



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 350 853**

51 Int. Cl.:
C07D 295/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06779787 .8**

96 Fecha de presentación : **12.06.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1899310**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.03.2008**

54 Título: **Procedimiento de hidrogenación estereoselectiva para preparar cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno clorhidrato.**

30 Prioridad: **22.06.2005 US 692882 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.01.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.01.2011

73 Titular/es: **PFIZER PRODUCTS Inc.**
Eastern Point Road
Groton, Connecticut 06340, US

72 Inventor/es: **Taber, Geraldine P. y**
Lehner, Richard Shelton

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 350 853 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

Antecedentes de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar cis-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno clorhidrato que es un intermedio en la síntesis de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etioxi)-fenil]-5,6,7,8 tetrahidronaftalen-2-ol.

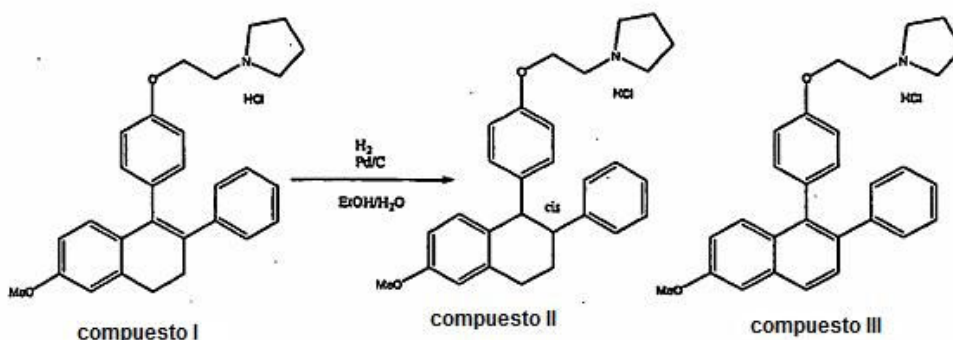
Una preparación de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etioxi)-fenil]-5,6,7,8 tetrahidronaftalen-2-ol y sales del mismo, también conocido como lasofoxifeno, se describe en la patente de EE.UU. 5.552.412. Lasofoxifeno es el ingrediente activo de Oporia®, que actualmente esta sometido a revisión reguladora. Este compuesto es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos y es útil en el tratamiento y prevención de trastornos fisiológicos asociados con la menopausia, tal como osteoporosis, atrofia vaginal, disfunción sexual femenina, enfermedad cardiovascular y cáncer de mama. La patente de EE.UU. 5.552.412 también describe la síntesis de cis-1-[2-[4-(6-metoxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi]etil]pirrolidina mediante hidrogenación de nafoxidina. La preparación de (-)cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol, D-tartrato, se describe en la patente de EE.UU. 5.948.809 .

La hidrogenación de nafoxidina usando Pd(OH)₂/C se describe en términos generales en J. Med. Chem., 1998, 41, 2928-2931.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno clorhidrato mediante la hidrogenación estereoselectiva de nafoxidina clorhidrato. Este procedimiento de hidrogenación maximiza la conversión de nafoxidina clorhidrato en cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-fenil]-2 metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno clorhidrato al tiempo que minimiza la cantidad de la impureza aromatizada 1-[2-[4-(6-metoxi-2-fenil-naftalen-1-il)-fenoxi]-etil]-pirrolidina clorhidrato producida. La representación de la conversión de nafoxidina clorhidrato (compuesto I) en cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-metoxi-5,6,7,8 tetrahidronaftaleno clorhidrato (compuesto II) y la impureza aromatizada (compuesto III) se muestra en el Esquema de Reacción 1 siguiente.

Esquema de reacción 1

Descripción detallada de la invención

15 La presente invención proporciona un procedimiento de hidrogenación para preparar cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletotoxi)-fenil]-2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno clorhidrato (en lo sucesivo en el presente documento compuesto II) que maximiza la conversión de nafoxidina clorhidrato (en lo sucesivo en el presente documento compuesto I) al producto deseado al tiempo que minimiza la cantidad de la impureza aromatizada 1-{2-[4-(6-metoxi-2-fenil-naftalen-1-il)-fenoxi]-etil}-pirrolidina (en lo sucesivo en el presente documento compuesto III). El compuesto I es 1-{2-[4-(6-metoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1 il)fenoxi]etil}pirrolidina clorhidrato y es un compuesto conocido en la técnica y se puede preparar mediante procedimientos conocidos, incluidos procedimientos descritos en la patente de EE.UU. nº 3.277.106.

20

Se exploraron numerosos parámetros de las condiciones de reacción para determinar qué condiciones de reacción favorecen la formación indeseada de compuesto III al preparar el compuesto II mediante la hidrogenación del compuesto I. El compuesto III es útil como patrón analítico para determinar la pureza del compuesto II. La Tabla I, más adelante, proporciona una lista de parámetros de reacción y condiciones de reacción específicas que se investigaron, así como el porcentaje de compuesto III y el porcentaje total de impurezas que se formaron usando dichas condiciones de reacción. Todos los parámetros y condiciones de la reacción no especificados permanecen sustancialmente como el las condiciones de la reacción de hidrogenación estándar, como se indica en el ejemplo 1, más adelante en el presente documento.

25

30

Los parámetros de reacción 1a-14b explorados para el presente procedimiento de hidrogenación se proporcionan en la Tabla I a continuación. Las primeras tres entradas en la Tabla I se llevaron a cabo sustancialmente de acuerdo con el procedimiento general tal como se describe en el Ejemplo 1, con la excepción de un cambio en uno o ambos de la descripción de parámetros y las condiciones de reacción tal como se especifica en las columnas 2 y 3 de la

35

5 tabla. Por ejemplo, el parámetro 1a se exploró llevando a cabo el procedimiento del ejemplo 1. Los parámetros 1a-14b se exploraron llevando a cabo el procedimiento sustancialmente de acuerdo con el procedimiento general como se describe en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usaron 9 ml de etanol 2B por gramo de compuesto en lugar del patrón 13,5 ml/g como en el Ejemplo 1. Las reacciones que exploran los parámetros 1a-14b se llevaron a cabo en una escala de 15 g ó 20 g sobre la base de la cantidad de material de partida del compuesto I. El porcentaje de compuesto III y el porcentaje total de impurezas se determinaron mediante HPLC de acuerdo con un protocolo de HPLC estándar.

10 El procedimiento analítico de HPLC estándar empleado en un cromatógrafo de líquidos adecuado equipado con una columna C18 de fase inversa de 25 cm x 4,6 mm Symmetry® (Waters Corporation, 34 Maple Street, Milford, Massachusetts 01757 EE.UU.), un detector de UV capaz de monitorizar a 230 nm y un inyector o automuestreador capaz de realizar inyecciones de 50 μ l. La elución por gradiente se empleó usando una mezcla de agua, ácido trifluoroacético e hidróxido amónico (con un pH ajustado a 3 con hidróxido amónico) como la fase móvil A y una mezcla de agua, acetonitrilo, ácido trifluoroacético e hidróxido amónico (a un pH ajustado a 3 con hidróxido amónico) como fase móvil B. El tiempo de retención y el tiempo de retención relativo, R_r , del compuesto III fue de aproximadamente 22 minutos y aproximadamente 0,96, respectivamente, cuando se comparó con el compuesto II, que tenía un tiempo de retención de 23 minutos y un R_r de aproximadamente 1,00.

20

Tabla I

<u>Parámetro</u>	<u>Descripción del parámetro</u>	<u>Condición</u>	<u>Rendimiento del producto (%)</u>	<u>Compuesto III (% p/p)</u>	<u>Impurezas totales (%p/p)</u>
Estándar	Estándar	Estándar	93,7	1,9	2,0
Estándar	Estándar	Estándar	95,2	2,4	2,4
Estándar	Estándar	Estándar	93,5	2,4	2,6
1a	Etanol 2B	9 ml/g	94,6	1,9	2,1
1b	Etanol 2B	16 mUg	92,2	2,3	2,4
2a	Agua	1,0 ml/g	95,1	2,1	2,2
2b	Agua	2,0 mUg	90,3	1,4	1,5
3a	Etanol 2B Agua	9 mUg 2,0 mUg	94,9	2,4	2,7
3b	Etanol 2B Agua	16 mUg 2,0 mUg	93,0	1,3	1,4

4a	Carga del catalizador	0,05 g/g	96,4	1,5	1,6
4b	Carga del catalizador	0,5 g/g	92,2	1,9	2,6
5a	Presión de hidrogenación	Ambiente	95,2	8,8	9,0
5b	Presión de hidrogenación	10 psi (68,95 kPa)	95,2	3,9	4,0
5c	Presión de hidrogenación	20 psi (137,9 kPa)	93,8	2,2	2,3
5d	Presión de hidrogenación	60 psi (413,7 kPa)	94,3	1,8	1,9
6a	Tiempo de hidrogenación	2 horas	91,5	2,8	1,9
6b	Tiempo de hidrogenación	6 horas	94,1	1,3	1,4
6c	Tiempo de hidrogenación	48 horas	93,2	0,6	1,4
6d	Tiempo de hidrogenación	48 horas	95,6	1,1	2,1
7a	Temperatura de hidrogenación	40°C	95,6	1,7	1,8
7b	Temperatura de hidrogenación	60°C	92,7	3,0	3,5
8a	Volumen de concentrado de etanol	1,0 mUg	93,0	2,9	3,0
8b	Volumen de concentrado de etanol	5,0 mUg	94,5	2,7	2,8
9a	Volumen de tolueno añadido	10,0 mUg	97,2	2,4	2,6
9b	Volumen de tolueno añadido	30 ml/g	92,5	2,6	2,8
10a	Volumen del	2 mUg	93,1	2,8	3,1

	concentrado de tolueno				
10b	Volumen del concentrado de tolueno	5 mUg	93,0	1,8	1,8
10c	Volumen del concentrado de tolueno	8 mUg	94,6	1,6	1,7
11	Tiempo de granulación	72 horas	96,5	3,4	3,6
12a	Temperatura de granulación	0°C a 5°C	95,9	2,8	3,0
12b	Temperatura de granulación	30°C	94,3	2,5	2,6
13	Tiempo de secado (sin vacío)	45 ^o -c	93,4	3,3	3,4
14a	Tiempo de secado a 60°C	5 horas	89,0	0,5	0,5
14b	Tiempo de secado a 60°C	48 horas	88,3	0,5	0,5

Al explorar los parámetros de la reacción 1a-14b se encontró que el porcentaje de compuesto II que se formaba se correlacionaba con los parámetros implicados en la temperatura de reacción y la presión de hidrogenación. Particularmente, la cantidad de compuesto III formado aumento al disminuir la presión de hidrogenación y con mayor temperatura de reacción, como se observa para los parámetros 5a-5d y 7a-7b en la Tabla I.

Investigaciones adicionales determinaron que el compuesto III se forma cuando la mezcla de reacción está a una presión de hidrogenación menor y temperaturas elevadas, como se muestra más adelante en la Tabla II.

Tabla II

Presión de reacción de hidrogenación a 45-55°C	0 atmósferas (0 kPa)	0,681 atmósferas (69,0 kPa)	1,36 atmósferas (137,8 kPa)	3,07 atmósferas (311,0 kPa)
Cantidad del compuesto III en la reacción	18-24%	8%	2-3%	<2%

Como se muestra en la Tabla II, cuando la mezcla de reacción se calienta de 45°C a 55°C a 0 atmósferas de presión de hidrógeno (0 kPa), el compuesto III está presente entre 18% a 24% del rendimiento de la reacción total. Cuando la reacción de hidrogenación se presuriza primero hasta 0,681 atmósferas (69,0 kPa) y, después, se calienta hasta 45°C-55°C, la cantidad de compuesto III disminuyó hasta aproximadamente el 8% del rendimiento total de la reacción. La tendencia de cantidades decrecientes del compuesto III con presión de hidrogenación creciente antes de calentar la mezcla de reacción continuó a medida que se aplicaron presiones mayores antes de calentar la mezcla de reacción. Cuando la reacción de hidrogenación se presuriza primero hasta 1,36 atmósferas (137,8 kPa) o 3,07 atmósferas (311,0 kPa) y, después, se calienta hasta 45°C-55°C, la cantidad de compuesto III disminuyó hasta aproximadamente el 2%-3% y a menos del 2%, respectivamente, del rendimiento total de la reacción.

En una reacción de hidrogenación típica que requiere tanto calor como presión, el vaso de reacción se carga con un catalizador adecuado, material de partida y sistema de disolvente, y el sistema se calienta antes de presurizarlo con hidrógeno. El calentamiento de la mezcla de reacción antes de presurizarla con hidrógeno es una práctica estándar porque permite equilibrar y monitorizar con más facilidad la presión de la reacción. El compuesto I no se puede convertir de forma rutinaria en el compuesto II con menos de 2,5% del compuesto III presente mediante la secuencia de hidrogenación estándar de calentar la mezcla de reacción para hidrogenación antes de presurizar con hidrógeno. En su lugar, para obtener el compuesto II con menos del 2,5% del compuesto III presente, la mezcla de reacción debe presurizarse con hidrógeno antes de aplicar calor y la presión tiene que ajustarse de forma continua a medida que el aumento de la temperatura eleva la presión del sistema cerrado. Esta secuencia de llevar a cabo la hidrogenación con eficacia minimiza la formación del compuesto III.

Para los fines de esta hidrogenación, se encontró que las presiones de hidrógeno óptimas para la minimización del compuesto III están en el intervalo de aproximadamente 1,36

atmósferas hasta aproximadamente 6,80 atmósferas (aproximadamente 20 psi (137,9 kPa) hasta aproximadamente 100 psi (689,4 kPa)), preferentemente en el intervalo de aproximadamente 3,07 atmósferas hasta aproximadamente 3,75 atmósferas (aproximadamente 45 psi (310,2 kPa) hasta aproximadamente 55 psi (379,2 kPa)). Después de presurizar la mezcla de reacción en hidrógeno, la mezcla de reacción de hidrogenación se calienta hasta una temperatura de 45°C a 55°C. El calentamiento de la mezcla de reacción de hidrogenación usando la secuencia descrita garantiza que la hidrogenación convierte aproximadamente el 98% del compuesto I en el compuesto II deseado.

Para los fines de esta hidrogenación se puede usar cualquier disolvente o sistema de disolventes adecuado. Aunque no se requiere, por motivos de solubilidad se prefiere usar un disolvente o sistema disolvente polar, prático. Los disolventes adecuados que se pueden usar solos o como parte de un sistema de disolventes para esta hidrogenación incluyen metanol, etanol, propanol, isopropanol, tetrahidrofurano y agua. Un sistema de disolventes concreto útil para esta hidrogenación es una mezcla de etanol y agua, más particularmente una mezcla 9:1 de etanol y agua. No se encontró que la concentración de la mezcla de reacción fuera crítica, pero, normalmente, esta hidrogenación se realiza a una concentración de 0,17M con respecto al material de partida compuesto I.

Para los fines de esta hidrogenación se puede usar cualquier catalizador de hidrogenación adecuado. Ejemplos de catalizadores de hidrogenación que se pueden usar incluyen paladio sobre carbono, hidróxido de paladio, paladio sobre alúmina, paladio sobre carbonato cálcico, catalizadores de níquel, rodio sobre carbono, platino sobre carbono, clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) y diclorotris(trifenilfosfina) rutenio (II). Un catalizador preferido para esta hidrogenación es paladio sobre carbono y, más particularmente, 5% de paladio sobre carbón activado.

El presente procedimiento de hidrogenación se puede llevar a cabo durante varias horas a varios días, no obstante, el rendimiento óptimo del compuesto II se consigue en aproximadamente de 4 a 8 horas. Cuando el análisis de la mezcla de reacción de hidrogenación mediante CLEM muestra que queda menos del 1% del compuesto I material de partida, se considera que la reacción se ha completado. A continuación, la mezcla de reacción se enfría, se airea para eliminar el hidrógeno y se purga con nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se filtra a través de un auxiliar de filtro tal como una tierra de diatomeas (Celite 545®, Mallinckrodt Baker, Inc., Phillipsburg, NJ 08865, EE.UU.) para eliminar el catalizador. El vaso de la reacción de hidrogenación y la torta del filtro se lavan con un disolvente adecuado, tal como etanol 2B, y el filtrado combinado se concentra al vacío a aproximadamente 30°C a 50°C. Después, el concentrado se somete a azeotropismo con tolueno y se concentra al vacío

a aproximadamente 30°C a 50°C, de nuevo hasta una concentración de aproximadamente 2,7 mUg sobre la base de la cantidad de compuesto I usada inicialmente. La suspensión espesa resultante se enfría hasta aproximadamente 20°C y se agita durante aproximadamente 2 horas. Después, el producto se recoge mediante filtración y se lava con tolueno, después se
5 seca al vacío a aproximadamente 40°C a 50°C hasta que se alcanza un peso constante. Normalmente, el compuesto II resultante está en un rendimiento medio de aproximadamente 97,5% con $2,2 \pm 0,3\%$ de impurezas totales.

La presente invención proporciona un procedimiento de hidrogenación específico para preparar cis-6 fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno
10 clorhidrato, en el que dicho cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-2-metoxi 5,6,7,8-tetrahidronaftaleno clorhidrato contiene menos del 2,5% de 1-{2-[4-(6-metoxi-2 fenil-naftalen-1-il)fenoxi]-etil}-pirrolidina clorhidrato, en el que el procedimiento comprende, en el siguiente orden, las etapas de:

(a) cargar un vaso de reacción de hidrogenación con un catalizador de hidrogenación
15 adecuado y una solución de 1-{2-[4-(6-metoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil}pirrolidina clorhidrato en un disolvente adecuado;

(b) presurizar el vaso de reacción de hidrogenación con hidrógeno hasta una presión de 137,9 a 689,4 kPa (de 20 a 100 psi) para proporcionar una mezcla de reacción de hidrogenación;

(c) calentar la mezcla de reacción de hidrogenación de la etapa (b) a una temperatura
20 de 45°C a 55°C hasta que queda un 1% o menos de 1-{2-[4-(6-metoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1 il)fenoxi]etil}pirrolidina clorhidrato para proporcionar cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1 il-etoxi)-fenil]-2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno clorhidrato:

(d) aislar el cis-6 fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-metoxi-5,6,7,8-
25 tetrahidronaftaleno clorhidrato resultante, en el que el cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno clorhidrato contiene menos del 2,5% de 1-{2-[4-(6-metoxi-2 fenil-naftalen-1-il)fenoxi]-etil}-pirrolidina clorhidrato.

En la presente invención, el intervalo de presiones en la etapa (b) del procedimiento de
30 hidrogenación es de 20 psi (137,9 kPa) a 100 psi (689,4 kPa), siendo la presión preferida en la etapa (b) de 20 psi (137,9 kPa) a 60 psi (413,6 kPa), y siendo un intervalo de presión más preferido en la etapa (b) de 45 psi (310,2 kPa) a 55 psi (379,2 kPa). El intervalo de temperaturas en la etapa (c) del procedimiento de hidrogenación es de 45°C a 55°C. Un procedimiento preferido de la presente invención es uno en el que la presión en la etapa (b) es
35 de 45 psi (310,2 kPa) a 55 psi (379,2 kPa) y la temperatura en la Etapa (c) es de 45°C a 55°C.

En otra forma de realización de la presente invención, el catalizador de hidrogenación en la etapa (a) del procedimiento es paladio sobre carbono y el disolvente en la etapa (a) es una mezcla de etanol y agua. Una forma de realización preferida de la invención es una en la que el catalizador de la hidrogenación es 5% de paladio sobre carbón activado. Otra forma de realización preferida de la invención es una en la que el disolvente en la etapa (a) es una mezcla de 9:1 de etanol y agua. Otra forma de realización preferida más de la invención es el procedimiento en el que el catalizador de la hidrogenación en la etapa (a) es 5% de paladio sobre carbón activado y el disolvente en la etapa (a) es una mezcla 9:1 de etanol y agua, la presión en la etapa (b) es 45 psi (310,2 kPa) a 55 psi (379,2 kPa) y la temperatura en la etapa (c) es de 45 °C a 55 °C.

Las abreviaturas usadas en la presente descripción se definen del siguiente modo:

g	gramo(s)
kg	kilogramo(s)
ml	mililitro(s)
l	litro(s)
CLEM	cromatografía de líquidos con espectroscopia de masas
°C	grados centígrados
Psi	libras por pulgada cuadrada
UV	ultravioleta

Ejemplos

El Ejemplo 1 proporciona un procedimiento general para la conversión del compuesto I al compuesto II que contiene menos del 2,5% del compuesto III. Los Ejemplos 2 y 3 proporcionan ejemplos adicionales de este procedimiento,

Ejemplo 1

Procedimiento general: Cargar nafoxidina clorhidrato (anhidro, peso sin disolvente, 1,0 equivalente molar) en el vaso de reacción de hidrogenación, seguido por etanol 2B (13,5 mUg de nafoxidina clorhidrato) y agua (1,5 ml/g de nafoxidina clorhidrato), Saturar la mezcla de reacción con nitrógeno y añadir un catalizador de la hidrogenación adecuado (0,2 g de catalizador/g de nafoxidina clorhidrato). Registrar el peso de la mezcla de reacción y presurizar la mezcla de reacción en una atmósfera de hidrógeno a una presión de aproximadamente 3,40 a aproximadamente 3,74 atmósferas (344,5 a 378,9 kPa). Calentar la mezcla de reacción hasta que la temperatura está en el intervalo de aproximadamente 48°C a aproximadamente 53°C. La presión aumenta a medida que la temperatura de la mezcla de reacción aumenta y la presión se ajusta según sea necesario para mantener la presión en el intervalo de aproximadamente 3,40 a aproximadamente 3,74 atmósferas (344,5 a 378,9 kPa). La reacción

se monitoriza tras un periodo de hidrogenación inicial de cuatro horas y se deja proceder la hidrogenación durante hasta setenta y dos horas, normalmente durante de cuatro a ocho horas, hasta que la reacción está completa y queda $\leq 1\%$ del material de partida nafoxidina clorhidrato. Se obtiene muestras de la mezcla de reacción enfriando la mezcla de reacción hasta de 20°C a 35°C, aireando cuidadosamente el hidrógeno y tomando la muestra de la mezcla de reacción. Después de finalizada la reacción, la mezcla de reacción se filtra a través de Celite 545® para eliminar el catalizador y el vaso de reacción y la torta de filtro se lavan con dos cargas de etanol 2B (2 x 2 mUg de nafoxideno clorhidrato material de partida). El filtrado combinado se concentra al vacío a 30°C a 50°C hasta que la concentración es de aproximadamente 2,6 mUg de nafoxidina clorhidrato material de partida. Cargar tolueno (volumen total: 20 mUg de nafoxidina clorhidrato material de partida dividido en 3 lotes) en el filtrado concentrado y concentrar al vacío cada vez hasta que la concentración sea de aproximadamente 2,7 mUg de nafoxidina clorhidrato material de partida. Enfriar la suspensión espesa resultante hasta 20°C a 25°C y agitar durante aproximadamente 2 horas a esta temperatura. Recoger el producto mediante filtración y lavar la torta de filtro con dos lotes de tolueno (volumen total: 4,75 mUg del material de partida nafoxidina clorhidrato). Secar el producto cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno clorhidrato a 40°C a 50°C hasta un peso constante.

Los tres primeros datos introducidos en la Tabla 1 se realizaron de acuerdo con el procedimiento anterior y tuvieron como resultado la preparación del compuesto II con un rendimiento de 93,7, 95,2 y 93,5 por ciento que contiene 1,9, 2,4 y 2,4 por ciento del compuesto III con impurezas totales del 2,0, 2,4 y 2,6 por ciento, respectivamente.

Ejemplo 2

A un vaso de reacción de hidrogenación en atmósfera de nitrógeno se cargaron 6,4 kg de 5% de catalizador de paladio sobre carbono. En un vaso distinto se combinaron 32 kg de nafoxidina clorhidrato, 336 l de etanol 2B y 33,6 l de agua de proceso y esta mezcla se agitó a 15°C-25°C durante al menos 30 minutos. La solución resultante se transfirió al vaso de reacción de hidrogenación. El vaso distinto se aclaró con 96 l de etanol 2B y 14,4 l de agua de proceso y este aclarado se transfirió al vaso de reacción de hidrogenación. El vaso de reacción de hidrogenación se presurizó después hasta 3,07 atmósferas (311,0 kPa) con gas hidrógeno y, después, se calentó hasta 48°C a 53°C. La presión en el vaso de hidrogenación se incrementó después hasta 3,4 a 3,7 atmósferas (344,5 a 374,9 kPa). Después de que cesara la captación de hidrógeno, la reacción de hidrogenación se dejó continuar durante cuatro horas adicionales, después se enfrió hasta 20°C-30°C y el catalizador se filtró a través de un filtro de platos horizontales pre-recubierto con Celite®. El filtro de platos se lavó dos veces con 64 l de

etanol 2B. El filtrado combinado se concentró al vacío hasta un volumen de 86 l. Se añadieron al filtrado 160 l de tolueno y esta mezcla se concentró después al vacío hasta un volumen de 86 l. Después se añadieron al filtrado 320 l de tolueno y la mezcla resultante se concentró de nuevo al vacío hasta un volumen de 86 l. De nuevo se añadieron al filtrado 160 l de tolueno y el filtrado se concentró de nuevo al vacío hasta un volumen de 86 l. La suspensión espesa resultante se enfrió hasta 20°C-25°C y se granuló durante un mínimo de dos horas con agitación de baja a media. Después se recogió el producto mediante filtración y la torta de filtro se lavó dos veces con tolueno (80 l y 72 l, respectivamente). La torta del filtro se secó parcialmente en nitrógeno a temperatura ambiente hasta aproximadamente el 80-90% de su peso original.

Ejemplo 3

Un vaso de reacción de hidrogenación se cargó con 3,0 h de 5% de catalizador de paladio sobre carbono. En un vaso distinto, 15,00 g de nafoxidina clorhidrato se combinaron con 157 ml de etanol 2B y 15,575 ml de agua de proceso y se agitó a 15°C -25°C durante un mínimo de 30 minutos y la solución resultante se transfirió al vaso de reacción de hidrogenación. El vaso distinto se aclaró con 45 ml de etanol 2B y 6,75 ml de agua de proceso y este aclarado se transfirió al vaso de reacción de hidrogenación. El vaso de reacción de hidrogenación se presurizó después hasta 3,07 atmósferas (311,0 kPa) con gas hidrógeno y, después, se calentó hasta 48°C a 53°C. La presión en el vaso de hidrogenación se incrementó después hasta 3,4 a 3,7 atmósferas (344,5 a 374,9 kPa). Después de que cesara la captación de hidrógeno, la reacción de hidrogenación se dejó continuar durante cuatro horas adicionales, después se enfrió hasta 20°C-30°C y el catalizador se filtró a través de un filtro de platos horizontales pre-recubierto con Celite®. El filtro de platos se lavó dos veces con 30 ml de etanol 2B. El filtrado combinado se concentró al vacío hasta un volumen de 40 ml. Se añadieron al filtrado 75 ml de tolueno y esta mezcla se concentró después al vacío hasta un volumen de 40 ml. Después se añadieron al filtrado 150 ml de tolueno y la mezcla resultante se concentró de nuevo al vacío hasta un volumen de 40 ml, momento en el cual el cis-6-fenil-5-[4-(2 pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno clorhidrato precipitó en la solución. De nuevo se añadieron al filtrado 75 ml de tolueno y el filtrado se concentró de nuevo al vacío hasta un volumen de 40 ml. La suspensión espesa resultante se enfrió hasta 20°C a 25°C y se granuló durante un mínimo de dos horas con agitación de baja a media. Después se recogió el producto mediante filtración y la torta de filtro se lavó dos veces con tolueno (38 ml y 34 ml, respectivamente). Después, la torta del filtro se secó a 45°C – 50°C durante 12 horas para obtener 8,00 g de cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno clorhidrato en forma de un sólido blanco.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2 metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno clorhidrato, comprendiendo dicho cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2 metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno clorhidrato contiene menos de 2,5% de 1-{2-[4-(6-metoxi-2-fenil-naftalen-1-il)-fenoxi]-etil}-pirrolidina clorhidrato, en el que el procedimiento, en el orden siguiente, las etapas de:
- 5
- (a) cargar un vaso de reacción de hidrogenación con un catalizador de hidrogenación adecuado y una solución de 1-{2-[4-(6-metoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil}pirrolidina clorhidrato en un disolvente adecuado;
- 10
- (b) presurizar el vaso de reacción de hidrogenación con hidrógeno hasta una presión de 137,9 a 689,4 kPa para proporcionar una mezcla de reacción de hidrogenación; (b)
- (c) calentar la mezcla de reacción de hidrogenación de la etapa (b) a una temperatura de 45°C a 55°C hasta que queda un 1% o menos de 1-{2-[4-(6-metoxi-2-fenil-3,4-
- 15
- dihidronaftaleno-1 il)fenoxi]etil}pirrolidina clorhidrato para proporcionar cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1 il-etoxi)-fenil]-2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno clorhidrato:
- (d) aislar el cis-6 fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno clorhidrato, en el que el cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-2-
- 20
- metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno clorhidrato resultante contiene menos del 2,5% de 1-{2-[4-(6-metoxi-2 fenil-naftalen-1-il)fenoxi]-etil}-pirrolidina clorhidrato.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la presión en la etapa (b) es 137,9 a 413,9 kPa.
- 25
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la presión en la etapa (b) es 310,2 a 379,2 kPa.
4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el catalizador de hidrogenación en la etapa (a) es paladio sobre carbono y el disolvente en la etapa (a) es una mezcla de etanol y
- 30
- agua.
5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el catalizador de hidrogenación en la etapa (a) es 5% de paladio sobre carbón activado.
- 35
6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el disolvente en la etapa (a) es una

mezcla de 9:1 de etanol en agua.

- 5 7. El procedimiento de la reivindicación 4, en el catalizador de hidrogenación en la etapa (a) es 5% de paladio sobre carbón activado y el disolvente en la etapa (a) es una mezcla 9:1 de de etanol en agua.