



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2526080 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 41/30 (2006.01)
C07C 45/72 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.08.04
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.03.26
(86)	Europeisk søknadsnr	11702677.3
(86)	Europeisk innleveringsdag	2011.01.19
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.11.28
(30)	Prioritet	2010.01.19, US, 296096 P
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Cambrex Karlskoga AB, , 691 85 Karlskoga, SE-Sverige
(72)	Oppfinner	EKLUND, Lars, Cambrex Karlskoga AB, S-691 85 Karlskoga, SE-Sverige NILSSON, Jonas, Cambrex Karlskoga AB, S-691 85 Karlskoga, SE-Sverige
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	NYE FREMGANGSMÅTER FOR PRODUKSJON AV BENZOFENONDERIVATER
(56)	Anførte publikasjoner	US-A- 4 625 048 US-A- 5 750 576 US-A1- 2008 207 956 US-B1- 6 576 645 DUAN ET AL: J. ORG. CHEM., vol. 71, 2006, pages 9873-9876, XP002632185,

NYE FREMGANGSMÅTER FOR PRODUKSJON AV BENZOFENONDERIVATER

5 Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for fremstillingen av visse benzofenoner og derivater derav som kan være nyttige mellomprodukter i syntesen av ytterligere forbindelser, spesielt legemiddel (f.eks. inneholdende alkener), for eksempel østrogenreseptormodulatorer slik som Ospemifene® (også kjent som Ophena® eller Z-2-[4-(4-klor-1,2-difenyl-but-1-enyl)fenoksy]etanol).

10 Internasjonale patentsøknader WO 99/42427 og WO 96/07402 beskriver syntesen av visse deriverte, tetrasubstituerte alkener, der førstnevnte beskriver fremstillingen av *E*-2-[4-(4-klor-1,2-difenyl-but-1-enyl)fenoksy]etanol, hvori syntesen begynner fra en tetrasubstituert alkenforløper *E*-4-(4-hydroksy-1,2-difenyl-but-1-enyl)-fenol. Det finnes ingen beskrivelse i det ene eller andre av
15 dokumentene av en tetrasubstituert, alkendannende reaksjon. I et dokument det henvises til, US-patentsøknad US 4,996,225, beskrives imidlertid dannelsen av tetrasubstituert alken ved en elimineringsreaksjon av en 2,2,3-trisubstituert tetrahydrofuran.

20 McMurry-reaksjonen er kjent på det generelle område organisk kjemi, og omfatter en koblingsreaksjon av to forbindelser, hver inneholdende karbonyldeler, for å danne et alken (som kan tetrasubstitueres). Reaksjonen er en reduktiv kobling som krever anvendelsen av et titanklorid og et reduksjonsmiddel, og kan være kjent for å være begrenset i omfang og
25 allsidighet.

McMurry-reaksjonen kan anvende et benzofenonutgangsmateriale, der flere er kjent og kommersielt tilgjengelige. Det kan være nødvendig å fremstille visse andre substituerte/derivate benzofenoner.

30 Europeisk patentsøknad EP 0 072 475 beskriver (se f.eks. eksempel 4) syntesen av ulike benzofenonforbindelser, inkludert 4-(2-hydroksyetoksy)benzofenon, fra alkyleringen av 4-hydroksybenzofenon med etylenkarbonat. En slik reaksjon utføres i nærværet av tetrabutylammoniumbromid (som en katalysator), der
35 reaksjonen er i nærværet av dimetylformamid som et løsemiddel under fortynnede reaksjonsbetingelser. Tsjekkisk patent CS 196471 beskriver syntesen

av et visst benzofenon, som omfatter Friedel-Crafts-acyleringen på benzenringen av et 1-karboksy-2-fenoksyetan. Det er ingen beskrivelse i dette dokumentet av alkyleringen av en hydroksydel, der den sistnevnte delen er gjenstand for behandling med et allerede dannet benzofenon.

5

US-patentsøknader US 2,831,768 og US 2,182,786 beskriver hver fremstillingen av 4-(2-hydroksyetoksy)benzofenon ved alkyleringen av 4-hydroksybenzofenon med etylenklorhydrin (2-kloretanol), der reaksjonene finner sted i nærværet av vandig natriumhydroksid eller vandig etanolisk natriumhydroksid. Det finnes ingen beskrivelse av en tilsvarende reaksjon med et forskjellig alkyleringsmiddel.

10

Internasjonal patentsøknad WO 01/60775 beskriver en alkyleringsreaksjon ved anvendelse av etylenkarbonat og en katalysator slik som et metallhalid. Dette dokumentet beskriver imidlertid ikke en tilsvarende reaksjon på et 4-hydroksybenzofenon. Dessuten vedrører det sekvensielle reaksjoner der en 2-hydroksyetoksysidekjede som introduseres alkyleres ytterligere på det frie hydroksydet.

15

US 2008 0207956 ble publisert 28. august 2008 og har tittelen "*Method for the preparation of therapeutically valuable triphenylbutene derivatives*".

20

Duan X.-F. J. Org. Chem., 2006, 71, 9873-9876 ble publisert i 2006 og har tittelen *Insights into the General and Efficient Cross McMurry Reactions between Ketones*.

25

US 4 625 048 ble publisert 25. november 1986 og har tittelen "*Carbamic acid esters*".

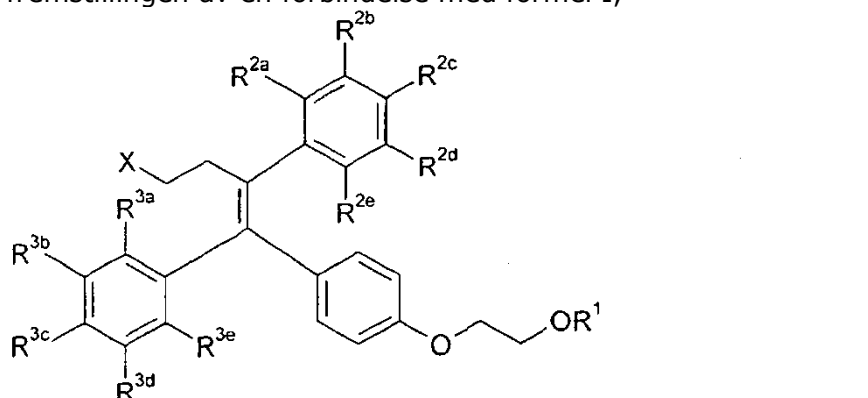
Endelig beskriver europeisk patentsøknad EP 0 425 974 og US-patentpatent 5,118,859 en alkylering av en viss hydroksydel ved anvendelse av etylenkarbonat.

30

Fortegnelsen av eller diskusjonen om et åpenbart tidligere publisert dokument i denne patentbeskrivelsen skal ikke nødvendigvis anses som en anerkjennelse av at dokumentet er en del av kjent teknikk eller allmenn, generell kunnskap.

35

I et første aspekt ved oppfinnelsen er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for fremstillingen av en forbindelse med formel I,



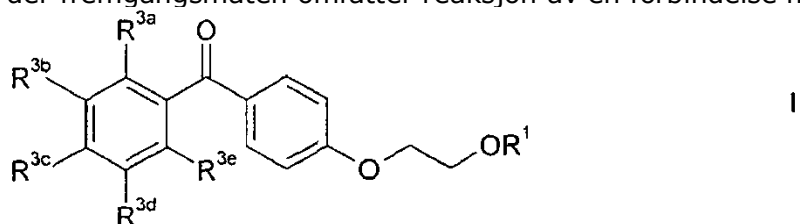
hvor:

5 X representerer halo eller -OH;

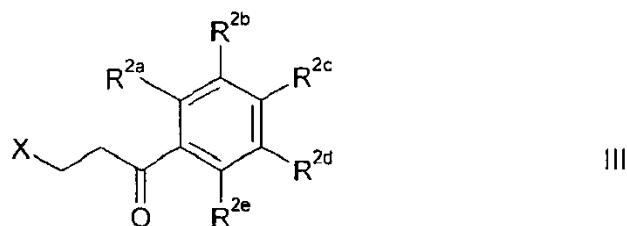
R' representerer H eller C₁₋₆-alkyl usubstituert eller substituert med én eller flere -OH-gruppe;

hver R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} og R^{3e} uavhengig representerer H eller -OH;

10 der fremgangsmåten omfatter reaksjon av en forbindelse med formel II,



hvor R¹ og R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} og R^{3e} er som definert over, med en forbindelse med formel III,



15 hvor X og R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d} og R^{2e} er som definert over,

der fremgangsmåten i det følgende betegnes som "fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen". Ytterligere kan forbindelser med formel I fremstilt ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen betegnes i det følgende som forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

20

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan utføres ved benyttelse av salter, solvater eller beskyttede derivater av forbindelsene med formel II og III. Forbindelser med formel I som derved kan produseres kan eller kan ikke produseres i formen av et (f.eks. tilsvarende) salt eller solvat, eller et beskyttet derivat derav. I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen, hvis forbindelsen med formel I oppnås i en form som ikke er et salt, kan den omdannes til et egnet (f.eks. farmasøytisk akseptabelt) salt, om ønskelig.

Forbindelsene som benyttes i eller produseres av fremgangsmåtene beskrevet heri kan inneholde dobbeltbindinger, og kan således eksistere som geometriske *E*- (*entgegen*) og *Z*- (*zusammen*) isomerer omkring hver individuelle dobbeltbinding. Alle slike isomerer og blandinger derav er inkludert i oppfinnelsens omfang. Følgelig kan forbindelsen med formel I som kan dannes, eksistere som enten *E*-isomerer, *Z*-isomerer eller som en blanding av slik isomerer.

Det nevnes heri at forbindelsen med formel I som kan produseres ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, kan eksistere enten som den geometriske *E*- eller *Z*-isomerer. Det er imidlertid foretrukket at *Z*-isomerer er isomerer som overveiende produseres, og følgelig hvorfor forbindelsen med formel I er fremstilt grafisk som *Z*-isomerer. Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen tilveiebringer foretrukket forbindelser med formel I der forholdet *Z*:*E*-isomerer er større enn 1:1 (for eksempel større enn eller omkring 2:1, foretrukket større enn eller omkring 3:1 og mer foretrukket større enn eller omkring (4:1) (f.eks. omkring 4,3:1)). Fordelaktig, i en utførelsesform av oppfinnelsen, kan forholdet være større enn 5:1, for eksempel omkring 5,5:1. I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen kan fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen tillate at det oppnås enda bedre selektiviteter (av *Z*:*E*), for eksempel hvis forbindelsen med formel I oppnås i krystallinsk form, da kan krystalliserings-/rekrySTALLISERINGsteknikker benyttes (slik som de beskrevet heri). I slike tilfeller kan produktet med formel I oppnås i *Z*:*E*-forhold større enn 10:1, f.eks. kan *Z*-isomerer være oppnåelige i et forhold på omkring eller større enn 95 % (sammenlignet med *E*-isomerer), f.eks. >98 % slik som omkring eller > 99 %, og mest foretrukket er det i det vesentlige kun *Z*-isomer (f.eks. omkring 100 %) og ingen (eller en uvesentlig mengde) *E*-isomer.

I fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan foretrukne forbindelser med formel I som produseres inkludere de der:

X representerer halo (mest foretrukket klor); og/eller

R¹ representerer H.

5

I fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan ytterligere foretrukne forbindelser med formel I som produseres inkludere de der:

når R¹ representerer eventuelt substituert C₁₋₆-alkyl, da er det foretrukket substituert med én -OH-gruppe (f.eks. alkylgruppens sluttposisjon for slik å danne f.eks. en -CH₂-CH₂-OH-del);

10

minst tre (f.eks. minst fire) av R^{2a} til R^{2e} representerer hydrogen (og den/de andre representerer -OH eller H); eller mest foretrukket,

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} og R^{3e} alle representerer hydrogen.

15

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen utføres foretrukket i nærværet av et løsemiddel (eller en blanding av løsemiddel). Typen løsemiddel kan være hvilken som helst som er egnet for McMurry-reaksjonen, for eksempel et aromatisk løsemiddel (f.eks. toluen eller lignende), eller foretrukket et polart aprotisk løsemiddel (slik som dietyleter, tetrahydrofuran eller dimetoksyetan) eller en blanding av hvilke som helst av disse løsemidlene. Andre løsemiddel som kan nevnes inkluderer andre eteriske løsemiddel slik som dioksan, diglym, dibutyleter, metyl-*tert*-butyleter (eller blandinger derav, eller en blanding av løsemiddel slik som pyridin og tetrahydrofuran, toluen og tetrahydrofuran, og 2-metyltetrahydrofuran og toluen. Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen utføres imidlertid fordelaktig i nærværet av et eterisk løsemiddel, som overraskende fører til en uventet økning i utbytte (spesielt når den utføres i nærværet av 2-metyltetrahydrofuran) og derfor også gjør det mulig å isolere den ønskede forbindelsen med formel I ved krystallisering (isolering av forbindelsen med formel I ved krystallisering kan kanskje ikke være mulig hvis utbyttet er lavt og/eller krystalliseringsløsemiddelet ikke er egnet).

20

25

30

35

Når løsemiddel benyttes, da benyttes foretrukket mellom omkring 0,1 ml og omkring 10 ml av den totale mengden løsemiddel per mmol forbindelse med formel II (eller forbindelse med formel III), for eksempel mellom omkring 0,2 ml og 8 ml per mmol, og foretrukket mellom omkring 0,5 ml og 5 ml (f.eks.

omkring 3,5 ml eller foretrukket omkring 2,5 ml per mmol forbindelse med formel II (eller forbindelse med formel III)). Mengden benyttet løsemiddel (dvs. konsentrasjonen av forbindelsene med formel II og III i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen) kan ha en effekt på utbyttet av og/eller selektiviteten til fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen. For eksempel, når reaksjonsblandingen er mer fortynnet, kan fordelaktig utbyttet og/eller selektiviteten (*Z:E*) til fremgangsmåten ifølge forbindelsen øke. Følgelig, i en utførelsesform, foregår fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen fordelaktig i nærværet av opptil eller omkring 10 ml løsemiddel (f.eks. opptil eller omkring 5 ml, slik som omkring 3,5 ml) per mmol forbindelse med formel II. På den annen side, åpenbart av miljømessige årsaker, bør minimering av volumet av benyttet løsemiddel som benyttes også være et hensyn. Følgelig benyttes typisk omkring 3,5 ml (f.eks. 3,7 ml) løsemiddel per mmol forbindelse med formel II (eller forbindelse med formel III). Det nøyaktige kvantumet av løsemiddel har imidlertid ikke stor innvirkning på fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen (eller på hovedsaken i oppfinnelsen). Fagmannen vil forstå at fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen i bunn og grunn kan utføres ved hvilken som helst egnet konsentrasjon.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen omfatter McMurry-reaksjonen mellom (karbonyldelene av) forbindelser med formel II og III. Reaksjonen utføres derfor i nærværet av en titankloridforbindelse, for eksempel TiCl_3 , eller foretrukket TiCl_4 , og i nærværet av et reduksjonsmiddel (eller ved å benytte andre egnede reduksjonsmetoder eller -betingelser; foretrukket er det i nærværet av et reduksjonsmiddel), for eksempel LiAlH_4 (eller lignende, f.eks. Al/AlCl_3), eller et reduksjonsmetall slik som aluminium, kalium, magnesium eller foretrukket sink, slik som sinkstøv/-pulver (andre som kan nevnes inkluderer Zn-Cu-par, litium, natrium, kalsium og Mg/Hg). Den mest foretrukne kombinasjonen inkluderer TiCl_4 og sink (f.eks. sinkstøv). Andre reduksjonsmetoder/-betingelser som kan nevnes inkluderer nærværet av et annet egnet reduksjonsmetall som kan være mer miljøvennlig enn de nevnt over (f.eks. sink) slik som magnesium, kalsium eller visse andre gruppe I- eller gruppe II-metaller.

Molforholdet til forbindelsene med formel II og III i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er typisk omkring 1:1 (men kan være hvor som helst mellom omkring 2:1 og 1:2, og avhenger av hvilket materiale fagmannen ønsker å anvende i overskudd). Foretrukket benyttes minst én molekvivalent av titankloridforbindelsen (f.eks. TiCl_4), og mer foretrukket anvendes den i

overskudd, f.eks. i et forhold på omkring (eller større enn) 1,1:1 titankloridforbindelse og forbindelse med formel II (eller III), foretrukket omkring (eller større enn) 1,2:1 og mest foretrukket omkring (eller større enn) 1,3:1 (f.eks. omkring 1,35:1). Andre foretrukne kvanta av titankloridet som kan nevnes inkluderer omkring (eller større enn) 1,5:1, for eksempel mellom 1,5:1 og 3:1, slik som omkring 1,75:1 til 2,25:1, f.eks. omkring 2:1).

Mengden reduksjonsmiddel bør være minst tilstrekkelig (når det gjelder molekvivalent) til å muliggjøre at reduksjonen finner sted i sin helhet. Som nevnt tidligere heri kan reduksjonsmiddelet som finnes være et reduksjonsmetall slik som sink (f.eks. sinkstøv/-pulver). Når det er et reduksjonsmetall, da avhenger antallet ekvivalenter av antallet elektroner som det er nødvendig å erverve ved reaksjonen (dvs. fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen). For eksempel, når reduksjonsmetallet er sink, finnes det foretrukket minst to molekvivalenter sammenlignet med forbindelsen med formel II (eller forbindelsen med formel III) benyttet i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, for eksempel omkring (eller minst) 2 ekvivalenter, foretrukket omkring (eller minst) 2,5 ekvivalenter. Antallet ekvivalenter av reduksjonsmetall (f.eks. når det er sink) sammenlignet med forbindelsen med formel II (eller forbindelsen med formel III) er foretrukket mellom omkring 2 og 5 ekvivalenter (f.eks. mellom omkring 2,5 og 4 ekvivalenter, slik som minst eller omkring 3,5 ekviv., slik som omkring 3,8 ekvivalenter). Antallet ekvivalenter av reduksjonsmetallet (f.eks. sink) i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen sammenlignes imidlertid typisk med ekvivalentene av titanforbindelse som benyttes. Som sådan er det foretrukket minst én ekvivalent av reduksjonsmetall (f.eks. sink) per ekvivalent av titanforbindelse, men foretrukket minst eller omkring 1,5 ekvivalenter av reduksjonsmetallet per ekvivalent av titanforbindelse, f.eks. mellom omkring 1,5 og 2,5 ekvivalenter, slik som mellom omkring 1,7 og 2,3 ekvivalenter), spesielt omkring 2 ekvivalenter.

Reagensene/utgangsmaterialene, og eventuelt løsemiddel som kan finnes, kan tilsettes til reaksjonsbeholderen i hvilken som helst rekkefølge. Reduksjonsmiddelet (f.eks. sinkstøv) kan for eksempel tilsettes til reaksjonsbeholderen først, sammen med eventuelt (f.eks. en porsjon) løsemiddel (f.eks. 2-metyltetrahydrofuran) som kan benyttes. Deretter kan eller kan ikke blandingen av reduksjonsmiddel og løsemiddel (dvs. at blandingen kan holdes ved samme temperatur) avkjøles til under romtemperatur, for eksempel

under omkring 10 °C, f.eks. under omkring 0 °C, og foretrukket avkjøles til omkring -5 °C. Titankloridforbindelsen (f.eks. TiCl_4) kan deretter tilsettes til reaksjonsblandingen, og denne tilsetningen er foretrukket sakte ettersom tilsetningen er eksoterm. Tilsetningen vil avhenge av kvantumet av titankloridforbindelse og reaksjonens samlede omfang. Når omkring 10 mmol titankloridforbindelse benyttes, da kan imidlertid tilsetningen være over en periode på minst 5 minutter, foretrukket minst 10 minutter og mer foretrukket over omkring 20 minutter. I alle tilfeller er tilsetningen av titankloridforbindelsen i en slik hastighet for å foretrukket opprettholde den samlede reaksjonstemperaturen under eller omkring 25 °C, for eksempel under eller omkring 10 °C (foretrukket under omkring 0 °C. Etter tilsetningen av titankloridforbindelsen kan reaksjonsblandingen (dvs. blanding av løsemiddel, reduksjonsmiddel og titankloridforbindelse) deretter oppvarmes til en egnet temperatur (f.eks. til over 30 °C, for eksempel over 50 °C, foretrukket over 80 °C og meste foretrukket ved omkring 80 til 82 °C eller ved reflux) for eksempel i minst én time, f.eks. omkring 2 timer. Til denne reaksjonsblandingen kan forbindelsene med formel II og III deretter tilsettes (dvs. ved det forhøyede temperaturområdet indikert over, mest foretrukket ved reflux). Denne "fullførte" reaksjonsblandingen kan deretter oppvarmes ved de forhøyede temperaturene angitt over (f.eks. ved reflux) i en ytterligere tidsperiode, f.eks. minst én time, f.eks. omkring 2 timer. Fagmannen kan være i stand til å bestemme (og/eller justere) lengden på reaksjonen.

Det nevnes over at reagensene/utgangsmaterialene/løsemiddelet kan tilsettes i hvilken som helst rekkefølge. I en utførelsesform av oppfinnelsen kan forbindelsene med formel II og III, reduksjonsmiddelet (f.eks. reduksjonsmetall slik som sink) og løsemiddel (f.eks. 2-metyltetrahydrofuran) tilsettes til reaksjonsbeholderen først. Foretrukket avgasses denne innledende blandingen (som kan være en slurry), og beholderen fylles med en inert gass (f.eks. nitrogen). Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen foregår på en mer effektiv måte når den utføres under en inert atmosfære (for derved å tilveiebringe bedre utbytte, mer rene produkter, osv.). Reaksjonsblandingen kan avkjøles til under romtemperatur som beskrevet heri, for eksempel kan den avkjøles til ved eller under 15 °C før tilsetningen av titanforbindelsen (f.eks. TiCl_3 eller foretrukket TiCl_4). Som nevnt tidligere heri tilsettes titanforbindelsen foretrukket til reaksjonsblandingen slik at reaksjonstemperaturen opprettholdes under omkring 20 °C, følgelig kan forbindelsen tilsettes sakte over en tidsperiode.

Reaksjonsblandingen (forbindelser med formel II og III), reduksjonsmiddel, titanforbindelse og løsemiddel) kan deretter oppvarmes til over romtemperatur, for eksempel over omkring 40 °C, f.eks. omkring 50 °C, og reaksjonsblandingen kan holdes ved den temperaturen i en tidsperiode (f.eks. mellom omkring 5 og 25 minutter, slik som omkring 15 minutter). Deretter kan løsemiddel (f.eks. 2-metyltetrahydrofuran) som kan finnes i reaksjonsblandingen destilleres derfra (foretrukket mer enn 10 % av løsemiddelet, f.eks. mer enn 25 %, slik som mer enn eller omkring 50 %, f.eks. omkring 55 % av løsemiddelet blir destillert av), for eksempel ved oppvarming av reaksjonsblandingen (f.eks. ved omkring 70 °C) under redusert trykk (f.eks. ved omkring 650 mbar) i en tidsperiode (f.eks. over omkring 1 time), avhengig av tiden det tar for å fjerne den ønskede mengden løsemiddel. Reduksjonsmiddelet (f.eks. reduksjonsmetall slik som sink) kan deretter fjernes (f.eks. ved filtrering), og ytterligere løsemiddel (f.eks. 2-metyltetrahydrofuran, opptil 100 % av det som resterer) kan fjernes ved destillering. Løsemiddelet som kan benyttes i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan fordelaktig resirkuleres på denne måten (f.eks. kan mer enn 50 % resirkuleres, slik som omkring 75 %, men selv opptil i det vesentlige alt løsemiddelet som benyttes kan resirkuleres). Dette har åpenbart en gunstig fordel, f.eks. fra et miljø- og kostnadmessig synspunkt.

Fordelaktig trenger ikke reaksjonen å være fullført før destilleringen av løsemiddelet (f.eks. 2-metyltetrahydrofuran) som kan benyttes i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen (f.eks. ved punktet når reaksjonsblandingen oppvarmes til over romtemperatur og holdes i en tidsperiode). På dette punktet kan for eksempel reaksjonsblandingen bestå av mellomprodukt(er) slik som én eller flere alkohol eller dioler. Reaksjonen ifølge fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan imidlertid foregå til fullføring (eller til høyere utbytter) på samme tid som eventuelt løsemiddel (f.eks. 2-metyltetrahydrofuran) destilleres fra reaksjonsblandingen (for eksempel som beskrevet tidligere heri). Det er fordelaktig, ettersom reaksjonen ifølge fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kombineres med fjerningen (ved destillering; resirkulering) av løsemiddelet (f.eks. 2-metyltetrahydrofuran), for derfor å øke fremgangsmåtenes effektivitet.

Det nevnes over at forbindelsene med formel II og III kan tilsettes til reaksjonsblandingen (dvs. reaksjonsbeholderen inneholdende reduksjonsmiddelet), i hvilket tilfelle forbindelsene med formel II og III selv kan foroppløses i en porsjon av løsemiddelet som kan benyttes i fremgangsmåten

ifølge oppfinnelsen. Forbindelsene med formel II og III kan imidlertid være i batcher (dvs. i hvilke som helst forhold/rekkefølge, hvori en "batch" kan være i et forhold av kun forbindelse med formel II, forbindelse med formel III eller en blanding av forbindelser med formel II og III, der hver batch av forbindelse/forbindelser kan oppløses eller foroppløses i løsemiddelet benyttet i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen). Følgelig kan tilsetningen være som følger: tilsetning av 10 % av forbindelsen med formel II (eller forbindelsen med formel III), etterfulgt av tilsetning av en blanding inneholdende de resterende 90% av forbindelsen med formel II (eller formel III) og (100 % av) forbindelsen med formel III (eller II, alt etter hva som egner seg). Det foregående eksempelet er kun en illustrasjon av mulig batchvis, eller "faseforskjøvet" tilsetning av reagensene ifølge fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen. I tillegg trenger tilsetningen ikke å være av forbindelsene med formel II og III til reaksjonsbeholderen inneholdende reduksjonsmiddelet, rekkefølgen for tilsetning kan være slik at reduksjonsmiddelet (f.eks. kombinasjonen av TiCl_4 og sink; eventuelt i nærværet av løsemiddel som kan benyttes i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, f.eks. 2-metyltetrahydrofuran) tilsettes til forbindelsene med formel II og III (der forbindelsene kan være foroppløst i et løsemiddel benyttet i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, f.eks. 2-metyltetrahydrofuran). Etter tilsetningen av alle reagensene som benyttes i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen som nevnt over, kan den "fullførte" reaksjonsblandingen deretter oppvarmes ved reflux (eller ved det forhøyede temperaturområdet indikert tidligere heri) i en ytterligere tidsperiode, f.eks. minst én time, f.eks. omkring 2 timer (skjønt den faktiske tidslengden kan bestemmes av fagmannen).

Etter at den "fullførte" reaksjonsblandingen er oppvarmet ved det forhøyede temperaturområdet indikert tidligere heri (f.eks. ved reflux), kan den deretter avkjøles til omkring romtemperatur, hvorefter vandig syre (f.eks. et vandig hydrohalid slik som aq. HCl) kan tilsettes for å stanse reaksjonen. Den vandige syren kan tilsettes i porsjoner for å minimere varmen som produseres, for eksempel kan en porsjon 1 M HCl tilsettes, og deretter kan en ytterligere porsjon 6 M HCl tilsettes. Den ønskede forbindelsen kan deretter ekstraheres med et egnet organisk løsemiddel, f.eks. et aromatisk løsemiddel slik som toluen, eller det er ikke nødvendig å tilsette ytterligere løsemiddel i ekstraksjonstrinnet, for eksempel hvis reaksjonsblandingen er bifasisk etter at den er stanset (i hvilket tilfelle fasene kan separeres).

Etter at løsemiddelet benyttet i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen (f.eks. 2-metyltetrahydrofuran) er destillert av fra reaksjonsblandingen, kan for eksempel løsemiddel (f.eks. et aromatisk, organisk løsemiddel slik som toluen) tilsettes før reaksjonen stanses som indikert over, mens reaksjonsblandingen foretrukket opprettholdes under omkring 20 °C (Følgelig tilsettes stansreagensen, f.eks. vandig HCl, i porsjoner). Det ønskede produktet (i det organiske sjiktet) kan deretter separeres (eller "kuttet") fra det vandige sjiktet (f.eks. ved forhøyet temperatur, f.eks. ved omkring 30 °C), og det organiske sjiktet kan deretter vaskes (for eksempel med to porsjoner vann, som siden kan kuttes og kasseres ved forhøyet temperatur, f.eks. ved omkring 55 °C). Det organiske sjiktet (som kan omfatte løsemiddel benyttet i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, f.eks. toluen og rest-2-metyltetrahydrofuran og vann) kan deretter konsentreres, for eksempel ved destillering under redusert trykk (f.eks. ved mellom omkring 37 °C til 60 °C ved omkring 150 til omkring 50 mmbar) for å etterlate restløsemiddel. Til restløsemiddelet tilsettes et løsemiddelsystem som fremmer krystallisering (f.eks. metanol og vann som beskrevet i det følgende). En slik fremgangsmåte kan fordelaktig øke utbytte, renhet og/eller selektivitet av den ønskede forbindelsen med formel I.

De forhøyede temperaturene benyttet i bearbeidingsprosedyrene er ikke avgjørende, ettersom de organiske og vandige fasene kan kuttes/separeres ved romtemperatur, det er imidlertid foretrukket, skjønt det ikke er kritisk, at forhøyede temperaturer (slik som de nevnt tidligere heri) benyttes for å prestere raskere faseseparasjon, for derved å øke bearbeidingsprosedyrens effektivitet. Dette kan være spesielt viktig når en oppskalert fremgangsmåte benyttes.

På grunn av innholdet i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen og reagensene som benyttes, utføres fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen foretrukket i nærværet av en inert atmosfære, f.eks. en nitrogenatmosfære.

Det nevnes over at krystallisering av forbindelsen med formel I kan effektueres i et visst løsemiddel. Følgelig, i et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen, tilveiebringes det en fremgangsmåte for isoleringen/rensingen av en forbindelse med formel I som definert tidligere heri, der fremgangsmåten omfatter krystallisering eller utfelling av forbindelsen, i et løsemiddelsystem, som i det følgende også betegnes som en fremgangsmåte ifølge oppfinnelsen.

Løsemiddelsystemet kan omfatte en alkohol (f.eks. metanol), eventuelt blandet med vann. Forbindelsen med formel I kan først oppløses i løsemiddelsystemet (og eventuelt oppvarmes for å prestere oppløsning og/eller for å oppnå en klar løsning) og deretter avkjøles til romtemperatur (eller under, f.eks. ved eller under 25 °C, slik som ved eller under 20 °C, foretrukket ved eller under 15 °C og mer foretrukket ved eller under 10 °C, f.eks. ved omkring 8 °C) for å prestere krystalliseringen. Løsemiddelsystemet omfatter foretrukket en blanding av alkohol og vann. Løsemiddelsystemet kan også omfatte en blanding av aceton og vann, etylacetat og heptaner og/eller toluen og heptaner. Det er foretrukket at ett av løsemidlene i løsemiddelsystemet (som foretrukket er en blanding av to eller flere (f.eks. to) forskjellige løsemiddel) omfatter et relativt polart løsemiddel slik som vann, en alkohol (f.eks. metanol eller isopropanol), dimetylformamid, eddiksyre og/eller propionsyre. Løsemiddelsystemet omfatter for eksempel minst 10 % av en slik blanding (f.eks. en blanding av alkohol og vann), for eksempel minst 25 % og foretrukket minst 50 %. Mer foretrukket omfatter løsemiddelsystemet minst 75 % av en slik blanding, særlig minst 90 %, f.eks. minst 95 %, og mest foretrukket omfatter løsemiddelsystemet utelukkende en blanding av alkohol og vann (dvs. ved eller nær omkring 100 %; der løsemiddelsystemet muligens omfatter mindre enn 5 % (foretrukket mindre enn 2 %, f.eks. mindre enn 1 %) av andre løsemiddel og/eller urenheter).

Når en blanding av en alkohol (f.eks. metanol) og vann anvendes som løsemiddelsystemet, da finnes foretrukket alkoholen som hovedløsemiddelet, dvs. at forholdet (i volum) alkohol:vann er større enn 1:1, for eksempel større enn 2:1, f.eks. omkring eller større enn 3:1 (f.eks. 4:1) og mest foretrukket omkring eller større enn 5:1 (f.eks. omkring 5,2:1). Volumet av løsemiddel (f.eks. metanol- og vannblanding, eller 2-metyltetrahydrofuran) kan bestemmes av fagmannen avhengig av kvantumet av materiale som skal krystalliseres. Det er imidlertid foretrukket at, når kvantitativ reaksjon (mellom forbindelser med formel II og III) antas, da er volumet av krystalliseringsløsemiddel mest foretrukket omkring 2 ml per mmol forbindelse med formel I (som antas å bli produsert av en kvantitativ reaksjon), skjønt et hvilket som helst volum av løsemiddel er tilstrekkelig, for eksempel mellom 0,5 ml per mmol og 10 ml per mmol (f.eks. mellom 1 ml per mmol og 5 ml per mol). For å øke renhet av den ønskede forbindelsen med formel I, kan volumet av løsemiddel (per mol forbindelse med formel I) i fremgangsmåten for krystallisering/utfelling være relativt høy.

Fremgangsmåten for krystallisering/utfelling ifølge oppfinnelsen beskrevet heri har den ytterligere fordel at forbindelsen med formel I kan finnes i reaksjonsblandingen med andre produkter (f.eks. ureagert utgangsmateriale eller andre uønskede biprodukter), men denne fremgangsmåten for rensing/isolering kan fremdeles foregå. Forbindelsen med formel I kan for eksempel finnes i mindre enn 95 % (f.eks. mindre enn 90 %, slik som mindre enn 80 %, eller enda mindre enn 50 %, f.eks. mindre enn eller omkring 40 %, der resten er biprodukter) av blandingen som skal krystalliseres/utfelles, men det isolerte/rensede produktet som blir dannet slik inneholder kanskje ikke de uønskede produktene (og kan finnes i en høyere prosentandel, slik som over 95 %, f.eks. over 99 %, slik som nær eller ved 100 %, i produktet som dannes).

Ytterligere kan fremgangsmåten for krystallisering/utfelling ifølge oppfinnelsen også øke *Z:E*-selektiviteten til forbindelsen med formel I produsert av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen. Følgelig kan fremgangsmåten for krystallisering/utfelling ikke bare isolere produktet med formel I fra ureagert utgangsmaterialet eller andre uønskede produkter, den kan forbedre *Z:E*-forholdet. Som nevnt tidligere heri er forholdet større enn 1:1, for eksempel større enn eller omkring 4:1. Fremgangsmåten for krystallisering/utfelling ifølge oppfinnelsen kan øke dette forholdet til omkring eller større enn 10:1, for eksempel omkring eller større enn 20:1 (f.eks. 50:1), og spesielt omkring eller større enn 90:1 (f.eks. 99:1, f.eks. særlig der det oppnådde produktet omfatter alle (f.eks. 100 % eller deromkring) *Z*-isomerer. Det faktumet at fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen tilveiebringer et krystalliserbart produkt er åpenbart fordelaktig, ettersom produktets *Z*-isomer er oppnåelig og deretter kan isoleres.

I fremgangsmåten for krystallisering/isolering ifølge oppfinnelsen kan løsemiddelsystemet (som omfatter f.eks. metanol, vann og resttoluen) der forbindelsen fremstilt ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er oppløst, oppvarmes til f.eks. omkring 50 °C, deretter avkjøles til omkring 48 °C og eventuelt (og foretrukket) kimes. Blandingen kan deretter avkjøles over en tidsperiode (f.eks. sakte, f.eks. over mer enn én time, slik som over omkring 5 timer) til ved eller under romtemperatur (f.eks. til omkring 15 °C), etter hvilket denne temperaturen kan opprettholdes i en ytterligere tidsperiode (f.eks. mer enn 2 timer, slik som mer enn 6 timer, f.eks. mer enn eller omkring 12 timer)

avhengig av kvantumet av produkt som krystalliseres/utfelles ut av løsning (dvs. at tidsperioden kan være mer eller mindre; utbyttet kan økes hvis tidsperioden er lengre). Produktet kan deretter separeres/isoleres f.eks. ved filtrering. En slik fremgangsmåte kan fordelaktig øke utbytte, renhet og/eller selektivitet av den

5 ønskede forbindelsen med formel I. For eksempel kan en forbindelse med formel I i økt renhet og/eller i bedre selektivitet (dvs. bedre *Z:E*-selektivitet som indikert over) oppnås. Ytterligere kan rekrystalliseringer (f.eks. utført i krystalliseringsløsemiddelsystemene beskrevet heri) også øke renhet/selektivitet, osv. ytterligere.

10 Fremgangsmåtene for krystallisering/rekrystallisering ifølge oppfinnelsen tillater at høyere renheter oppnås, for eksempel HPLC-renheter på mer enn 90 %, f.eks. større enn 95 %, slik som større enn 98 % (f.eks. større enn 99 %, slik som større enn 99,5 % eller 99,9 %).

15 Krystalliseringstemperaturer og krystalliseringstider avhenger av konsentrasjonen av forbindelsen i løsning og på løsemiddelsystemet som anvendes.

20 Dannelsen av en spesiell krystallinsk form av en forbindelse kan være fordelaktig (sammenlignet med for eksempel en amorf form), ettersom krystallinske former kan være enklere å rense og/eller håndtere. Krystallinske former kan også ha en bedre stabilitet i fast tilstand og holdbarhet (f.eks. lagres i lengre tidsperioder uten vesentlig endring i de fysiske-kjemiske egenskapene, f.eks. kjemisk sammensetning, densitet og løselighet).

25

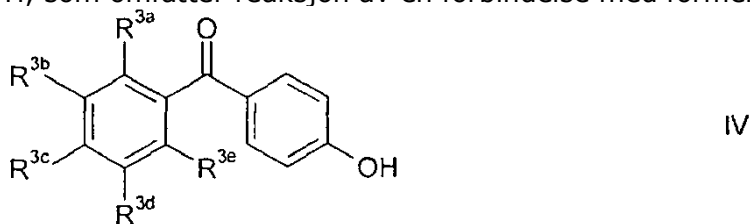
Fagmannen vil forstå at hvis en forbindelse kan være oppnåelig i stabil krystallinsk form, da kan flere av de ovennevnte ulempene/problemene med amorfe former overvinnes. Det skal bemerkes at oppnåelse av krystallinske

30 former ikke alltid er mulig å prestere, eller ikke enkelt å prestere. Det er faktisk typisk ikke mulig å predikere (f.eks. fra en forbindelses molekylstruktur) hva den krystallinske adferden til en viss forbindelse, eller et salt av den, kan være. Dette bestemmes typisk kun empirisk.

35 I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen tilveiebringes det en kombinasjon av fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen beskrevet heri. Det tilveiebringes for eksempel en fremgangsmåte for fremstillingen av en forbindelse med formel I

(som omfatter reaksjon av en forbindelse med formel II og III som definert tidligere heri; i det følgende betegnet som fremgangsmåte (i)) etterfulgt av krystallisering (eller utfelling) som tidligere beskrevet heri (i det følgende betegnet som fremgangsmåte (ii)). Fremgangsmåte (ii) utføres foretrukket direkte etter fremgangsmåte (i), for eksempel ved separasjon av forbindelsen med formel I (f.eks. ved ekstrahering og fjerning/fordamping av løsemiddel), etterfulgt av blanding/kontaktering av forbindelsen med formel I med fremgangsmåten for krystalliserings løsemiddelsystem. Alternativt, i en ytterligere foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen, kan fremgangsmåte (ii) utføres direkte etter fremgangsmåte (i) og i den samme reaksjonsdigen.

Forbindelser med formel II og III kan være kjente, eller enkelt deriveres/syntetiseres fra kjente forbindelser anvendt i standard trinn eller transformasjoner kjent av fagmannen. I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen tilveiebringes det imidlertid en fremgangsmåte for fremstillingen av en forbindelse med formel I som definert tidligere heri, men der R^1 representerer H, som omfatter reaksjon av en forbindelse med formel IV,



hvor R^{3a} til R^{3e} er som definert tidligere heri (og alle foretrukket er H) med etylenkarbonat i nærværet av en katalysator, og karakterisert ved at reaksjonen utføres i nærværet av mindre enn 1 gram løsemiddel per gram etylenkarbonat (eller mindre enn 1 gram løsemiddel per gram forbindelse med formel IV), der fremgangsmåten også betegnes i det følgende som fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen.

Alternativt kan forbindelsen med formel II også fremstilles ved andre standard reaksjoner av en forbindelse med formel IV, som definert tidligere heri, med en forbindelse med formel V,



hvor X^1 representerer en egnet avspaltende gruppe, slik som klor-, brom-, jod- eller en sulfonatgruppe, og R^1 er som definert tidligere heri, eller et beskyttet derivat derav (f.eks. et -OH-beskyttet derivat når R^1 representerer hydrogen), under standard alkyleringsreaksjonsbetingelser, for eksempel i nærværet av en base slik som en alkalimetallbasert base (f.eks. Na_2CO_3 , K_2CO_3 , K_3PO_4 , t-BuONa, t-BuOK eller foretrukket CH_3ONa), eller blandinger av baser, og (a) egnede løsemiddel (slik som diklormetan, tetrahydrofuran, toluen, dimetylformamid eller lignende, eller blandinger derav) under standard betingelser slik som ved romtemperatur eller forhøyet temperatur (egne reaksjonsbetingelser kan også være beskrevet i internasjonal patentsøknad WO 01/60775).

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen (for å oppnå forbindelser med formel II) kan utføres ved benyttelse av salter, solvater eller beskyttede derivater av utgangsforbindelsene (med formel IV og etylenkarbonat). Forbindelser med formel II som derved kan produseres kan eller kan ikke produseres i formen av et (f.eks. tilsvarende) salt eller solvat, eller et beskyttet derivat derav.

Fordelaktig, i denne fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen for å oppnå forbindelser med formel II, kan produktet produseres i svært høye utbytter, for eksempel i større enn 80 %, f.eks. større enn 90 % eller nær kvantitativt utbytte. Ytterligere kan det ønskede produktet isoleres/renses ved krystallisering.

Det nevnes heri at fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen (for fremstilling av en forbindelse med formel II) kan utføres i et visst kvantum av løsemiddel (eller i fraværet av løsemiddel). Når løsemiddel benyttes, da er løsemiddelet foretrukket et aromatisk løsemiddel (f.eks. benzen eller foretrukket toluen eller xylen, eller en blanding av xylener, dvs. *orto*-, *meta*- og/eller *para*-xylen. Denne fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen utføres i nærværet av et relativt lite volum/masse løsemiddel (eller intet løsemiddel), f.eks. ved en høy konsentrasjon. Den utføres foretrukket i nærværet av mindre enn 1 gram løsemiddel per 5 g forbindelse med formel IV (mer foretrukket mindre enn eller omkring 1 gram per 10 g, spesielt mindre enn eller omkring 1 gram per 20 g og nærmere bestemt mindre enn eller omkring 1 gram per 25 g). Mest foretrukket utføres fremgangsmåten ifølge reaksjonen i nærværet av omkring 25 g forbindelse med formel IV per gram løsemiddel. Alternativt kan den relativt høye konsentrasjonen ifølge denne fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen uttrykkes som

mol forbindelse med formel IV per ml løsemiddel. Følgelig kan den utføres i nærværet av mindre enn 100 ml løsemiddel per mol forbindelse med formel IV, for eksempel mindre enn 50 ml per mol, foretrukket mindre enn 25 ml per mol og mer foretrukket mindre enn 15 ml per mol. Mest foretrukket utføres fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen i nærværet av mindre enn eller omkring 10 ml (f.eks. omkring 9 ml) løsemiddel per mol forbindelse med formel IV.

I fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen (for fremstilling av en forbindelse med formel II), nevnes det over at et visst kvantum av løsemiddel kan benyttes. Det er foretrukket tilfellet at løsemiddel benyttes, for eksempel at etylenkarbonat kan oppløses i løsemiddelet (i mengdene nevnt over) for å unngå avsetning av etylenkarbonat på en overflate av reaksjonsbeholderen (dette kan for eksempel forekomme når overflaten er kald). Mengden løsemiddel kan være viktig, for eksempel bør den ikke være overdreven (ellers kan det være nødvendig å trykksette reaksjonsbeholderen for å nå visse reaksjonstemperaturer), men kun et relativt lite volum av løsemiddel kan være nødvendig, for eksempel sammenlignet med etylenkarbonat kan mengden løsemiddel være mindre enn 1 gram per 5 g etylenkarbonat (mer foretrukket mindre enn eller omkring 1 gram per 10 g, spesielt mindre enn eller omkring 1 gram per 15 g). De foretrukne løsemidlene nevnes over, der det mest foretrukne er toluen.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen (for fremstilling av en forbindelse med formel II) utføres i nærværet av en katalysator, som kan være en hvilken som helst egnet katalysator, for eksempel et karbonat (slik som kaliumkarbonat) eller lignende, eller foretrukket et metallhalid, kvaternært ammoniumhalid eller kvaternært fosfoniumhalid, eller blandinger derav. Slike katalysatorer inkluderer natrium- eller kaliumhalid (hvor halidet kan være klorid, bromid eller jodid), tetraetylammoniumhalid (hvor halidet kan være klorid, bromid eller jodid), tetrabutylammoniumhalid (hvor halidet kan være klorid, bromid eller jodid) metyltrioktylammoniumklorid og tetraetylfosfoniumhalid (hvor halidet kan være klorid, bromid eller jodid). Andre katalysatorer inkluderer halider i gruppe I eller gruppe II, (foretrukket gruppe I, dvs. alkalimetallene) (f.eks. jodider, bromider og/eller klorider, spesielt litiumhalider). Mest foretrukne katalysatorer inkluderer metall (f.eks. natrium)-halider, spesielt natriumjodid. Kvantumet av katalysator er ikke relevant for fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen. Det er imidlertid foretrukket at det benyttes et molforhold på 0,001:1 til 0,1:1 (f.eks. 0,01:1 til 0,1:1) mellom katalysator:forbindelse med formel IV (f.eks. et forhold på

omkring 0,06:1 og mest foretrukket omkring 0,03:1), men fagmannen vil forstå at mer eller mindre katalysator kan anvendes.

Når katalysatoren er et halid, kan katalysatorens halidanioner først forårsake ringåpningen av etylenkarbonatet, og kan sammen med tap av hydroksygruppens (av forbindelsen med formel IV) proton danne et karbonsyre mono-(2-kloretyl)estermellomprodukt. Det avprotonerte hydroksyanionet av forbindelsen med formel IV kan deretter reagere med hvilken som helst slik mellomform, der karbonsyremellomproduktet kan gjennomgå (f.eks. parallell) alkylering (f.eks. i en nukleofil substitusjonsreaksjon som fordriver halidet) og dekarboksylering, for derved å danne den ønskede forbindelsen med formel II (og karbondioksid og regenerering av halidanionet).

Reagensene/reaktantene benyttet i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan tilsettes på hvilket som helst stadium og i hvilken som helst rekkefølge, og reaksjonsblandingen kan oppvarmes til en egnet temperatur, f.eks. til reaksjonstemperaturen som forårsaker at reaksjonsblandingen smelter. Blandingen av forbindelse med formel IV, etylenkarbonat og løsemiddel (som foretrukket koker ved over 80 °C, f.eks. over 100 °C) kan for eksempel oppvarmes til over romtemperatur, f.eks. til over 60 °C, slik som over 80 °C (f.eks. ved omkring 88 °C; eller hvilken som helst temperatur som forårsaker at blandingen smelter) opptil omkring 200 °C (avhengig av løsemiddelet som benyttes, mer foretrukket opptil omkring 170 °C, f.eks. opptil omkring 100 °C). Katalysatoren kan deretter tilsettes til denne reaksjonsblandingen (skjønt den kan tilsettes på hvilket som helst stadium i reaksjonen; den kan til og med finnes fra begynnelsen av). Oppvarmingen kan fortsettes for eksempel inntil reaksjonstemperaturen er over 100 °C, f.eks. over 150 °C (f.eks. mellom omkring 150 °C og 200 °C, for eksempel omkring 170 °C). Reaksjonsblandingen kan tillates å reagere i en tidsperiode som kan bestemmes av fagmannen, for å maksimere utbytte.

Etter reaksjonens fremgangsmåte (å fremstille forbindelsen med formel II), kan blandingen avkjøles (f.eks. til under operasjonstemperaturen, som kan være omkring 170 °C) for eksempel under 150 °C, f.eks. under 125 °C og foretrukket til omkring 110 °C.

Produktet ifølge fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen (f.eks. med formel II) kan isoleres og/eller renses ved anvendelse av hvilken som helst metode, for eksempel avflaking (avkjøling av smelten), krystallisering (f.eks. fra toluen eller lignende, dvs. et annet egnet løsemiddel) og/eller ved teleskopering (etter fortynning ved tilsetning av løsemiddel som kan benyttes i et påfølgende trinn, f.eks. i fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse med formel I; følgelig kan 2-metyltetrahydrofuran benyttes).

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen (for å fremstille forbindelsen med formel II) kan utføres i nærværet av foretrukket minst én ekvivalent av etylenkarbonat (for å maksimere utbytte) sammenlignet med molekvivalentene av forbindelse med formel IV. Opptil 2 (f.eks. opptil omkring 1,5, f.eks. opptil omkring 1,2) ekvivalenter av etylenkarbonat kan imidlertid benyttes. En større overskudd kan også benyttes, skjønt dette ikke er ønskelig på grunn av det ytterligere unødige avfallet av ureagert utgangsmateriale.

I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen tilveiebringes det en kombinasjon av fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen beskrevet heri. Det tilveiebringes for eksempel en fremgangsmåte for fremstillingen av en forbindelse med formel II (som omfatter reaksjon av en forbindelse med formel IV og etylenkarbonat som definert tidligere heri; i det følgende betegnet som fremgangsmåte (iii)) etterfulgt av en fremgangsmåte for fremstillingen av en forbindelse med formel I (som omfatter reaksjon av en forbindelse med formel II og formel II; i det følgende betegnet som fremgangsmåte (i)), eventuelt etterfulgt av krystallisering (eller utfelling) som tidligere beskrevet heri (i det følgende betegnet som fremgangsmåte (ii)). Det vil si at hvilke som helst av fremgangsmåtene beskrevet heri fordelaktig kan benyttes sammen (dvs. i sekvens).

Dessuten, i en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen, kan forbindelser med formel I der R^1 representerer hydrogen, som kan produseres av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen beskrevet heri, modifiseres ytterligere, for eksempel for å produsere forbindelser med formel I der R^1 representerer C_{1-6} -alkyl eventuelt substituert med en eller flere -OH-grupper. Slike forbindelser kan for eksempel fremstilles ved alkylering i nærværet av en forbindelse med formel VI,



hvor X^2 representerer en egnet avspaltende gruppe, slik som én definert tidligere heri med hensyn til X^1 (f.eks. halo), og R^{1a} representerer C_{1-6} -alkyl eventuelt substituert med én eller flere -OH, under reaksjonsbetingelser slik som de beskrevet her. Ytterligere, i tilfellet hvor forbindelser der R^1 representerer C_{1-6} -alkyl sluttsubstituert med en -OH-gruppe (f.eks. $-CH_2-CH_2-OH$) skal fremstilles, kan forbindelser med formel I der R^1 representerer H omsettes med en forbindelse med formel VII,



hvor X^3 representerer en egnet avspaltende gruppe, slik som én definert tidligere heri med hensyn til X^1 (f.eks. halo), R^{1b} representerer C_{1-6} -alkyl og R^{1c} representerer eventuelt substituert C_{1-6} -alkyl under standard alkyleringsreaksjonsbetingelser slik som de beskrevet heri, etterfulgt av egnede reduksjonsreaksjonsbetingelser (f.eks. de som fremmer reduksjonen av esterenheten til en $-CH_2-OH$ -del, slik som nærværet av $LiAlH_4$, $LiBH_4$ eller et annet egnet reduksjonsmiddel). Slike reaksjonsbetingelser kan være beskrevet i US-patentsøknad US 2008/0214860, (særlig reaksjonsbetingelsene benyttet for å fremme fremstillingen av reaksjoner av formel I der R^1 representerer $-CH_2-CH_2-OH$ fra tilsvarende forbindelser med formel I der R^1 representerer H).

Fordelaktig, og som nevnt heri, kan fremgangsmåtene benyttet heri kombineres sekvensielt, for eksempel kan følgende sekvens nevnes: fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse med formel II (valgfri), etterfulgt av fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse med formel I der R^1 representerer H (som kan benytte en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel II som beskrevet heri), etterfulgt av omdannelse av forbindelsen med formel I til én der R^1 representerer C_{1-6} -alkyl eventuelt substituert med én eller flere -OH (f.eks. $-CH_2CH_2-OH$).

Mellomforbindelser beskrevet heri og derivater derav (f.eks. beskyttede derivater) kan være kommersielt tilgjengelige, er kjent i litteraturen eller kan oppnås ved konvensjonelle syntetiske prosedyrer i henhold til kjente teknikker,

fra lett tilgjengelige utgangsmaterialer ved anvendelse av egnede reagenser og reaksjonsbetingelser.

5 Substituenten på forbindelser med formel I eller hvilke som helst relevante mellomforbindelser for slike forbindelser (eller salter, solvater eller derivater derav), for eksempel substituenten definert av R^1 og X, kan modifiseres én eller flere ganger før, etter eller under fremgangsmåtene beskrevet over gjennom metoder som er velkjent for fagmannen. Eksempel på slike metoder inkluderer substitusjoner, reduksjoner, oksidasjoner, alkyleringer, acyleringer, hydrolyser, 10 forestringer, eterifiseringer, halogeneringer, nitreringer, diazotiseringer eller kombinasjoner av slike metoder.

15 Det nevnes heri at spesifikke funksjonsgrupper kan være beskyttet. Det vil også være underforstått for fagmannen at i fremgangsmåtene beskrevet over, kan andre funksjonsgrupper av mellomforbindelser være, eller kan måtte være, beskyttet av beskyttelsesgrupper.

20 I alle tilfeller inkluderer funksjonsgrupper som det er ønskelig å beskytte hydroksy (skjønt visse hydroksygrupper i fremgangsmåtene beskrevet heri er spesifikt indikert som å være ubeskyttet, dvs. frie -OH-derivater). Egnede beskyttelsesgrupper for hydroksy inkluderer trialkylsilyl- og diarylalkylsilylgrupper (f.eks. *tert*-butyldimetylsilyl, *tert*-butyldifenylsilyl eller trimetylsilyl), tetrahydropyranyl- og alkylkarbonylgrupper (f.eks. metyl- og etylkarbonylgrupper). De mest foretrukne beskyttelsesgruppene for hydroksy 25 inkluderer imidlertid alkylarylgrupper, slik som eventuelt substituert benzyl.

Beskyttelsen og avbeskyttelsen av funksjonsgrupper kan finne sted før eller etter hvilke som helst av reaksjonstrinnene beskrevet heri.

30 Beskyttelsesgrupper kan fjernes i henhold til teknikker som er velkjent for fagmannen og som beskrevet i det følgende.

35 Anvendelsen av beskyttelsesgrupper beskrives i "Protective Groups in Organic Chemistry", redigert av J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973), og "Protective Groups in Organic Synthesis", 3. utgave, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

Forbindelsene med formel I oppnådd ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan separeres og/eller isoleres ved standard teknikker, for eksempel ved kromatografi, krystallisering, fordamping av løsemiddel og/eller filtrering.

5 Det er underforstått at den rensede forbindelsen med formel I dannet på denne måten av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, også kan inneholde andre materialer enn de spesifisert over.

10 Dette produktet kan renses ytterligere ved anvendelse av hvilken som helst separasjons-/renseteknikk eller kombinasjon av teknikker, inkludert ytterligere krystallisering, destillering, faseseparasjon, adsorpsjon, f.eks. ved anvendelse av molekylsiler og/eller aktivert karbon, og skrubbing.

15 Fremgangsmåtene beskrevet heri kan opereres som en batchfremgangsmåte eller opereres som en kontinuerlig fremgangsmåte. De kan for eksempel gjennomføres i "strømningsmodus" og oppvarmes på hvilken som helst egnet måte, f.eks. med olje, damp, elektrisitet eller foretrukket oppvarmes med mikrobølger (og fremgangsmåten kan følgelig utføres ved anvendelse av et mikrobølgeassistert, organisk synteseanordning med kontinuerlig strømning) og
20 kan gjennomføres i hvilken som helst skala. Fordelaktig, ved anvendelse av spesifikke anordninger som er tilpasset for å tilrettelegge for mikrobølgeassistert, organisk syntese med kontinuerlig strømning, da kan reaksjonen gjennomføres i hvilken som helst skala (selv i en relativt stor skala) ved anvendelse av mikrobølgestråling.

25 Generelt kan fremgangsmåtene beskrevet heri ha den fordelen at forbindelsene med formel I kan produseres på en måte som bruker færre reagenser og/eller løsemiddel, og/eller krever færre reaksjonstrinn (f.eks. distinkte/separate reaksjonstrinn), sammenlignet med fremgangsmåter beskrevet i kjent teknikk.

30 Fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen kan også ha fordelen av at de ønskede forbindelsene (f.eks. av formel I og/eller formel II) produseres i høyere utbytte, i høyere renhet, i høyere selektivitet (f.eks. høyere geometrisk selektivitet), på kortere tid, i en mer praktisk (dvs. enkel å håndtere) form, fra mer praktiske
35 (dvs. enkle å håndtere) forløpere, ved en lavere kostnad og/eller med mindre anvendelse og/eller svinn av materialer (inkludert reagenser og løsemiddel) sammenlignet med prosedyrer beskrevet i kjent teknikk. Det kan videre være

flere miljømessige fordeler ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, slik som omgåelsen av anvendelsen av visse løsemiddel eller reagenser.

5 Følgende eksempel er bare illustrerende eksempel på fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen beskrevet heri.

Alt anvendt utstyr, alle anvendte reagenser og løsemiddel var standard laboratorieutstyr, f.eks. glasstøy, oppvarmingsanordninger og HPLC-anordninger.

10

EKSEMPEL 1A

(A) Syntese av 4-(2-hydroksyetoksy)benzofenon

15 (i) En blanding av etylenkarbonat (14,26 g), xylener (1,19 g) og 4-hydroksybenzofenon (30,41 g) ble oppvarmet til 88 °C. Natriumjodid (1615 mg) ble tilsatt. Oppvarming ble fortsatt inntil blandingens temperatur nådde 169 °C. Smelten ble avkjølt til 110 °C, og metanol (12,76 g), natriumhydroksid (50 % vandig løsning; 4,01 g), toluen (42,51 g) og vann (28,88 g) ble tilsatt. Det nedre sjiktet ble separert ("kuttet") og kassert. Toluene (18,1 g) ble tilsatt, og løsemidlene ble fordampet ved oppvarming til kokepunktet 111 °C. 4-(2-hydroksyetoksy)benzofenon ble isolert ved krystallisering, og filtrering ved 17 °C resulterte i 34,1 g (92 %) beige krystaller.

25 (ii) En blanding av etylenkarbonat (124,6 g; 1,07 ekv.), natriumjodid (6,3 g; 0,03 ekv.), 4-hydroksybenzofenon (262 g; 1 ekv.) og toluen (8,1 g) ble oppvarmet. Ved 99 °C ble en klar løsning oppnådd. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet med refluxkondensator til 176 °C over en time, der gassutvikling forekom. Etter en ytterligere ½ time ved 176 °C ble reaksjonsblandingen avkjølt til 122 °C, og toluen (350 g) og vann (24 g) ble tilsatt. Den nedre fasen ble kuttet og kassert. Mer vann (14 g) ble tilsatt, og den nedre fasen ble igjen kuttet og kassert. Vann og toluen (totalt 95 g) ble fjernet azeotropisk da et kokepunkt på 111 °C ble nådd. Mer toluen (114 g) ble tilsatt, og produktet ble isolert ved filtrering ved 8 °C. Totalt ble 302 g 4-(2-hydroksyetoksy)benzofenon (94 %) oppnådd etter tørking, som hvite krystaller (99,8 % kromatografisk renhet).

35

(B) Syntese av Ospemifene®

Nitrogenatmosfære ble tilført under reaksjonen. Sinkstøv (1,29 g, 19,76 mmol; 2,66 ekv.) og 2-metyl-THF (14 ml) ble fylt i en flaske og avkjølt til under -5 °C.

5 TiCl_4 (1,1 ml; 10,03 mmol; 1.35 ekv.) ble sakte tilsatt (over 20 minutter; ettersom tilsetningen er eksoterm) til sinkslurryen, mens temperaturen ble opprettholdt under 0 °C. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til reflux (82 °C) og refluksert i 2 timer. En fremstilt løsning av begge ketoner (1,80 g 4-(2-hydroksyetoksy)benzofenon (se (A) over); 7,43 mmol; 1 ekv.; 1,25 g 3-klorpropiofenon; 7,43 mmol; 1 ekv.) i 2-metyl-THF (5 ml) ble sakte tilsatt til den

10 svarte reaksjonsblandingen ved reflux. Temperaturen steg til 85 °C. Reaksjonsblandingen ble refluksert i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur. 4,6 ml 1 M HCl og 4,2 ml 6 M HCl ble tilsatt og blandingen omrørt i 10 minutter. Deretter ble 13 ml toluen tilsatt, og

15 reaksjonsblandingen ble omrørt i 15 min. Sjøktene ble separert. Toluensjøktet ble vasket med 4 ml vann og tørket over MgSO_4 . Kvantitativ HPLC fra toluenløsning viser 38 % utbytte og forholdet Z/E-isomerer av Ospemifene 4,3/1. Toluenløsningen ble vasket med 8,5 ml kons. NaHCO_3 , 6 ml vann og tørket over MgSO_4 . 3,05 g ubearbeidet produkt ble oppnådd etter konsentrering på en

20 rotavapor (bad 34 °C). Krystallisering i metanol (13 ml) og vann (2,5 ml) ga en olje. Denne løsningen ble oppvarmet inntil den var en klar løsning, og fikk deretter avkjøle seg sakte til romtemperatur (krystaller dukket opp), og fikk deretter stå over natten ved +8 °C. Krystallene ble filtrert, skylt med 60 % MeOH/vann og tørket. 0,787 g lysegult faststoff ble oppnådd, ved en renhet på

25 92,8 % ved HPLC (areal-%), og et utbytte på 26 % (beregnet som rent produkt).

(C) Syntese av Fispemifene

- 30 (i) Fispemifene® fremstilles direkte fra McMurry-reaksjonen av 3-klorpropionfenon med det egnede benzofenonet.
- (ii) Fispemifene® fremstilles også ved omsetting av Ospemifene® (produsert ved (B) over) ved reaksjon i nærværet av en forbindelse med formel VII som definert heri, men der R^{1b} representerer $-\text{CH}_2-$, etterfulgt av reduksjon av
- 35 mellomproduktet som dannes.

EKSEMPEL 1B**Alternativ syntese av Ospemifene®**

5 Hydroksyetoksybenzofenon (67,66 g, 279,3 mmol, 1 ekv.), 3-klorpropionfenon (47,24 g, 279,3 mmol, 1 ekv.), sinkpulver (69,45 g, 1062 mmol, 3,8 ekv.) og 2-metyltetrahydrofuran (895 g, 1041 ml) ble fylt i reaktoren. Slurrien ble avgasset, og beholderen ble fylt med nitrogengass. Slurrien ble avkjølt til <15 °C, og deretter ble titantetraklorid (101,5 g, 535,1 mmol, 1,92 ekv.) sakte

10 dosert, mens en temperatur under 20 °C ble opprettholdt. Slurrien ble oppvarmet til 50 °C, og temperaturen ble opprettholdt i 15 minutter. Slurrien ble oppvarmet til 70 °C, og trykket ble redusert, og 2-metyltetrahydrofuran (403 g) ble destillert av ved 70 °C and 650 mbar over 1 time. Sink(er) ble filtrert av, og filteret ble skylt med 2-metyltetrahydrofuran (64 g). Trykket ble redusert til

15 200 mbar, og 2-metyltetrahydrofuran (344 g) ble destillert av ved 43–53 °C og 200–160 mbar trykk (total mengde rent resirkulert 2-metyltetrahydrofuran er 76 %). Toluen (151 g) ble fylt i. En blanding av saltsyre (aq) (116 g, 37 %) og vann (281 g) ble tilsatt mens temperaturen ble opprettholdt under 20 °C. Den nedre vandige fasen ble kuttet (ved 30 °C) og kassert. Vann (128 g) ble tilsatt.

20 Den nedre vandige fasen ble kuttet (ved 55 °C) og kassert. Vann (131 g) ble tilsatt igjen, og den nedre vandige fasen ble igjen kuttet (ved 55 °C) og kassert. Trykket ble redusert, og 2-metyltetrahydrofuran + toluen + vann ble destillert av ved 150–50 bar og 37–60 °C inntil det var et restvolum på omkring 130 ml. Før fremgangsmåten for krystallisering/utfelling var forholdet *Z:E*-isomerer av

25 Ospemifene omkring 5,5:1. Deretter ble metanol (125 g) fylt i, og løsningen ble filtrert. Til filtratet ble det tilsatte metanol til en totalvekt på 572 g (innhold estimert til 121 g ubearbeidet produkt + toluen og 451 g metanol). Vann (148 g) ble tilsatt til filtratet, og løsningen ble oppvarmet til 50 °C. Løsningen ble deretter avkjølt til 48 °C og kimet. Blandingen ble sakte avkjølt til 15 °C over

30 5 timer og opprettholdt ved denne temperaturen over natten. Produktet ble isolert ved filtrering, og filterkaken ble skylt med metanol (aq) (74 %, 141 g). Utbytte 50,4 g etter tørking (47,6 %). Renhet >99 % ved HPLC (standard). Det ubearbeidede produktet inneholdt 98,81 % *Z*-isomer, 0,61 % *E*-isomer (følgelig et *Z:E*-forhold på 162:1) og 0,58 % andre produkter. Det oppnådde produktet (i

35 et utbytte på 96%; følgelig reduseres fordelaktig utbyttet ikke signifikant) etter rekrystallisering var 99,9 % *Z*-isomer, 0,05 % *E*-isomer (følgelig et *Z:E*-forhold

på 1991:1) og 0,05 % andre produkter. Følgelig oppnås en ekstremt ren og selektiv Z-isomer av forbindelsen med formel I ved denne fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen.

5 **EKSEMPEL 2**

Ospemifene®, en eller annen egnet forbindelse ifølge oppfinnelsen (f.eks. Fispemifene®), kan formuleres til en farmasøytisk akseptabel formulering ved anvendelse av standard prosedyrer.

10

Det tilveiebringes for eksempel en fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk formulering omfattende Ospemifene® (eller en annen egnet forbindelse ifølge oppfinnelsen, f.eks. Fispemifene®) eller et salt derav, der fremgangsmåten er karakterisert ved at den som et fremgangsmåtetritt inkluderer en fremgangsmåte som definert tidligere heri. Fagmannen vil vite at slike farmasøytiske formuleringer vil omfatte/bestå av (f.eks. en blanding av aktiv ingrediens (dvs. Ospemifene® eller en annen egnet forbindelse ifølge oppfinnelsen, f.eks. Fispemifene®, eller et salt derav) og farmasøytisk akseptabel eksipient, hjelpestoff, fortynner og/eller bærer).

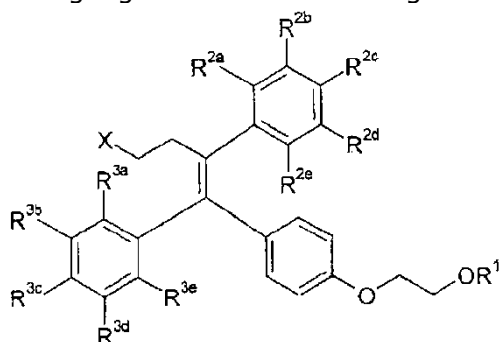
15

20

Det tilveiebringes ytterligere en fremgangsmåte for fremstillingen av en farmasøytisk formulering omfattende Ospemifene® (eller en annen egnet forbindelse ifølge oppfinnelsen, f.eks. Fispemifene®; eller et salt derav), der fremgangsmåten omfatter å bringe Ospemifene® (eller en annen egnet forbindelse ifølge oppfinnelsen, f.eks. Fispemifene®), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav (som kan være dannet ved en fremgangsmåte som tidligere beskrevet heri) i forbindelse med (et) farmasøytisk akseptabelt/akseptable eksipient(er), hjelpestoff, fortynner(e) og/eller bærer(e).

25

30

Patentkrav**1.** Fremgangsmåte for fremstillingen av en forbindelse med formel I,

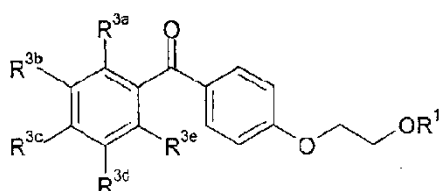
hvor:

5 X representerer halo eller -OH;

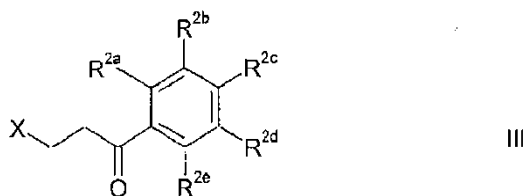
R¹ representerer H eller C₁₋₆-alkyl usubstituert eller substituert med én eller flere -OH-gruppe;

hver R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} og R^{3e} uavhengig representerer H eller -OH;

10 der fremgangsmåten omfatter reaksjon av en forbindelse med formel II,



hvor R¹ og R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} og R^{3e} er som definert over, med en forbindelse med formel III,



15

hvor X og R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d} og R^{2e} er som definert over.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor:

X representerer klor; og/eller

R^1 representerer H, og/eller R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} og R^{3e} alle representerer H.

3. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 2, hvori:

5 forbindelsen med formel I har et Z:E-forhold for geometriske isomerer på større enn 4:1;

fremgangsmåten utføres i fraværet av løsemiddel eller i nærværet av 2-metyltetrahydrofuran; og/eller

10 fremgangsmåten utføres i nærværet av en titankloridforbindelse og et reduksjonsmiddel, eventuelt hvori titankloridforbindelsen og reduksjonsmiddelet er $TiCl_4$ og sink.

4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori molforholdet til forbindelsene med formel II og III i fremgangsmåten ifølge
15 oppfinnelsen er omkring 1:1 og/eller molekvivalenten av titankloridforbindelsen i forhold til forbindelsen med formel II eller III er 1,3:1.

5. Fremgangsmåte for isoleringen/rensingen av en forbindelse med formel I som definert i krav 1, der fremgangsmåten omfatter fremstilling av en forbindelse
20 med formel I ved fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, etterfulgt av krystallisering eller utfelling av forbindelsen, i et løsemiddelsystem.

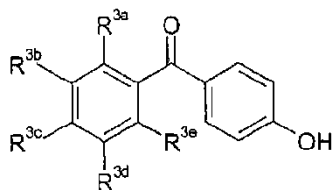
6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvori løsemiddelsystemet omfatter en alkohol, eventuelt blandet med vann.

25

7. Fremgangsmåte ifølge krav 5 eller krav 6, hvori forbindelsen med formel I oppnås i et Z:E-forhold større enn 10:1 og/eller en HPLC-renhet større enn 95 %.

30

8. Fremgangsmåte for fremstillingen av en forbindelse med formel I, der R^1 representerer H ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, som først omfatter fremstilling av en forbindelse med formel II som definert i krav 1, men der R^1 representerer H, som omfatter reaksjon av en forbindelse med formel IV,



IV

hvor R^{3a} til R^{3e} er som definert i krav 1 eller 2, med etylenkarbonat i nærværet av en katalysator, og **karakterisert ved at** reaksjonen utføres i nærværet av mindre enn 1 gram løsemiddel per gram etylenkarbonat.

5

9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, som utføres i nærværet av toluen eller xylener.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 8 eller krav 9, hvor katalysatoren er et karbonat, et metallhalid, kvaternært ammoniumhalid eller kvaternært fosfoniumhalid, eller blandinger derav.

10

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor katalysatoren er natrium- eller kaliumjodid.

15

12. Fremgangsmåte for fremstillingen av en forbindelse med formel I som definert i et hvilket som helst av kravene 1 eller 2, der fremgangsmåten omfatter:

(i) en fremgangsmåte for fremstillingen av en forbindelse med formel II ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 11;

20

(ii) en fremgangsmåte for fremstillingen av en forbindelse med formel I ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor forbindelsen med formel II oppnås fra fremgangsmåtettrinn (i) beskrevet over; og eventuelt

(iii) å isolere forbindelsen med formel I oppnådd av trinn (ii) over ifølge en fremgangsmåte ifølge krav 5, krav 6, eller krav 7.

25

13. Fremgangsmåte for fremstillingen av en forbindelse med formel I som definert i krav 1, men der R^1 representerer C_{1-6} -alkyl sluttsubstituert med en -OH-gruppe, som omfatter fremstilling av en forbindelse med formel I der R^1 representerer H, etterfulgt av reaksjon med en forbindelse med formel VII,

30



hvor X^3 representerer en egnet avspaltende gruppe, R^{1b} representerer C_{1-5} -alkyl og R^{1c} representerer eventuelt substituert C_{1-6} alkyl, etterfulgt av reduksjon av esterenheten til en $-CH_2-OH$ -del.

5

14. Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk formulering omfattende en forbindelse med formel I eller et salt derav, der fremgangsmåten er **karakterisert ved at** den som et fremgangsmåte-trinn inkluderer en fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 eller 13.

10

15. Fremgangsmåte for fremstillingen av en farmasøytisk formulering ifølge krav 14, hvor fremgangsmåten er etterfulgt av trinnet å bringe forbindelsen med formel I, eller salt dannet derav, i forbindelse med én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter, hjelpemiddel, fortynnere eller bærere.