



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 341 250**

51 Int. Cl.:  
**C07D 311/58** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04770686 .6**

96 Fecha de presentación : **11.08.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1776354**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.04.2007**

54

Título: **Procedimiento novedoso de preparación de intermediarios de nebivolol.**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.06.2010**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.06.2010**

73

Titular/es: **Hetero Drugs Limited**  
**Hetero House 8-3-166/7/1, Erragadda**  
**Hyderabad, Andhrapradesh 500 018, IN**

72

Inventor/es: **Parthasaradhi Reddy, Bandi;**  
**Rathnakar Reddy, Kura;**  
**Raji Reddy, Rapolu;**  
**Muralidhara Reddy, Dasari y**  
**Srinivas Reddy, Itiyala**

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 341 250 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

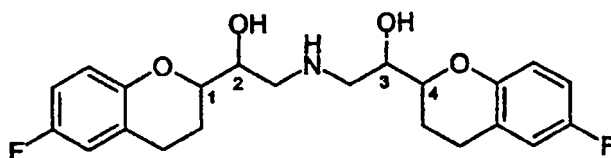
Procedimiento novedoso de preparación de intermediarios de nebivolol.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del par diastereómero deseado a partir de una mezcla de pares diastereómeros para la obtención, de este modo, de productos intermedios de nebivolol.

10 **Antecedentes de la invención**

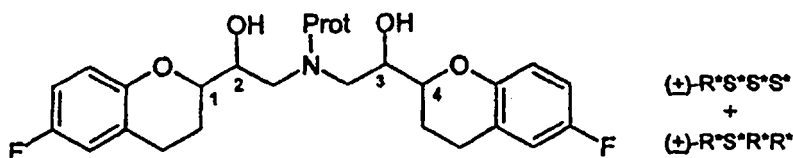
La Patente EP No. 0145067 divulga derivados de 2,2'-iminobis-etanol. Los compuestos son agentes antihipertensores. Entre ellos, el nebivolol, químicamente (+)-[2R\*[1S\*,5S\*(S\*)]]- $\alpha,\alpha'$ -[iminobis(metileno)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-metanol], es el agente antihipertensor el más importante. El nebivolol se representa por la estructura siguiente:



La estructura anterior tiene cuatro centros estereogénicos, los cuales se indican con el No. 1, 2, 3 y 4. El nebivolol es una mezcla de cantidades iguales de 2 enantiómeros que tienen la configuración SRRR y la RSSS, respectivamente.

Los procedimientos para la preparación de nebivolol y compuestos relacionados han sido descritos en las Patentes EP No. 0145067 y EP No. 0334429. De acuerdo con los procedimientos descritos en estas patentes, se requieren separaciones cromatográficas para la separación de pares diastereómeros en la etapa de producto intermedio o en la etapa final. Las separaciones cromatográficas implican operaciones adicionales, puestas a punto costosas adicionales que se suman al costo de producción. La Patente de EE.UU. No. 5.759.580 describe la separación de hidrocloreto de ( $\pm$ )-[2R\*[1S\*,5S\*(S\*)]]- $\alpha,\alpha'$ -[iminobis(metileno)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-metanol] (hidrocloreto de nebivolol) de la mezcla de ( $\pm$ )-[2R\*[1S\*,5S\*(S\*)]]+[2R\*[1S\*,5R\*(R\*)]]- $\alpha,\alpha'$ -[iminobis(metileno)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-metanol]. El rendimiento del hidrocloreto de nebivolol es extremadamente bajo (6,6%).

Los autores de la presente invención han descubierto que cuando el compuesto N-protegido de fórmula:

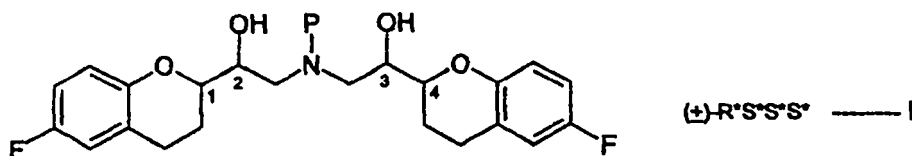


en la que -Prot es un grupo de protección, se convierte en una sal del mismo, las sales pueden someterse a cristalización fraccionada del par diastereómero deseado a partir de la mezcla de pares diastereómeros. La separación de los diastereómeros de estos compuestos N-protegidos mediante cristalización no ha sido divulgada en la técnica anterior. El par diastereómero separado es un producto intermedio útil para la preparación de nebivolol.

La cristalización fraccionada permite igualmente la purificación de los compuestos N-protegidos a partir de la masa de reacción, evitándose, de este modo, múltiples purificaciones del nebivolol bruto.

**Descripción detallada de la invención**

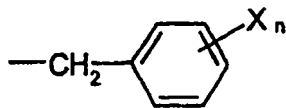
La presente invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de sales de adición de ácido de compuestos de la fórmula I:



en la que:

P es -alilo o

5



10

en la que:

15

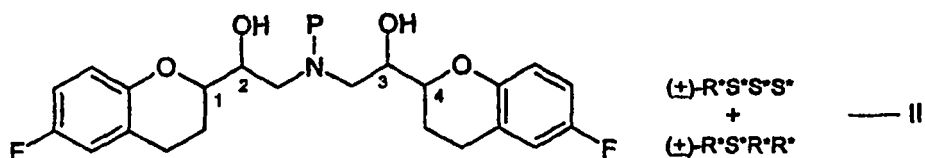
cada X independientemente es halo, nitro o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y n es 0 - 5;

que comprende:

20

a) tratar una mezcla que contiene diastereómeros racémicos de un compuesto de la fórmula II:

25



30

en la que P es tal como se ha definido en la fórmula I;

con un ácido adecuado para formar la sal de adición de ácido correspondiente:

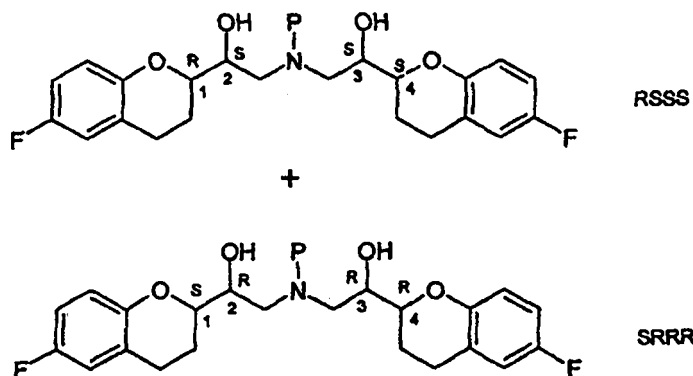
35

b) someter la sal de adición de ácido obtenida en la etapa (a) a la cristalización fraccionada a partir de un disolvente alcohólico, disolvente cetónico, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos, para obtener el par diastereómero de compuestos de la fórmula I.

40

La descripción estereoquímica que describe las configuraciones en los centros quirales usadas en la presente memoria están en el orden (1, 2, 3 y 4) mencionado en la estructura. Así, por ejemplo, la descripción estereoquímica R\*S\*S\*S\* mostrada en la fórmula I, se refiere a configuraciones R\* en el carbono "1", la configuración S\* en el 2, etc., y R\*S\*S\*S\* tiene el significado mostrado a continuación.

45



50

55

60

Los disolventes alcohólicos están seleccionados entre el grupo constituido por alcoholes de C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub>. Los disolventes alcohólicos preferibles son metanol, etanol, propanol y alcohol isopropílico.

65

Los disolventes cetónicos están seleccionados entre el grupo de cetonas de C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub>. Los disolventes cetónicos preferibles son acetona, metil isobutil cetona y metil terc-butil cetona.

## ES 2 341 250 T3

Las sales de adición de ácido se preparan tratando la mezcla que contiene compuestos de fórmula II con los ácidos correspondientes en un disolvente por medios convencionales. Los ácidos adecuados son ácidos inorgánicos, por ejemplo, haluros de hidrógeno, ácido nítrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos tales como ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos. Los ejemplos para ácidos carboxílicos que pueden mencionarse son ácido acético, ácido propanoico, ácido fórmico, ácido hidroxiaacético, ácido 2-hidroxi propanoico, ácido 2-oxipropanoico, ácido propanodioico, ácido butanodioico, ácido (Z)-2-butenodioico, ácido (E)-2-butenodioico, ácido 2-hidroxi butanodioico. Los ejemplos para ácidos sulfónicos que pueden mencionarse son ácido metano sulfónico, ácido tolueno sulfónico y ácido benceno sulfónico.

La etapa (a) se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente orgánico. La selección del disolvente no es crítica. Los disolventes pueden seleccionarse entre el grupo constituido por alcoholes de C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub>, cetonas de C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub>, ésteres de C<sub>2</sub> a C<sub>8</sub>, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados de C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub> y éteres de C<sub>2</sub> a C<sub>8</sub> y una mezcla de los mismos. Los disolventes alcohólicos preferibles son metanol, etanol, propanol y alcohol isopropílico; los disolventes cetónicos preferibles son acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, metil terc-butil cetona y dietil cetona; los disolventes ésteres preferibles son acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, acetato de terc-butil metilo y formiato de etilo; los disolventes hidrocarburos aromáticos preferibles son benceno, tolueno y xileno; los disolventes hidrocarburos halogenados preferibles son cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloruro de etileno; y los disolventes éter preferibles son terc-butil metil éter y éter dietílico. Los disolventes los más preferidos son metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, metil terc-butil cetona, dietil cetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y tetrahidrofurano.

Preferiblemente, la cristalización fraccionada puede llevarse a cabo en condiciones esencialmente anhidras. El mantenimiento de las condiciones anhidras durante la cristalización no es esencial, pero es para evitar la incompleta cristalización de algunas sales de adición de ácido.

La cristalización puede llevarse a cabo mediante procedimientos comúnmente conocidos tales como enfriamiento, adición de un anti-disolvente, siembra y eliminación parcial del disolvente o una combinación de los mismos. La cristalización fraccionada puede llevarse a cabo, preferiblemente, a aproximadamente 0°C hasta 45°C y más preferiblemente a aproximadamente 0°C hasta 35°C.

Las sales de adición de ácido de las fórmulas I y II son nuevas e igualmente forman parte de la invención.

Las sales de adición de ácido preferidas de la fórmula I preparadas de acuerdo con la presente invención son sales de haluros de hidrógeno, sulfatos de hidrógeno, sulfatos y ácido sulfónico.

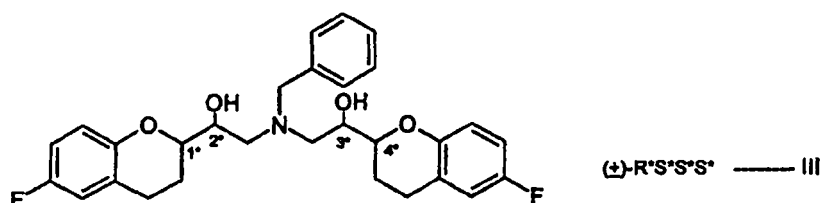
Las sales de adición de ácido más preferidas de la fórmula i son haluros de hidrógeno tales como cloruro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno y bromuro de hidrógeno, siendo aún más preferida la sal de cloruro de hidrógeno.

La etapa (a) y (b) puede realizarse en el mismo disolvente o diferente disolvente. Aun cuando la etapa (a) y (b) pueden realizarse en diferentes disolventes, se prefiere llevar a cabo la etapa de formación de sal y la cristalización fraccionada en el mismo disolvente con el fin de simplificar el procedimiento.

Igualmente, las sales de adición de ácido pueden prepararse a partir de la masa de reacción obtenida como una parte de la síntesis de los compuestos de la fórmula II.

Las sales de adición de ácido cristalinas del compuesto de las fórmulas I y II son nuevas.

Las sales de adición de ácido más preferidas del compuesto de la fórmula i preparadas de acuerdo con la presente invención son sales de adición de haluro de hidrógeno de la fórmula III:



La sal de adición de haluro de hidrógeno aún más preferida de la fórmula III es la sal de cloruro de hidrógeno.

El procedimiento descrito anteriormente puede igualmente usarse como un procedimiento de purificación para la eliminación del par diastereómero no deseado procedente del par diastereómero deseado, mediante la basificación de la sal de adición de ácido del compuesto de la fórmula I contaminado con el par diastereómero no deseado y, a

## ES 2 341 250 T3

continuación, siguiendo las etapas (a) y (b) del procedimiento anteriormente descrito. La purificación puede realizarse hasta que se alcance el nivel de pureza diastereómera deseada.

Los compuestos de la fórmula II pueden obtenerse mediante los procedimientos conocidos en la técnica. Así, por ejemplo, los compuestos de la fórmula II se obtienen mediante el procedimiento descrito en la Patente EP No. 0145067 y la Patente EP No. 0334429.

Las sales de adición de ácido la fórmula I son productos intermedios para la preparación de neбиволол y sales aceptables farmacéuticamente del mismo y pueden convertirse en neбиволол mediante basificación con una base, eliminación del grupo de protección "P" mediante los procedimientos conocidos en la técnica y, opcionalmente, la conversión de neбиволол en una sal aceptable farmacéuticamente. Las sales aceptables farmacéuticamente han sido descritas en la Patente de EE.UU. No. 5.759.580 y se incorporan en la presente memoria para referencia. La selección de la base no es crítica, pero puede seleccionarse a partir de hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos; amoníaco y aminas. La base amina puede ser una amina primaria tal como metilamina o etilamina; amina secundaria tal como dietilamina o dimetilamina; y amina terciaria tal como trietilamina, trimetilamina o dimetilaminopiridina. La basificación puede llevarse a cabo en agua o en un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos. Los disolventes usados en la presente memoria puede seleccionarse entre el grupo constituido por alcoholes de C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub>, cetonas de C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub>, ésteres de C<sub>2</sub> a C<sub>8</sub>, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados de C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub> y éteres de C<sub>2</sub> a C<sub>8</sub> y una mezcla de los mismos. Los disolventes alcohólicos preferibles son metanol, etanol, propanol y alcohol isopropílico; los disolventes cetónicos preferibles son acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, metil terc-butil cetona y dietil cetona; los disolventes éster preferibles son acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, acetato de terc-butil metilo y formiato de etilo; los disolventes hidrocarburos aromáticos preferibles son benceno, tolueno y xileno, los disolventes hidrocarburos halogenados preferibles son cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloruro de etileno; y los disolventes éter preferibles son terc-butil metil éter y éter dietílico. Los disolventes orgánicos los más preferibles son metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, metil terc-butil cetona, dietil cetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y tetrahidrofurano. Así, por ejemplo, si P es bencilo, en ese caso, puede usarse hidrogenación catalítica que usa catalizador de hidrogenación tal como paladio o platino sobre carbón, para la desprotección y, si P es alilo, en ese caso, puede llevarse a cabo la reacción con un compuesto de metal noble apropiado tal como PdCl<sub>2</sub> o Rh[P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>]Cl.

La hidrogenación se lleva a cabo en un disolvente. La selección del disolvente no es crítica y puede seleccionarse entre el grupo constituido por alcoholes de C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub>, cetonas de C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub>, ésteres de C<sub>2</sub> a C<sub>8</sub>, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados de C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub> y éteres de C<sub>2</sub> a C<sub>8</sub> y una mezcla de los mismos. Los disolventes alcohólicos preferibles son metanol, etanol, propanol y alcohol isopropílico; los disolventes cetónicos preferibles son acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, metil terc-butil cetona y dietil cetona; los disolventes éster preferibles son acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, acetato de terc-butil metilo y formiato de etilo; los disolventes hidrocarburos aromáticos preferibles son benceno, tolueno y xileno, los disolventes hidrocarburos halogenados preferibles son cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloruro de etileno; y los disolventes éter preferibles son terc-butil metil éter y éter dietílico. Los disolventes orgánicos los más preferibles son metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, metil terc-butil cetona, dietil cetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y tetrahidrofurano.

La "condición esencialmente anhidra" se refiere a un contenido en agua menor del 10%, preferiblemente menor del 5% y más preferiblemente menor del 2% de la masa total en peso.

En un procedimiento preferido, el (±)-[1S\*(R\*)]- (o (±)-[1S\*(S\*)])-(6-fluoro-3,4-dihidro-α-[(fenilmetil)amino]metil]-2H-1-benzopiran-2-metanol, se hace reaccionar con (±)-[1S\*(S\*)]- (o (±)-[1S\*(R\*)])-(6-fluoro-3,4-dihidro-2-oxiranil-2H-1-benzopirano en un disolvente de alcohol de C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub> o de cetona de C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub>, para obtener (±)-[2R\*[1S\*,5S\*(S\*)]]+[2R\*[1S\*,5R\*(R\*)]]-α,α'-[fenilmetiliminobis(metileno)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-metanol], se agrega a la masa de reacción haluro de hidrógeno, sulfato o sulfato de hidrógeno, se realiza la cristalización a aproximadamente 0°C hasta 45°C, se filtra el sólido separado para obtener la sal correspondiente de (±)-[2R\*[1S\*,5S\*(S\*)]]-α,α'-[fenilmetiliminobis(metileno)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-metanol], la sal se basifica en un disolvente para obtener la base libre de (±)-[2R\*[1S\*,5S\*(S\*)]]-α,α'-[fenilmetiliminobis(metileno)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-metanol] y la base libre se somete a hidrogenación catalítica con hidrógeno usando paladio sobre carbón como catalizador.

La adición del haluro de hidrógeno puede realizarse pasando haluro de hidrógeno gas, por ejemplo, HCl (gas) a través de la masa de reacción o agregando haluro de hidrógeno disuelto en un disolvente a la masa de reacción.

Salvo que se especifique lo contrario, la porción alquilo del alcohol de C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub>, cetona de C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub>, éster de C<sub>2</sub> a C<sub>8</sub>, hidrocarburo halogenado de C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub> y éter de C<sub>2</sub> a C<sub>8</sub> usado, puede ser recta o ramificada, no substituida o substituida con, por ejemplo, grupos alcoxi, halógeno, nitro, ciano o hidroxilo.

La invención se describirá adicionalmente mediante los ejemplos siguientes, los cuales son ilustrativos en vez de limitativos.

## ES 2 341 250 T3

### Ejemplo 1

La solución de bencil amina (14,89 g) en etanol (90 ml) se agregó a una mezcla de ( $\pm$ )-[1S\*(R\*)]-6-fluoro-3,4-dihidro-2-oxiranil-2H-1-benzopirano (9 g) y etanol (90 ml) gota a gota a la temperatura de reflujo durante 15 minutos. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó hasta reflujo y se mantuvo durante 5 horas a la temperatura de reflujo. A continuación, se separó por destilación el etanol bajo vacío a 50°C. A este residuo se agregó éter diisopropílico (50 ml) y se agitó durante 30 minutos a 0-5°C. A continuación, se filtró el sólido separado, se lavó con éter diisopropílico enfriado y se secó, proporcionando 8,5 g de ( $\pm$ )-[1S\*(R\*)]-6-fluoro-3,4-dihidro- $\alpha$ -[[fenilmetil]amino]metil]-2H-1-benzopirano-2-metanol (pureza mediante HPLC: 97%).

### Ejemplo 2

La mezcla de ( $\pm$ )-[1S\*(R\*)]-6-fluoro-3,4-dihidro- $\alpha$ -[[fenilmetil]amino]metil]-2H-1-benzopirano-2-metanol (100 g, obtenido en el Ejemplo 1), ( $\pm$ )-[1S\*(S\*)]-6-fluoro-3,4-dihidro-2-oxiranil-2H-1-benzopirano (90 ml) y etanol (2000 ml) se calentó a temperatura de reflujo y se agitó durante 8 horas a la misma temperatura, obteniéndose ( $\pm$ )-[2R\*[1S\*,5S\*(S\*)]]+[2R\*[1S\*,5R\*(R\*)]]- $\alpha,\alpha'$ -[fenilmetiliminobis(metileno)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-metanol] (la relación de ( $\pm$ )-[2R\*[1S\*,5S\*(S\*)]] a ( $\pm$ )-[2R\*[1S\*,5R\*(R\*)]] es de 1:1,1). A continuación, la masa de reacción se enfrió a 10°C, el pH se ajustó a 2 con HCl gas y se agitó durante 45 minutos a 25°C a 30°C. A continuación, el sólido separado se filtró y secó, proporcionando 80,7 g de sal hidrocloreto de ( $\pm$ )-[2R\*[1S\*,5S\*(S\*)]]- $\alpha,\alpha'$ -[fenilmetiliminobis(metileno)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-metanol] (pureza mediante HPLC 99,0%; la relación de ( $\pm$ )-[2R\*[1S\*,5S\*(S\*)]] a ( $\pm$ )-[2R\*[1S\*,5R\*(R\*)]] es de 99,4:0,6).

### Ejemplo 3

La mezcla de solución de NaHCO<sub>3</sub> al 10% (800 ml) y sal hidrocloreto de ( $\pm$ )-[2R\*[1S\*,5S\*(S\*)]]- $\alpha,\alpha'$ -[fenilmetiliminobis(metileno)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-metanol] (80,7 g) obtenida anteriormente, se agitó durante 15 minutos y, a continuación, se extrajo dos veces con acetato de etilo (1600 ml). A continuación, se lavó la capa orgánica con agua (800 ml) y solución de cloruro sódico al 20% (400 ml) y, a continuación, se separó por destilación el disolvente, proporcionando 38,4 g de residuo de ( $\pm$ )-[2R\*[1S\*,5S\*(S\*)]]- $\alpha,\alpha'$ -[fenilmetiliminobis(metileno)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-metanol].

La mezcla de residuo de ( $\pm$ )-[2R\*[1S\*,5S\*(S\*)]]- $\alpha,\alpha'$ -[fenilmetiliminobis(metileno)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-metanol] (38,4 g, obtenido anteriormente), paladio al 10% sobre carbón vegetal (10 g) y etanol (1300 ml) se introdujo en un matraz de hidrogenación y se sometió a hidrogenación bajo una presión de hidrógeno de 245 kPa durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró sobre HI-FLO y se lavó con etanol. El disolvente se separó por destilación, se agregó acetonitrilo (200 ml) y se agitó durante 10 minutos. A continuación, el sólido separado se filtró y se lavó con acetonitrilo, proporcionando 10 g de ( $\pm$ )-[2R\*[1S\*,5S\*(S\*)]]- $\alpha,\alpha'$ -[iminobis(metileno)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-metanol] (Nebivolol) (pureza mediante HPLC: 99,3%).

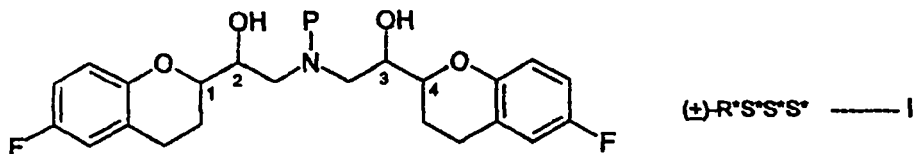
### Ejemplo 4

El Nebivolol (10 g) obtenido en el Ejemplo 3 se disolvió en la mezcla de dicloruro de metileno (150 ml) y etanol (100 ml) a 45°C y, a continuación, se enfrió a 10°C. A continuación, se ajustó el pH de la solución a 2 con HCl gas, se agitó durante 10 minutos y se destiló el disolvente. A continuación, se filtró el sólido y se lavó con acetona, proporcionando 7 g de sal hidrocloreto de Nebivolol (pureza mediante HPLC: 99,8%).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de sales de adición de ácido de compuestos de la fórmula I:

5



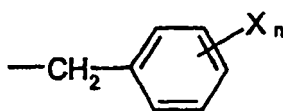
10

en la que:

15

P es -alilo o

20



25

en la que:

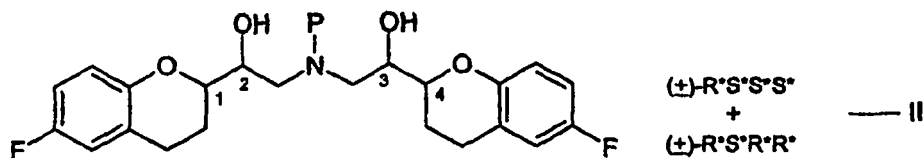
cada X independientemente es halo, nitro o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y n es 0 - 5;

30

que comprende:

35

a) tratar una mezcla que contiene diastereómeros racémicos de un compuesto de la fórmula II:



40

45

en la que P es tal como se ha definido en la fórmula I;

con un ácido adecuado para forma la sal de adición de ácido correspondiente:

50

b) someter la sal de adición de ácido obtenida en la etapa (a) a la cristalización fraccionada a partir de un disolvente alcohólico, disolvente cetónico, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos, para obtener el par diastereómero de compuestos de la fórmula I.

55

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente alcohólico está seleccionado entre el grupo constituido por alcoholes de C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub>.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el disolvente alcohólico está seleccionado entre metanol, etanol, propanol y alcohol isopropílico.

60

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el disolvente alcohólico es etanol.

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente cetónico está seleccionado entre el grupo constituido por cetonas de C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub>.

65

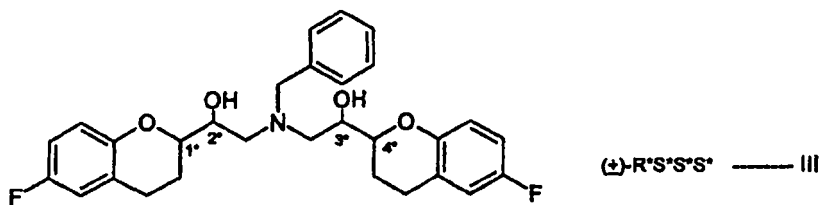
6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el disolvente cetónico está seleccionado entre acetona, metil isobutil cetona y metil terc-butil cetona.

## ES 2 341 250 T3

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el disolvente cetónico es acetona.
8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal de adición de ácido se prepara tratando el mezcla que contiene compuestos de la fórmula II con el ácido correspondiente en un disolvente.
9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el ácido es un ácido inorgánico o un ácido orgánico.
10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el ácido inorgánico es un haluro de hidrógeno, ácido nítrico o ácido fosfórico.
11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el haluro de hidrógeno es cloruro de hidrógeno.
12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el ácido orgánico es un ácido carboxílico o un ácido sulfónico.
13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el ácido carboxílico está seleccionado entre ácido acético, ácido propanoico, ácido fórmico, ácido hidroxiaético, ácido 2-hidroxi propanoico, ácido 2-oxopropanoico, ácido propano dioico, ácido butanodioico, ácido (Z)-2-butenodioico, ácido (E)-2-butenodioico y ácido 2-hidroxi butanodioico.
14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el ácido sulfónico está seleccionado entre ácido metano sulfónico, ácido tolueno sulfónico y ácido benceno sulfónico.
15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el disolvente es un disolvente orgánico.
16. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el disolvente orgánico está seleccionado entre el grupo constituido por alcoholes de C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub>, cetonas de C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub>, ésteres de C<sub>2</sub> a C<sub>8</sub>, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados de C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub> y éteres de C<sub>2</sub> a C<sub>8</sub> y mezclas de los mismos.
17. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, en el que los disolventes alcohólicos son metanol, etanol, propanol y alcohol isopropílico; los disolventes cetónicos son acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, metil terc-butil cetona y dietil cetona; los disolventes éster son acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, acetato de terc-butil metilo y formiato de etilo; los disolventes hidrocarburos aromáticos son benceno, tolueno y xileno; los disolventes hidrocarburos halogenados son cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloruro de etileno; y los disolventes éter son terc-butil metil éter y éter dietílico.
18. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el disolvente orgánico está seleccionado entre metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, metil terc-butil cetona, dietil cetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y tetrahidrofurano.
19. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el disolvente orgánico es metanol, etanol o acetona.
20. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cristalización fraccionada se lleva a cabo en condición anhidra.
21. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 20, en el que la cristalización se lleva a cabo mediante enfriamiento, adición de anti-disolventes, siembra o eliminación parcial de los disolventes o combinación de los mismos.
22. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la cristalización se lleva a cabo a aproximadamente 0°C hasta 45°C.
23. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22, en el que la cristalización se lleva a cabo a aproximadamente 0°C hasta 35°C.
24. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las etapas (a) y (b) se realizan en el mismo disolvente o diferente disolvente.
25. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24, en el que las etapas (a) y (b) se realizan en diferentes disolventes.
26. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las sales de adición de ácido de la fórmula I se preparan a partir de la masa de reacción obtenida como una parte de la síntesis de los compuestos de la fórmula II.

## ES 2 341 250 T3

27. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 26, en el que las sales de adición de ácido del compuesto de la fórmula I preparado de acuerdo con la presente invención son sales de adición de haluro de hidrógeno de la fórmula III:



28. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27, en el que la sal de haluro de hidrógeno de la fórmula III es sal de cloruro de hidrógeno.

29. Un procedimiento para la preparación de nebivolol o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar 6-fluoro-3,4-dihidro- $\alpha$ -[[fenilmetil]amino]metil]-2H-1-benzopirano-2-metanol con 6-fluoro-3,4-dihidro-2-oxiranil-2H-1-benzopirano en un disolvente de alcohol de C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub> o de cetona de C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub> para producir  $(\pm)$ -[2R\*[1S\*,5S\*(S\*)]]+[2R\*[1S\*,5R\*(R\*)]]- $\alpha,\alpha'$ -[fenilmetiliminobis(metileno)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-metanol];

b) tratar el  $(\pm)$ -[2R\*[1S\*,5S\*(S\*)]]+[2R\*[1S\*,5R\*(R\*)]]- $\alpha,\alpha'$ -[fenilmetiliminobis(metileno)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-metanol] producido en la etapa (a) con haluro de hidrógeno, sulfato o sulfato de hidrógeno; someter a cristalización fraccionada a aproximadamente 0°C hasta 45°C y filtrar el sólido separado para producir la sal correspondiente de  $(\pm)$ -[2R\*[1S\*,5S\*(S\*)]]- $\alpha,\alpha'$ -[fenilmetiliminobis(metileno)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-metanol];

c) basificar la sal de  $(\pm)$ -[2R\*[1S\*,5S\*(S\*)]]- $\alpha,\alpha'$ -[fenilmetiliminobis(metileno)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-metanol] producida en la etapa (b) en un disolvente para producir la base libre de  $(\pm)$ -[2R\*[1S\*,5S\*(S\*)]]- $\alpha,\alpha'$ -[fenilmetiliminobis(metileno)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-metanol];

d) someter la base libre de  $(\pm)$ -[2R\*[1S\*,5S\*(S\*)]]- $\alpha,\alpha'$ -[fenilmetiliminobis(metileno)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-metanol] a hidrogenación catalítica con hidrógeno usando paladio sobre carbón como catalizador para obtener nebivolol, convirtiéndole opcionalmente en la sal aceptable farmacéuticamente.

30. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 29, en el que el disolvente alcohólico está seleccionado entre el grupo constituido por alcoholes de C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub>.

31. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 30, en el que el disolvente alcohólico está seleccionado entre metanol, etanol, propanol y alcohol isopropílico.

32. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 31, en el que el disolvente alcohólico es etanol.

33. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 29, en el que el disolvente cetónico está seleccionado entre el grupo constituido por cetonas de C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub>.

34. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 33, en el que el disolvente cetónico está seleccionado entre acetona, metil isobutil cetona y metil terc-butil cetona.

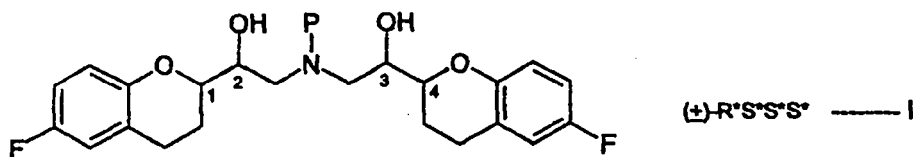
35. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 34, en el que el disolvente cetónico es acetona.

36. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 29, en el que el haluro de hidrógeno es cloruro de hidrógeno.

37. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 36, en el que el tratamiento en la etapa (b) se lleva a cabo pasando cloruro de hidrógeno gas a través de la masa que contiene  $(\pm)$ -[2R\*[1S\*,5S\*(S\*)]]+[2R\*[1S\*,5R\*(R\*)]]- $\alpha,\alpha'$ -[fenilmetiliminobis(metileno)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-metanol] o agregando una solución de cloruro de hidrógeno en un disolvente a la masa que contiene  $(\pm)$ -[2R\*[1S\*,5S\*(S\*)]]+[2R\*[1S\*,5R\*(R\*)]]- $\alpha,\alpha'$ -[fenilmetiliminobis(metileno)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-metanol].

38. Sales de adición de ácido de las fórmulas I y II:

5

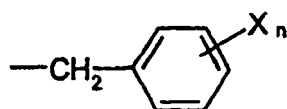


10

en la que:

P es -alilo o

15



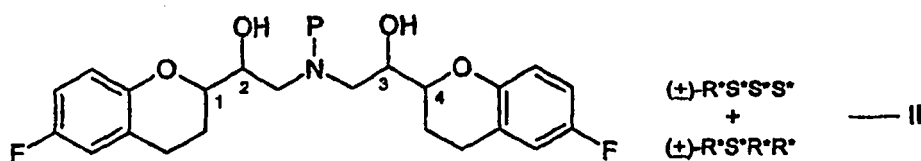
20

en la que:

25

cada X independientemente es halo, nitro o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y n es 0 - 5;

30



35

en la que P es tal como se ha definido en la fórmula I.

40

39. Las sales de adición de ácido de la reivindicación 38, en las que dichas sales son sales de haluros de hidrógeno, sulfatos de hidrógeno, sulfatos y ácidos sulfónicos.

40. Las sales de adición de ácido de la reivindicación 39, en las que dichas sales son haluros de hidrógeno.

45

41. Las sales de adición de ácido de la reivindicación 40, en las que dichas sales son cloruro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno y bromuro de hidrógeno.

50

42. Las sales de adición de ácido de la reivindicación 41, en la que dicha sal es cloruro de hidrógeno.

55

60

65