido utilizando-se zinco e cloreto de acetila.



(I)

RESUMO

MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO DERIVADO DE

TRIFENILBUTENO

A presente invenção relaciona-se com um método
5 para a preparação de derivado de trifenilbuteno tera-
peuticamente valioso, especialmente ospemifeno ou fis-
pemifeno, da fórmula (I).

