

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

(21) **PI0607816-8 A2**



(22) Data de Depósito: 06/03/2006
(43) Data da Publicação: 23/03/2010
(RPI 2046)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 263/56 (2010.01)

(54) Título: **PROCESSO PARA A PURIFICAÇÃO DE UM COMPOSTO, E, PRODUTO**

(30) Prioridade Unionista: 07/03/2005 US 60/659212

(73) Titular(es): WYETH

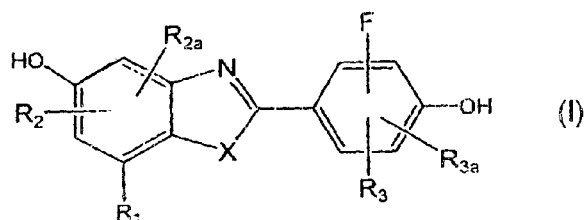
(72) Inventor(es): Silvio Iera

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2006007887 de 06/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/096624 de 14/09/2006

(57) Resumo: PROCESSO PARA A PURIFICAÇÃO DE UM COMPOSTO, E, PRODUTO. A invenção refere-se a processos para a purificação de compostos de benzoxazol substituídos da fórmula (I), e, em particular, 2-(3 -fluoro-4-hidroxi-fenil)-7-vinilbenzoxazol-5-ol. Os processos incluem a recristalização do composto a partir de uma solução compreendendo acetona e acetonitrila; o tratamento do produto purificado bruto com um agente de clarificação em uma solução compreendendo acetato de etila, e a precipitação ou trituração do composto de um sistema de solvente misturado.



"PROCESSO PARA A PURIFICAÇÃO DE UM COMPOSTO, E, PRODUTO"

Este pedido reivindica prioridade do pedido de patente US nº 60/659.212 depositado em 07 de março de 2005, que é incorporado aqui como referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere a processos para a purificação de compostos de benzoxazol substituídos, e, em particular, 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinilbenzooxazol-5-ol. Os processos incluem a recristalização do composto a partir de uma solução compreendendo acetona e acetonitrila; o tratamento do produto purificado bruto com um agente de clarificação em uma solução compreendendo acetato de etila, e a precipitação ou a trituração do composto a partir de um sistema de solvente misturado.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Os efeitos pleiotrópicos de estrogênios em tecidos de mamíferos foram bem documentados, e é agora apreciado que os estrogênio afetam muitos sistemas de órgãos [Mendelsohn e Karas, New England Journal de Medicine 340: 1801-1811 (1999), 20, Epperson, et al., Psychosomatic Medicine 61: 676-697 (1999), Crandall, Journal de Womens Health & Gender Based Medicine 8: 1155-1166 (1999), Monk e Brodaty, Dementia & Geriatric Cognitive Disorders 11: 1-10 (2000), Hum e Macrae, Journal de Cerebral Blood Flow & Metabolism 20: 631-652 (2000), Calvin, Maturitas 34:195210 (2000), Finking, et al., Zeitschrift fur Kardiologie 89: 442-453 (2000), Brincat, Maturitas 35: 107-117 (2000), Al-Azzawi, Postgraduate Medical Journal 77: 292-304 (2001)]. Os estrogênio podem exercer efeitos em tecidos de várias formas, e o mecanismo mais bem caracterizado de ação em sua interação com receptores de estrogênio, levando a alterações na transcrição genética. Os receptores de estrogênio são fatores de transcrição ativados por ligando e pertencem à superfamília de receptor de

hormônio nuclear. Outros membros desta família incluem a progesterona, androgênio, glucocorticóide e receptores de mineralocorticóide. No ligando de ligação, estes receptores dimerizam e podem ativar a transcrição de gene pela ligação direta a seqüências específicas em DNA (conhecido como elementos de resposta) ou pela interação com outros fatores de transcrição (tais como AP1), que, por sua vez se ligam diretamente às seqüências de DNA específicas [Moggs e Orphanides, EMBO Reports 2: 775-781 (2001), Hall, et al., Journal de Biological Chemistry 276: 36869-36872 (2001), McDonnell, Principles de Molecular Regulation. p351-361(2000)]. Uma classe de proteínas "co-regulatórias" pode também interagir com o receptor ligado ao ligando e também modular sua atividade [McKenna, et al., Endocrine Reviews 20: 321-344 (1999)]. Foi também mostrado que os receptores de estrogênio podem suprimir a transcrição mediada por NFkB em uma maneira dependente e independente do ligando [Quaedacker₅, et al., Endocrinology 142: 1156-1166 (2001), Bhat, et al., Journal de Steroid Biochemistry & Molecular Biology 67: 233-240 (1998), 10 Pelzer, et al., Biochemical & Biophysical Research Communications 286: 1153-7 (2001)].

Os receptores de estrogênio podem também ser ativados por fosforilação. Esta fosforilação é mediada por fatores de crescimento, tais como EGF e causa mudanças na transcrição de gene na ausência de ligando [Moggs e Orphanides, EMBO Reports 15 2: 775-781 (2001), Hali, et al., Journal de Biological Chemistry 276: 36869-36872 (2001)].

Um meio menos bem caracterizado pelo qual estrogênios podem afetar as células é através de um receptor de membrana. A existência de tal receptor é controversa, mas foi bem documentado que os estrogênios podem extrair respostas não-genômicas muito rápidas das células. A entidade molecular responsável pela transdução destes efeitos não foi definitivamente isolada, mas há evidência para se sugerir que ela está pelo menos relacionada às formas nucleares dos receptores de estrogênio [Levin, Journal de Applied

Physiology 91: 1860-1867 (2001), Levin, Trends in Endocrinology & Metabolism 10: 374-377 (1999)].

Dois receptores de estrogênio foram verificados até hoje. O primeiro receptor de estrogênio foi clonado há cerca de 15 anos atrás e é agora referido como ER α [Green, et al., Nature 320: 134-9 (1986)]. A segunda forma do receptor de estrogênio foi verificada comparativamente recentemente e é chamado ER β [Kuiper, et al., Proceedings of the National Academy de Sciences de the United States de America 93: 5925-5930 (1996)]. O trabalho precoce no ER β focalizado na definição de sua afinidade para uma variedade de ligandos e, na verdade, algumas diferenças com ER α foram vistas. A distribuição de tecido de ER β foi bem mapeada no roedor e não é coincidente com ER α . Os tecidos, tais como útero de rato ou camundongo, expressam predominantemente ER α , enquanto que o pulmão de rato ou camundongo expressa predominantemente ER β [Couse, et al., Endocrinology 138: 4613-4621 (1997), Kuiper, et al., Endocrinology 138: 863-870 (1997)]. Ainda dentro do mesmo órgão, a distribuição de ER α e ER β pode ser compartimentalizada. Por exemplo, no ovário de rato, ER β é altamente expressado nas células granulosas e ER α é restringido às células tecias e estomatais [Sar e Welsch, Endocrinology 140: 963-971 (1999), Fitzpatrick, et al., Endocrinology 140: 2581-2591 (1999)]. Contudo, há exemplos onde os receptores são co-expressados e há evidência a partir de estudos *in vitro* de que ER α e ER β podem formar heterodímeros [Cowley, et al., Journal de Biological Chemistry 272: 19858-19862 (1997)].

Um grande número de compostos foram descritos que imitam ou bloqueiam a atividade de 17 β -estradiol. Compostos tendo quase os mesmos efeitos biológicos que 17 β -estradiol, o estrogênio endógeno mais potente, são referidos como "agonistas de receptor de estrogênio". Aqueles que, quando dados em combinação com 17 β -estradiol, bloqueiam seus efeitos são chamados "antagonistas de receptor de estrogênio". Na realidade, há um

"continuum" entre o agonista de receptor de estrogênio e a atividade do antagonista de receptor de estrogênio e, na verdade, os compostos se comportam como agonistas de receptor de estrogênio em alguns tecidos e antagonistas de receptor de estrogênio em outros. Estes compostos com
5 atividade misturada são chamados de moduladores de receptor de estrogênio seletivos (SERMS) e são agentes terapeuticamente úteis (e.g. EVISTA) [McDonnell, Journal de the Society for Gynecologic Investigation 7: S10-S15 (2000), Goldstein, et al., Human Reproduction Update 6: 212-224 (2000)]. A razão precisa pela qual o mesmo composto pode ter efeitos específicos para
10 célula não foi elucidada, mas as diferenças na conformação do receptor e/ou no ambiente de proteínas co-regulatórias foram sugeridas.

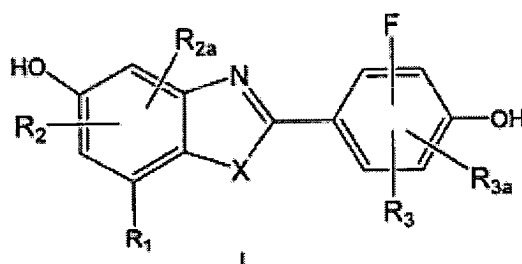
Foi conhecido por algum tempo que os receptores de estrogênio adotam diferentes conformações quando se ligam a ligandos. Contudo, a consequência destas mudanças foi somente recentemente revelada.
15 As estruturas tridimensionais de ER α e ER β foram resolvidas por co-cristalização com vários ligandos e claramente mostram o reposicionamento de helix 12 na presença de um antagonista de receptor de estrogênio que impede estericamente as seqüências de proteína requeridas para a interação de proteína co-regulatória de receptor [Pike, et al., Embo 18: 4608-4618 (1999),
20 Shiau, et al., Cell 95: 927-937 (1998)]. Em adição, a técnica de exibição de fago foi usada para identificar peptídeos que interagem com receptores de estrogênio na presença de diferentes ligandos [Paige, et al., Proceedings de the National Academy de Sciences de the United States de America 96: 3999-4004 (1999)]. Por exemplo, um peptídeo foi identificado que distinguia entre
25 ER α ligado aos agonistas e receptor de estrogênio completos 17 β -estradiol e dietilstilbesterol. Um peptídeo diferente foi mostrado para distinguir entre clomifeno ligado a ER α e ER β . Estes dados indicam que cada ligando potencialmente coloca o receptor em uma conformação única e não previsível que é provavelmente ter atividades biológicas distintas.

Como mencionado acima, os estrogênios afetam vários processos biológicos. Em adição, quando diferenças de sexo foram descritas (e.g., frequências de doenças, respostas a desafio, etc.), é possível que a explicação envolva a diferença em níveis de estrogênio entre machos e fêmeas.

A Patente US 6.794.403, incorporada aqui como referência por completo, descreve a preparação de ligandos seletivos de ER β de benzoxazol substituídos tendo a Fórmula I, infra. Dada a importância destes compostos como terapêuticos potenciais, pode ser visto que processos melhorados para sua purificação são de grande valor. A presente invenção é voltada para estes, bem como outros, fins importantes.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em um aspecto, a presente invenção fornece processos para a purificação de compostos da fórmula I:



em que:

R₁ é alquenil de 2-7 átomos de carbono; em que a parte alquenil é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes que podem ser iguais ou diferentes, e são selecionados de hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquil, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ e N(R₅)COR₆;

R₂ e R_{2a} são cada um, independentemente, hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquil de 1-6 átomos de carbono, alcóxi de 1-4 átomos de carbono, alquenil de 2-7 átomos de carbono, alquinil de 2-7 átomos de carbono, trifluoroalquil de 1-6 átomos de carbono, ou trifluoroalcóxi de 1-6 átomos de carbono; em que as partes alquil, alquenil, ou alquinil são

opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes que podem ser iguais ou diferentes e são selecionados de hidroxil, -CN, halogênio, trifluoroalquil, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ e N(R₅)COR₆;

- 5 R₃, e R_{3a} são, cada um, independentemente, hidrogênio, alquil de 1-6 átomos de carbono, alquenil de 2-7 átomos de carbono, alquinil de 2-7 átomos de carbono, halogênio, alcóxi de 1-4 átomos de carbono, trifluoroalquil de 1-6 átomos de carbono, ou trifluoroalcóxi de 1-6 átomos de carbono; em que as partes alquil, alquenil, ou alquinil são opcionalmente
10 substituídas com um ou mais substituintes que podem ser iguais ou diferentes e são selecionados de hidroxil, -CN, halogênio, trifluoroalquil, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ e N(R₅)COR₆;

R₅, R₆ são cada um, independentemente, hidrogênio, alquil de 1-6 átomos de carbono, aril de 6-10 átomos de carbono;

- 15 X é O, S, ou NR₇; e

R₇ é hidrogênio, alquil de 1-6 átomos de carbono, aril de 6-10 átomos de carbono, -COR₅, -CO₂R₅ ou -SO₂R₅;

- a partir de uma mistura compreendendo o composto e pelo menos uma impureza. Em algumas formas de realização, os processos
20 incluem as etapas de:

- a) recrystalizar o dito composto de uma solução compreendendo acetona e acetonitrila para fornecer um produto purificado bruto;
- b) dissolver o dito produto purificado bruto em uma solução
25 compreendendo acetato de etila;
- c) tratar a dita solução compreendendo acetato de etila com um agente de clarificação para formar uma solução clarificada;
- d) opcionalmente concentrar a dita solução clarificada para formar uma solução ou pasta clarificada concentrada;

e) adicionar um solvente não-polar à dita solução clarificada ou a dita solução ou pasta clarificada concentrada para formar uma solução ou pasta solvente misturada; e

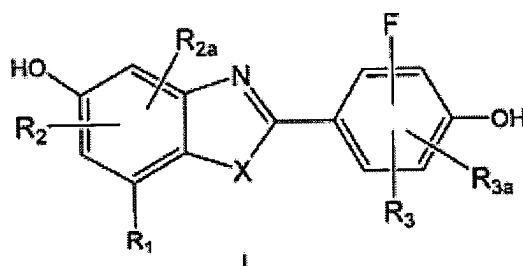
f) coletar o composto purificado da solução ou pasta solvente misturada.

Em algumas formas de realização dos métodos da presente invenção, X é O. Em outras formas de realização, X é O e R₁ é alquenil de 2-3 átomos de carbono, que é opcionalmente substituído com hidroxil, -CN, halogênio, trifluoroalquil, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ ou N(R₅)COR₆. Em ainda outras formas de realização, o composto é 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol.

As partes alquil, alquenil e alquinil opcionalmente substituídas são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes que podem ser iguais ou diferentes. Exemplos incluem grupos mono, di e tri substituídos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece processos para a purificação de um composto da fórmula I:



em que:

R, é alquenil de 2-7 átomos de carbono; em que a parte alquenil é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes que podem ser iguais ou diferentes e são selecionados de hidroxil, -CN, halogênio, trifluoroalquil, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ e N(R₅)COR₆;

R₂ e R_{2a} são, cada um, independentemente, hidrogênio, hidroxil, halogênio, alquil de 1-6 átomos de carbono, alcóxi de 1-4 átomos de

carbono, alquênil de 2-7 átomos de carbono, alquênil de 2-7 átomos de carbono, trifluoroalquil de 1-6 átomos de carbono, ou trifluoroalcóxi de 1-6 átomos de carbono; em que as partes alquil, alquênil, ou alquênil são
 5 iguais ou diferentes e são selecionados de hidroxil, -CN, halogênio, trifluoroalquil, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ e N(R₅)COR₆;

R₃, e R_{3a} são, cada um, independentemente, hidrogênio, alquil de 1-6 átomos de carbono, alquênil de 2-7 átomos de carbono, alquênil de 2-7
 10 átomos de carbono, halogênio, alcóxi de 1-4 átomos de carbono, trifluoroalquil de 1-6 átomos de carbono, ou trifluoroalcóxi de 1-6 átomos de carbono; em que as partes alquil, alquênil, ou alquênil são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes que podem ser iguais ou diferentes e são selecionadas de hidroxil, -CN, halogênio, trifluoroalquil, trifluoroalcóxi,
 15 -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ e N(R₅)COR₆;

R₅, R₆ são, cada um, independentemente, hidrogênio, alquil de 1-6 átomos de carbono, aril de 6-10 átomos de carbono;

X é O, S, ou NR₇; e

R₇ é hidrogênio, alquil de 1-6 átomos de carbono, aril de 6-10
 20 átomos de carbono, -COR₅, -CO₂R₅ ou -SO₂R₅;
 de uma mistura compreendendo o dito composto e pelo menos uma impureza, compreendendo as etapas de:

a) recristalizar o dito composto de uma solução compreendendo acetona e acetonitrila para fornecer um produto purificado
 25 bruto;

b) dissolver o dito produto purificado bruto em uma solução compreendendo acetato de etila;

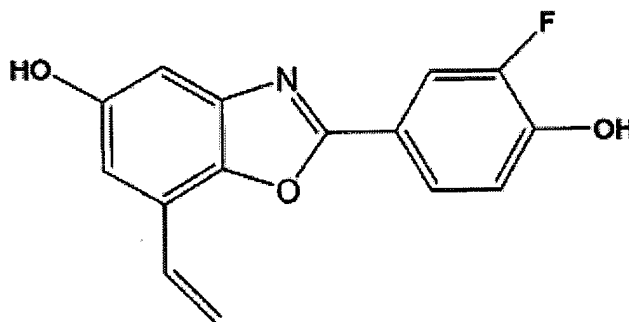
c) tratar a dita solução compreendendo acetato de etila com um agente de clarificação para formar uma solução clarificada;

d) opcionalmente concentrar a dita solução clarificada para formar uma solução ou pasta clarificada concentrada;

e) adicionar um solvente não-polar à dita solução clarificada ou a dita solução ou pasta clarificada concentrada para formar uma solução ou pasta solvente misturada; e

f) coletar o composto purificado da solução ou pasta solvente misturada.

Em algumas formas de realização dos métodos da presente invenção, X é O. Em outras formas de realização, X é O e R₁ é alquenil de 2-3 átomos de carbono, que é opcionalmente substituído com hidroxil, -CN, halogênio, trifluoroalquil, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ ou N(R₅)COR₆. Em ainda outras formas de realização, o composto tem a fórmula:



Em algumas formas de realização, R₁ é adequadamente um alquenil substituído de 2-3 átomos de carbono. Em algumas formas de realização, R₁ é vinil. Em algumas formas de realização, R₂, R_{2a}, R₃, R_{3a} são cada um, independentemente, adequadamente hidrogênio. Em certas formas de realização R₂, R_{2a}, R₃ e R_{3a} são todos hidrogênio.

Os processos descritos aqui são úteis para a purificação de compostos da fórmula I, e especialmente para a purificação de 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol. Geralmente, os processos vão ser aplicados a uma preparação bruta do composto, por exemplo, uma preparação sintética bruta, que contém uma ou mais impurezas.

De acordo com os presentes processos, o produto bruto é

primeiro recristalizado de uma solução contendo acetona e acetonitrila como os dois componentes de solvente principais da solução. Em algumas formas de realização, a solução é composta de acetona e acetonitrila.

Em uma forma de realização não limitante, o composto bruto é dissolvido em acetona para formar uma solução; e acetonitrila é adicionada à solução para formar uma segunda solução a partir da qual o composto deve ser recristalizado. A dissolução do composto bruto na solução de acetona é benéficamente realizada em uma temperatura elevada, geralmente maior que cerca de 25°C, preferivelmente maior que cerca de 50°C, por exemplo, de cerca de 50 a cerca de 60°C. Embora qualquer quantidade conveniente de acetona possa ser empregada para dissolver o composto, geralmente, cerca de 0,75 a cerca de 0,9 litro de acetona, preferivelmente cerca de 0,82 litros de acetona, é empregado para cada 100 gramas de composto bruto seco. Assim, cerca de 1,6 a cerca de 2,0 litros de acetona, preferivelmente, cerca de 1,8 litros de acetona, seriam empregados para cada 219 gramas de composto bruto seco.

Após o composto ser dissolvido, na solução de acetona, uma solução incluindo acetonitrila como seu componente principal é adicionado. Em algumas formas de realização preferidas, acetonitrila pura é adicionada. Qualquer quantidade conveniente de acetonitrila pode ser adicionada à solução que é efetiva para fornecer um rendimento aceitável. Em algumas formas de realização preferidas, o volume de acetonitrila adicionado é de cerca de 30 a cerca de 70%, ou de cerca de 40 a cerca de 65%, ou de cerca de 48 a cerca de 55%, ou o volume da solução do composto dissolvido em acetona. Mais preferivelmente, o volume de acetonitrila adicionado é quase igual ao volume da solução de acetona.

Preferivelmente, a adição da solução de acetonitrila é realizada enquanto se mantendo a temperatura elevada. A adição pode ser realizada sobre qualquer tempo conveniente, por exemplo, em cerca de 30 minutos.

Em algumas formas de realização, a solução resultante contendo acetona, acetonitrila e o composto dissolvido é então concentrada, preferivelmente até cerca de metade de seu volume, e também preferivelmente enquanto mantendo a temperatura elevada. Qualquer meio
5 conveniente pode ser usado para concentrar a solução, por exemplo, destilação em pressão atmosférica.

A solução concentrada resultante é então resfriada para cristalizar o produto. Por exemplo, a solução pode ser resfriada até cerca de -10°C a cerca de 10°C, preferivelmente de cerca de -3°C a cerca de 3°C. É
10 geralmente vantajoso se manter a solução na temperatura de resfriamento por um período de tempo após o resfriamento estar completo, para fornecer rendimento máximo de produto. Geralmente, mantendo-se a solução de -10°C a cerca de 10°C, preferivelmente de -3°C a cerca de 3°C, por cerca de uma hora ou mais, por exemplo, cerca de 90 minutos, é suficiente.

Em algumas formas de realização, pode ser vantajoso se resfriar a solução em mais que um estágio. Por exemplo, em algumas formas de realização, a solução concentrada é primeiro resfriada até uma temperatura intermediária, por exemplo, de cerca de 45°C a cerca de 50°C, e é então
15 mantida nesta temperatura por um período de tempo, antes de resfriar até a temperatura menor como descrito acima. Geralmente, mantendo-se a solução na temperatura intermediária por cerca de dez minutos ou mais, cerca de vinte minutos ou mais, cerca de trinta minutos ou mais, ou cerca de 45 minutos ou
20 mais, é suficiente. Preferivelmente, a solução é mantida em uma temperatura intermediária de cerca de 50 a cerca de 60°C, mais preferivelmente de cerca de 45 a cerca de 50°C, por cerca de trinta minutos.
25

Após o resfriamento estar completo, o produto purificado bruto pode ser coletado por qualquer meio conveniente, por exemplo, por filtração da solução. O produto purificado bruto pode então ser lavado (por exemplo, com um ou mais tratamentos com acetonitrila pré-resfriada), e então seco por

procedimentos padrão, por exemplo a 55°C a cerca de 60°C, sob vácuo.

O produto purificado bruto obtido da recristalização é então dissolvido em um solvente adequado, e a solução resultante é clarificada por tratamento com um agente de clarificação, i.e., um agente de clarificação é adicionado à solução, e então fisicamente removido, por exemplo, por filtração. Qualquer dos muitos agentes que são conhecidos por serem úteis para absorver impurezas em regimes de purificação sintética pode ser empregado. Em uma forma de realização preferida, o agente de clarificação é carvão vegetal.

10 Geralmente, o produto purificado bruto é dissolvido em acetato de etila para formar uma solução de acetato de etila. Geralmente, o produto purificado bruto é dissolvido em cerca de 18 a cerca de 28 volumes de acetato de etila, preferivelmente cerca de 23 volumes de acetato de etila, preferivelmente em temperatura elevada, por exemplo, de cerca de 70 a cerca de 90°C, preferivelmente de cerca de 75 a cerca de 80°C.

Em algumas formas de realização, a solução de acetato de etila é resfriada de volta para uma temperatura inferior, por exemplo, até cerca de 25°C a cerca de 45°C antes de o agente de clarificação ser adicionado.

20 Geralmente, o agente de clarificação, preferivelmente carvão vegetal, é adicionado à solução de acetato de etila em uma quantidade de cerca de 4 a cerca de 5 gramas por litro de solução de acetato de etila, preferivelmente cerca de 4,4 gramas por litro de solução de acetato de etila. A mistura é agitada por cerca de 0,5 hora, e a mistura é então filtrada para produzir uma solução clarificada.

25 Em algumas formas de realização, a solução clarificada é então concentrada, preferivelmente até cerca de 5 volumes a cerca de 10 volumes em relação ao volume do produto purificado bruto. A solução clarificada pode ser concentrada por uma variedade de procedimentos padrão. Preferivelmente, a concentração é realizada em pressão atmosférica, por exemplo, por

destilação. Durante a concentração, o composto pode começar a precipitar da solução, formando uma pasta.

Um solvente não-polar é então adicionado à solução ou pasta concentrada para formar uma solução ou pasta solvente misturada.

5 Preferivelmente, o solvente não-polar é adicionado em uma quantidade que é de cerca de 4 a cerca de 8 volumes em relação ao volume do produto purificado bruto. Preferivelmente, o solvente não-polar é adicionado enquanto se mantém a solução ou pasta em temperatura elevada, por exemplo, de cerca de 75 a cerca de 85°C. Uma variedade de solventes não-polares pode ser
10 empregada, incluindo solventes de hidrocarboneto de ponto de ebulição adequado, por exemplo, heptano e éteres. Um solvente preferido é heptano.

O produto purificado é então coletado da solução ou pasta solvente misturada por resfriamento e separação física do produto sólido para formar a solução. Geralmente, a solução ou pasta solvente misturada é então
15 resfriada até cristalização completa do produto. Por exemplo, a solução pode ser resfriada até cerca de 0°C a cerca de 5°C. É geralmente vantajoso se manter a solução na temperatura fria por um período de tempo após o resfriamento estar completo, para produzir rendimento de produto máximo. Geralmente, a manutenção da solução em de 0°C a cerca de 5°C, por cerca de
20 uma hora ou mais, por exemplo, até cerca de 90 minutos, é suficiente.

Em algumas formas de realização, pode também ser vantajoso se resfriar a solução em mais que um estágio. Por exemplo, em algumas formas de realização, a solução ou pasta solvente misturada é primeiro resfriada até uma temperatura intermediária, por exemplo, de cerca de 45°C a
25 cerca de 50°C, e é então mantida nesta temperatura por um período de tempo, antes do resfriamento até a temperatura inferior como descrita acima. Geralmente, a manutenção da solução na temperatura intermediária por cerca de dez minutos ou mais, cerca de vinte minutos ou mais, cerca de trinta minutos ou mais, ou cerca de 45 minutos ou mais é suficiente.

Preferivelmente, a solução é mantida em uma temperatura intermediária de cerca de 50°C a cerca de 60°C, mais preferivelmente, de cerca de 45°C a cerca de 50°C, por cerca de trinta minutos.

5 Após o resfriamento estar completo, o produto purificado bruto pode ser coletado por qualquer meio conveniente, por exemplo, por filtração da solução. O produto purificado bruto pode então ser seco por procedimentos padrão, por exemplo a 55°C a cerca de 60°C, sob vácuo, para produzir o composto purificado.

10 Os processos da presente invenção fornecem produtos de alta pureza, por exemplo, pureza de cerca de 99,0% ou mais, de cerca de 99,2% ou mais, de cerca de 99,4% ou mais.

Os processos da presente invenção tipicamente fornecem recuperações do composto (em relação ao material inicial de produto bruto) de 80% ou mais, 83% ou mais, 86% ou mais, ou 89% ou mais.

15 A presente invenção também fornece produtos do processo descrito aqui, tendo pureza de cerca de 99,0% ou mais, de cerca de 99,2% ou mais, ou de cerca de 99,4% ou mais.

20 Como usado aqui, o termo "alquil" ou "alquilenos" é entendido para se referir a um grupo hidrocarboneto saturado que tem cadeia reta ou ramificada. Os grupos alquila exemplares incluem metil (Me), etil (Et), propil (e.g., n-propil e isopropil), butil (e.g., n-butil, isobutil, s-butil, t-butil), pentil (e.g., n-pentil, isopentil, neopentil) e semelhantes. Um grupo alquil pode conter 1 a cerca de 20, de 2 a cerca de 20, de 1 a cerca de 10, de 1 a cerca de 8, de 1 a cerca de 6, de 1 a cerca de 4, ou de 1 a cerca de 3 átomos de carbono.

25 Como usado aqui, "alquenil" se refere a um grupo alquil tendo uma ou mais ligações duplas carbono-carbono. Exemplos de grupos alquenil incluem etenil, propenil, butenil, pentenil, hexenil, butadienil, pentadienil, hexadienil, e semelhantes.

Como usado aqui, "alquinil" se refere a um grupo alquil tendo

uma ou mais ligações triplas carbono-carbono. Exemplos de grupos alquinil incluem etinil, propinil, butinil, pentinil, e semelhantes.

Como usado aqui, "halo" ou "halogênio" se refere a flúor, cloro, bromo, e iodo.

5 Como usado aqui, "alcoxi" se refere a um grupo -O-alkil. Exemplos de grupos alcóxi incluem metóxi, etóxi, propóxi (e.g., n-propóxi e isopropóxi), t-butóxi, e semelhantes.

Como usado aqui, "aril" se refere a um grupo aromático mono ou bicíclico com de 6 a 10 membros incluindo fenil e naftil.

10 Como usado aqui, "trifluoroalkil" se refere a um grupo alkil substituído com três átomos de flúor. Um grupo trifluoroalkil pode conter de 1 a cerca de 20, de 2 a cerca de 20, de 1 a cerca de 10, de 1 a cerca de 8, de 1 a cerca de 6, de 1 a cerca de 4, ou de 1 a cerca de 3 átomos de carbono. Um exemplo de trifluoroalkil é trifluorometil.

15 Como usado aqui, "trifluoroalcoxi" se refere a um grupo alcóxi substituído com três átomos de flúor. Um grupo trifluoroalcóxi pode conter de 1 a cerca de 20, de 2 a cerca de 20, de 1 a cerca de 10, de 1 a cerca de 8, de 1 a cerca de 6, de 1 a cerca de 4, ou de 1 a cerca de 3 átomos de carbono. Um exemplo de trifluoroalcóxi é trifluorometóxi.

20 Em vários locais no presente relatório, substituintes dos compostos da presente invenção são descritos em grupos ou em faixas. É especificamente pretendido que a presente invenção incluam cada subcombinação individual dos membros de tais grupos e faixas. Por exemplo, o termo "C₁-C₆ alkil" é especificamente pretendido para descrever
25 individualmente metil, etil, C₃ alkil, C₄ alkil, C₅ alkil e C₆ alkil.

Os compostos da presente invenção podem conter um átomo assimétrico, e alguns dos compostos podem conter um ou mais átomos ou centro assimétricos, que podem, assim, fazer surgir isômeros ópticos (enantiômeros) e diastereômeros. A presente invenção inclui tais isômeros

ópticos (enantiômeros) e diastereômeros (isômeros geométricos); bem como estereoisômeros R e S enantiomericamente puros, racêmicos e resolvidos; bem como outras misturas dos estereoisômeros R e S e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Os isômeros ópticos podem ser obtidos em
5 forma pura por procedimentos padrão conhecidos por aqueles versados na técnica, e incluem, mas não estão limitados a, formação de sal diastereomérico, resolução cinética, e síntese assimétrica. É também entendido que a presente invenção engloba todos os regioisômeros, e misturas destes, que podem ser obtidos na forma pura por procedimentos de separação
10 padrão conhecidos por alguém versado na técnica, e incluem, mas não estão limitados a, cromatografia em coluna, cromatografia de camada fina, e cromatografia líquida de alta performance.

Os processos descritos aqui podem ser realizados em ar ou sob uma atmosfera inerte. Tipicamente, os processos são realizados em ar.

15 É apreciado que certos aspectos da presente invenção, que são descritos no contexto de formas de realização separadas, podem também ser fornecidos em combinação em uma forma de realização única. Inversamente, vários aspectos da presente invenção que são, por brevidade, descritos no contexto de uma forma de realização única, também podem ser fornecidos
20 separadamente ou em qualquer subcombinação adequada.

Os processos da presente invenção são adequados para a purificação de compostos da Fórmula I em qualquer escala conveniente, por exemplo, mais que cerca de 0,01 mg, 0,01 mg, 0,10 mg, 1 mg, 10 mg, 100 mg, 1 g, 10g, 100g, 1 kg, 10 kg ou mais. Os processos são particularmente
25 vantajosos para uma purificação em escala grande (e.g., maior que cerca de dez gramas).

A presente invenção vai ser descrita em mais detalhes por meio de exemplos específicos. Os seguintes exemplos são oferecidos para propósitos de ilustração, e não são pretendidos para limitar a presente

invenção de nenhuma maneira. Aqueles versados na técnica vão reconhecer uma variedade de parâmetros não críticos que podem ser alterados ou modificados para produzir essencialmente os mesmo resultados.

EXEMPLO

5 EXEMPLO 1

Preparação de 2-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinilbenzooxazol-5-ol

Um hidrogenador de 7,5 l foi carregado com 2-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-7-bromobenzooxazol-5-ol (300 g, 0.926 mol), tri-o-tolilfosfine (9,1 g, 3,3%), diacetato de paládio (2.1 g 1 %), acetonitrila (4.5 L), e
10 trietilamina (375g, 4 eq). O hidrogenador foi jateado com nitrogênio e com etileno; e então a pressão foi ajustada para 344,7 kPa. A mistura de reação foi aquecida até 75°C e mantida por 16 horas, em cujo tempo uma amostragem de HPLC indicou 0,2% de material inicial restando. A mistura foi resfriada até 35-40°C e filtrada através de um cartucho de 0,2 µm e lavada com 1,2-
15 dietoxietano (1,2 l). O filtrado foi concentrado sob vácuo até 1,2 l, e água (1,5 l) e 1,2-dietoxietano (1,2 l) foram adicionados. O pH foi ajustado para 11-12 pela adição de 1,4 l de NaOH 2N a 15-20°C. As fases foram separadas, e a fase orgânica foi extraída com água (300 ml) e NaOH 2N (20 ml). A fase aquosa combinada foi lavada com 1,2-dietoxietano (2 x 900 ml). O pH foi
20 ajustado para 2,5-3,5 pela adição de 500 ml de HCl 4N a 15-20°C. Após manutenção por 4 horas, o sólido foi filtrado e lavado com água (3 x 200 ml).

A torta úmida foi suspensa em acetona (1822 ml) e aquecida até 54-60°C, então mantida para solução completa. Enquanto se mantém a 54-60°C, a acetonitrila foi adicionada (1822 ml) durante 0,5 h. A solução foi
25 concentrada por destilação em pressão atmosférica até um volume de 1,8-2,0 l, então o concentrado foi resfriado até 45-50°C e mantido por 0,5 h; então resfriado até -3 a 3°C e mantido por 1 hora. O sólido foi filtrado e lavado com acetonitrila pré-resfriada (2 x 200 ml); então seco em um forno a vácuo a 55-65°C e 0,6 a 1,3 kPa por 24 h para dar 180 g (71,5% de rendimento) de

produto.

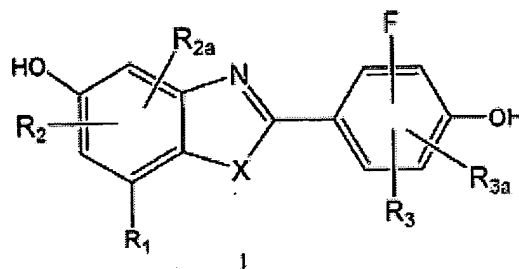
O produto acima foi dissolvido em acetato de etila (23 volumes) a 75-80°C. A solução resultante foi resfriada de volta a 25-45°C e tratada com carvão vegetal. O filtrado foi então concentrado em pressão atmosférica até 7 volumes, e à pasta foi adicionado heptano (8 volumes), enquanto se mantém a 75-80°C. A solução foi então resfriada até 45-50°C, mantida por 0,5 hora, então resfriada até 0-5°C, e mantida por 1 hora. O sólido foi filtrado, seco a 55-65°C, 0,6 a 1,3 kPa, para produzir uma recuperação de 87% e uma pureza de 99,4%.

10 Como aqueles versados na técnica vão apreciar, várias mudanças e modificações podem ser feitas nas formas de realização preferidas da presente invenção sem se afastar do espírito da presente invenção.

15 Pretende-se que tais variações fiquem dentro do escopo da presente invenção. Pretende-se que cada uma das patentes, pedidos de patente, e publicações, incluindo livros, mencionados aqui sejam incorporados como referência por completo.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a purificação de um composto da fórmula I:



em que:

R_1 é alquenil de 2-7 átomos de carbono; em que a parte alquenil é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes que podem ser iguais ou diferentes, e são selecionados de hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquil, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ e N(R₅)COR₆;

R_2 e R_{2a} são, cada um, independentemente, hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquil de 1-6 átomos de carbono, alcóxi de 1-4 átomos de carbono, alquenil de 2-7 átomos de carbono, alquinil de 2-7 átomos de carbono, trifluoroalquil de 1-6 átomos de carbono, ou trifluoroalcóxi de 1-6 átomos de carbono; em que as partes alquil, alquenil ou alquinil são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes que podem ser iguais ou diferentes e são selecionados de hidroxil, -CN, halogênio, trifluoroalquil, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ e N(R₅)COR₆;

R_3 , e R_{3a} são, cada um, independentemente, hidrogênio, alquil de 1-6 átomos de carbono, alquenil de 2-7 átomos de carbono, alquinil de 2-7 átomos de carbono, halogênio, alcóxi de 1-4 átomos de carbono, trifluoroalquil de 1-6 átomos de carbono, ou trifluoroalcóxi de 1-6 átomos de carbono; em que as partes alquil, alquenil, ou alquinil são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes que podem ser iguais ou diferentes e são selecionados de hidroxil, -CN, halogênio, trifluoroalquil, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ e N(R₅)COR₆;

R_5 , R_6 são, cada um, independentemente, hidrogênio, alquil de 1-6 átomos de carbono, aril de 6-10 átomos de carbono;

X é O, S, ou NR_7 ; e

R_7 é hidrogênio, alquil de 1-6 átomos de carbono, aril de 6-10 átomos de carbono, $-COR_5$, $-CO_2R_5$ ou $-SO_2R_5$;

a partir de uma mistura compreendendo o composto e pelo menos uma impureza, caracterizado pelo fato de que inclui as etapas de:

a) recrystalizar o dito composto de uma solução compreendendo acetona e acetonitrila para fornecer um produto purificado bruto;

b) dissolver o dito produto purificado bruto em uma solução compreendendo acetato de etila;

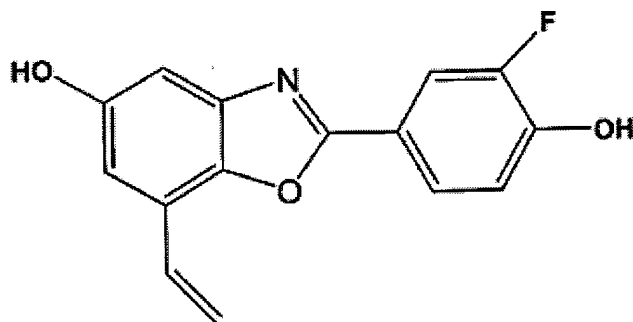
c) tratar a dita solução compreendendo acetato de etila com um agente de clarificação para formar uma solução clarificada;

d) opcionalmente concentrar a dita solução clarificada para formar uma solução ou pasta clarificada concentrada;

e) adicionar um solvente não-polar à dita solução clarificada ou a dita solução ou pasta clarificada concentrada para formar uma solução ou pasta solvente misturada; e

f) coletar o composto purificado da solução ou pasta solvente misturada.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o dito composto tem a Fórmula I:



3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2,

caracterizado pelo fato de que a etapa (a) compreende:

(i) dissolver o dito composto da dita mistura em acetona para formar uma solução;

(ii) adicionar acetonitrila à solução da etapa (i) para formar uma segunda solução; e

(iii) resfriar a segunda solução.

4. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a dita dissolução da dita etapa (i) é realizada em uma temperatura maior que cerca de 50°C.

5. Processo de acordo com a reivindicação 3 ou 4, caracterizado pelo fato de que, na etapa (ii):

o volume de acetonitrila adicionado à dita solução é de cerca de 40 a cerca de 65% do volume da dita solução; e

a acetonitrila é adicionada à dita solução, enquanto que a dita solução é mantida em uma temperatura maior que cerca de 50°C.

6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 5, caracterizado pelo fato de que a etapa (ii) também compreende a concentração da dita segunda solução até cerca de metade de seu volume.

7. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 6, caracterizado pelo fato de que a etapa (iii) também compreende:

resfriar a dita segunda solução até uma temperatura de cerca de 45°C até cerca de 50°C, e manter a dita segunda solução perto desta temperatura por um período de tempo; e

também resfriar a dita segunda solução até uma temperatura de cerca de -10°C a cerca de 10°C, e manter a dita segunda solução nesta temperatura por um outro período de tempo.

8. Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que também compreende:

filtrar a dita segunda solução para coletar um produto

purificado bruto; e

lavar e opcionalmente secar o dito produto purificado bruto.

9. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que:

5 a dita dissolução da dita etapa (i) é realizada em uma temperatura maior que cerca de 50°C;

na etapa (ii), o volume de acetonitrila adicionado à dita solução é de cerca de 40% a cerca de 65% do volume da dita solução;

10 na etapa (ii), a acetonitrila é adicionada à dita solução, enquanto que a dita solução é mantida em uma temperatura maior que cerca de 50°C;

a etapa (ii) também compreende a concentração da dita segunda solução até cerca da metade de seu volume;

15 a etapa (iii) também compreende resfriar a dita segunda solução até uma temperatura de cerca de 45 a cerca de 50°C e manter a dita segunda solução em cerca desta temperatura por até cerca de 45 minutos, e também resfriar a dita segunda solução até uma temperatura de cerca de -10 a cerca de 10°C, e manter a dita segunda solução em cerca desta temperatura por até cerca de 90 minutos;

20 e em que o dito processo também compreende filtrar a dita segunda solução para coletar um produto purificado bruto, e opcionalmente lavar e opcionalmente secar o dito produto purificado bruto.

10. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que:

25 na etapa (b), o dito produto purificado bruto é dissolvido em cerca de 18 a cerca de 28 volumes de acetato de etila em uma temperatura de cerca de 70 a cerca de 90°C para formar uma solução de acetato de etila.

11. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o dito tratamento da etapa (c)

compreende:

contatar a dita solução compreendendo acetato de etila com carvão vegetal em temperatura elevada para formar uma mistura, e filtrar a dita mistura para fornecer a dita solução clarificada; e

5 concentrar a dita solução clarificada até cerca de 5 volumes até cerca de 10 volumes em relação ao dito produto purificado bruto para formar uma solução ou pasta clarificada concentrada.

12. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que a dita adição do dito solvente não-polar da etapa (e) compreende adicionar de cerca de 4 a cerca de 8 volumes do dito solvente não-polar em uma temperatura de cerca de 65 a cerca de 90°C à dita uma solução ou pasta clarificada concentrada.

13. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que o dito solvente não-polar da etapa (e) compreende heptano.

14. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que a dita coleta da etapa (e) compreende resfriar a dita uma solução ou pasta solvente misturada até uma temperatura de cerca de 45 a cerca de 50°C;

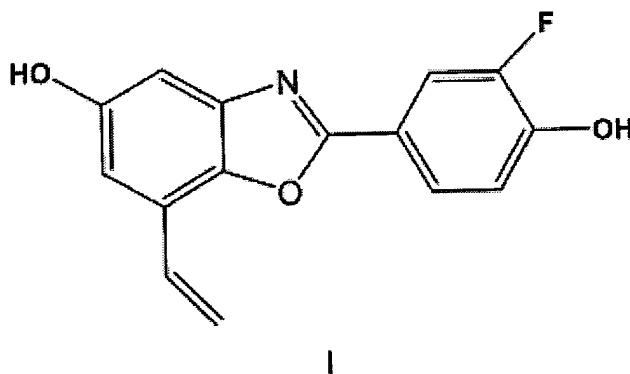
20 manter a dita temperatura por um período de tempo;

também resfriar a dita solução ou pasta solvente misturada até uma temperatura menor de cerca de -10 a cerca de 10°C para formar uma pasta solvente misturada resfriada; e

manter a dita temperatura inferior por um período de tempo.

25 15. Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que também compreende filtrar a dita pasta solvente misturada resfriada para coletar o dito composto purificado; e opcionalmente lavar e opcionalmente secar o dito composto purificado.

16. Processo para a purificação de um composto da Fórmula I:



de uma mistura que compreende o dito composto e pelo menos uma impureza, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

- a) dissolver o dito composto da dita mistura em acetona em temperatura elevada para formar uma primeira solução;
- 5 b) adicionar à dita primeira solução uma quantidade de acetonitrila que é de cerca de 40% a cerca de 65% do volume da dita primeira solução, enquanto se mantém a dita temperatura elevada, para formar a dita segunda solução;
- c) concentrar a dita segunda solução para formar uma segunda
- 10 solução concentrada;
- d) resfriar a dita segunda solução concentrada para formar um precipitado de produto purificado bruto;
- e) coletar o produto purificado bruto;
- f) opcionalmente lavar e opcionalmente secar o dito produto
- 15 purificado bruto;
- g) dissolver o dito produto purificado bruto em acetato de etila em temperatura elevada para formar uma terceira solução;
- h) contatar a dita terceira solução com carvão vegetal para formar uma mistura;
- 20 i) filtrar a dita mistura para fornecer uma solução clarificada;
- j) concentrar a dita solução clarificada para formar uma solução ou pasta clarificada concentrada;
- k) adicionar heptano à dita solução ou pasta clarificada

concentrada em temperatura elevada;

l) resfriar a solução ou pasta clarificada concentrada para formar uma solução ou pasta solvente misturada; e

m) coletar o composto purificado a partir da outra solução ou pasta resfriada.

17. Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que:

a temperatura elevada na etapa (a) é maior que cerca de 50°C;

na etapa (c), a segunda solução é concentrada até cerca de metade de seu volume; e

na etapa (d), a segunda solução concentrada é resfriada até uma temperatura de cerca de 45 a cerca de 50°C, e a dita segunda solução é mantida em cerca desta temperatura por um período de tempo; e a segunda solução concentrada é também resfriada até uma temperatura de cerca de -10 a cerca de 10°C, e a dita segunda solução é mantida em cerca desta temperatura por um outro período de tempo;

18. Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que:

na etapa (g), o dito produto bruto é dissolvido em cerca de 18 a cerca de 28 volumes de acetato de etila em temperatura elevada;

na etapa (h), a dita terceira solução é contatada com o dito carvão vegetal em uma temperatura de até cerca de 50°C para formar a dita mistura;

na etapa (j), a dita solução clarificada é concentrada até cerca de 5 a cerca de 7 volumes em relação ao dito produto purificado bruto em pressão atmosférica, para formar a dita solução ou pasta clarificada concentrada;

na etapa (k), de cerca de 4 a cerca de 8 volumes de heptano são adicionados à dita solução ou pasta clarificada concentrada, em uma temperatura de até cerca de 90°C; e

na etapa (l), o dito resfriamento da dita solução ou pasta

clarificada concentrada compreende:

i) resfriar a dita solução ou pasta solvente misturada até uma temperatura de cerca de 45 a cerca de 50°C e manter a dita temperatura por até cerca de 45 minutos após o resfriamento estar completo; e

5 ii) também resfriar a dita solução ou pasta solvente misturada até uma temperatura de cerca de -10 a cerca de 10°C e manter a dita temperatura por até cerca de 90 minutos após o dito resfriamento estar completo.

10 19. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que a pureza do dito composto purificado é cerca de 99,0% ou mais.

20. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que a pureza do dito composto purificado é cerca de 99,2% ou mais.

15 21. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que a pureza do dito composto purificado é cerca de 99,4% ou mais.

20 22. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizado pelo fato de que a recuperação do dito composto da dita mistura é de cerca de 80% ou mais.

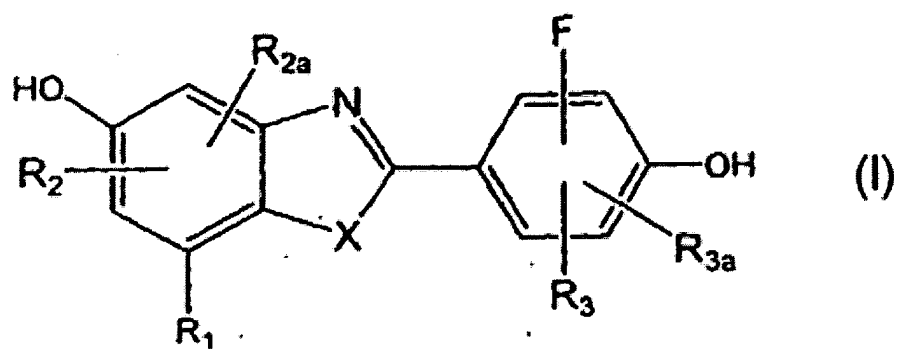
23. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizado pelo fato de que a recuperação do dito composto da dita mistura é de cerca de 83% ou mais.

25 24. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizado pelo fato de que a recuperação do dito composto da dita mistura é de cerca de 86% ou mais.

25. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizado pelo fato de que a recuperação do dito composto da dita mistura é de cerca de 89% ou mais.

26. Produto do processo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 25, caracterizado pelo fato de que o dito produto tem uma pureza de cerca de 99,4% ou mais.

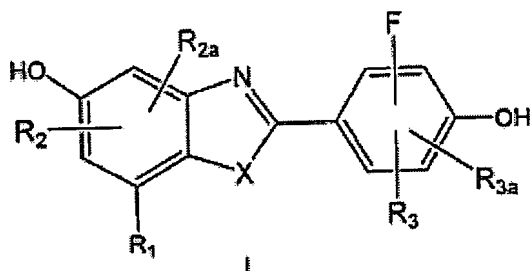
5 27. Produto, caracterizado pelo fato de ser obtenível pelo processo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 25, que tem uma pureza de cerca de 99,4% ou mais.



RESUMO

"PROCESSO PARA A PURIFICAÇÃO DE UM COMPOSTO, E, PRODUTO"

A invenção refere-se a processos para a purificação de compostos de benzoxazol substituídos da fórmula (I),



e, em particular, 2-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-7-vinilbenzoxazol-5-ol. Os processos incluem a recristalização do composto a partir de uma solução compreendendo acetona e acetonitrila; o tratamento do produto purificado bruto com um agente de clarificação em uma solução compreendendo acetato de etila, e a precipitação ou trituração do composto de um sistema de solvente misturado.