

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 844**

51 Int. Cl.:

**C07C 213/10** (2006.01)

**C07C 215/60** (2006.01)

**C07C 217/70** (2006.01)

**C07B 57/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2006 E 06842766 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 2099740**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de (R)-(-)-salbutamol ópticamente puro y sus sales farmacéuticamente aceptables**

30 Prioridad:

**02.08.2006 IN MM01222006**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**28.11.2013**

73 Titular/es:

**AARTI HEALTHCARE LIMITED (100.0%)  
71, UDYOG KSHETRA, 2ND FLOOR MULUND  
GOREGAON LINK ROAD MULUND (W)  
MUMBAI 400 080 MAH, IN**

72 Inventor/es:

**DESAI PARIMAL, HANSMUKH;  
SALVI NARENDRA, JAGANNATH;  
PATRAVALE BHARATKUMAR, SURENDRA;  
SEETHARAMAN, SUBRAMANIAN;  
PATIL DILIP, JIBHAU y  
GHOGARE KHANDU, SHANKAR**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 431 844 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 para la preparación de (R)-(-)-salbutamol ópticamente puro y sus sales farmacéuticamente aceptables.

**Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de (R)-(-)-salbutamol ópticamente puro y sus sales farmacéuticamente aceptables.

El salbutamol se conoce también como albuterol. El nombre químico del salbutamol es 2-(N-t-butilamino)-1-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etanol. El salbutamol es un agonista de los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos de acción corta que se utiliza para el alivio de los broncoespasmos en afecciones como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Se encuentra habitualmente disponible como racemato. Se ha documentado el hecho de que el isómero R del salbutamol es más potente, aproximadamente 80 veces más potente, que su isómero S.

**Antecedentes de la invención**

En Hartley et al. (Journal of Medicinal Chemistry, vol.14, 895-896), se da a conocer un método para la redisolución de un precursor del salbutamol mediante el uso de derivados del ácido tartárico, tal como el ácido di-p-toluilitartárico.

El documento US 5.399.765 da a conocer un procedimiento para la preparación de los isómeros R y S ópticamente puros mediante la redisolución de una mezcla de enantiómeros de un precursor del albuterol, el 5-[2-[(1,1-dimetiletil)amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxibenzoato de metilo, utilizando un ácido quiral como agente de redisolución. El ácido quiral se selecciona de entre el grupo que comprende ácido (-)-di-toluoil-L-tartárico y ácido (+)-di-toluoil-D-tartárico. Dicho procedimiento da lugar a una sal diastereoisomérica con un 80-99% de exceso enantiomérico (e. e.) de los enantiómeros deseados del albuterol, que, mediante el tratamiento con una base, libera los enantiómeros de salbutamol deseados. Dicho procedimiento no es rentable, ya que el rendimiento de los isómeros R y S ópticamente puros está comprendido dentro del intervalo 21-43%.

El documento US nº 5.442.118 describe un procedimiento para la preparación de los isómeros R y S ópticamente puros del albuterol y etanolaminas similares mediante la reducción asimétrica de iminocetonas con borano como agente reductor, tal como sulfuro de boranodimetilo o borano-tetrahidrofurano, en presencia de un catalizador de 1,3,2-oxazaborol quiral. Dicho procedimiento utiliza reactivos costosos y proporciona una pureza óptica baja, del orden del 93-95% de e. e.

El documento US 6.365.756 describe un procedimiento para la producción de (R)-albuterol o (S)-albuterol ópticamente enriquecidos preparando en primer lugar un nuevo derivado cetálico del albuterol, concretamente el 2-(N-t-butilamino)-1-(+2,2-dimetil-1,2-benzodioxin-6-il)etanol. La redisolución se lleva a cabo con un derivado del ácido tartárico quiral, tal como el ácido (+)-di-O-benzoiltartárico o (-)-di-O-benzoiltartárico o el ácido di-toluilitartárico. El procedimiento es un procedimiento complejo de varias etapas que comprende la redisolución del derivado cetálico. Dicho procedimiento también da lugar a un exceso enantiomérico bajo, del orden del 65% (sobre la base de los valores indicados en los ejemplos), lo que disminuye su viabilidad económica. Dicho procedimiento también requiere cristalizaciones adicionales, con lo que se reduce el rendimiento global.

El documento WO02/48090 da a conocer un procedimiento para la preparación de (R)-salbutamol y/o (S)-salbutamol ópticamente puros mediante la redisolución de una mezcla racémica u ópticamente impura de enantiómeros de salbutamol o su precursor utilizando ácido (L)-tartárico o (D)-tartárico quiral. Dicho procedimiento da lugar a un buen exceso enantiomérico. El agente de redisolución no se recupera ni se reutiliza. El isómero S no deseado del salbutamol tampoco se convierte en el isómero R deseado.

El documento WO2005/113481 da a conocer un procedimiento para la preparación de (R)-salbutamol. Se trata una mezcla de salbutamol racémico con ácido D-di-benzoiltartárico en una relación molar comprendida entre 1:0,5 y 1:1,3 y en presencia de un alcohol  $C_1$  a  $C_4$  para obtener (R)-salbutamol. ácido D-di-benzoiltartárico. El producto en bruto se cristaliza mediante inseminación con (R)-salbutamol. ácido D-di-benzoiltartárico. A continuación, el producto se recrystaliza en metanol. Dicho procedimiento da lugar a un gran exceso enantiomérico, pero también a un bajo rendimiento global (sobre la base de los valores indicados en los ejemplos) y, por consiguiente, no resulta económicamente viable.

El documento US nº 7.049.469 da a conocer un procedimiento para la preparación de (R)-salbutamol. Dicho procedimiento comprende la hidrogenación asimétrica de salbutamona proquiral en presencia de rodio y un ligando de fosfina bidentado quiral como sistema catalizador. Dicho procedimiento utiliza un catalizador muy costoso y da lugar a un exceso enantiomérico bajo. El coste del reactivo y el exceso enantiomérico bajo reducen la viabilidad del procedimiento a escala industrial.

El documento WO95/32178A da a conocer la preparación enantioselectiva de albuterol ópticamente puro.

5 En general, la mayoría de los procedimientos según la técnica anterior no recuperan ni reutilizan el agente de redisolución, lo que los hace costosos. A pesar de los muchos intentos de la técnica anterior para preparar salbutamol ópticamente puro, persiste la necesidad de desarrollar procedimientos rentables sin sacrificar la pureza óptica del salbutamol.

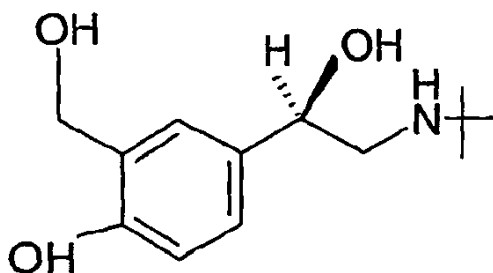
#### Objetivos de la invención

10 Un objetivo de la presente invención consiste en dar a conocer un procedimiento eficiente y rentable para la preparación de (R)-salbutamol con una pureza óptica elevada y con un rendimiento elevado mediante la redisolución de una mezcla racémica de precursor de salbutamol con un ácido (+)-4-nitrotartránico como agente de redisolución en presencia de un sistema de disolvente binario que consiste en acetato de alquilo y un alcohol C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> de cadena ramificada o normal con una recuperación simultánea del ácido (+)-4-nitrotartránico.

15 Otro objetivo de la presente invención consiste en dar a conocer un procedimiento eficiente y rentable para la preparación de (R)-salbutamol con una pureza óptica elevada y con un rendimiento elevado mediante la redisolución de una mezcla racémica de precursor de salbutamol con un ácido (+)-4-nitrotartránico como agente de redisolución en presencia de un sistema de disolvente binario que consiste en acetato de alquilo y un alcohol C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> de cadena ramificada o normal con una recuperación simultánea del isómero S no deseado del salbutamol y trazas del isómero R, y la racemización de los mismos en una mezcla racémica de 4-bencilsalbutamol para su utilización en el procedimiento según la presente invención, con el fin de reducir al mínimo el desperdicio de los reactivos.

#### Descripción detallada de la invención

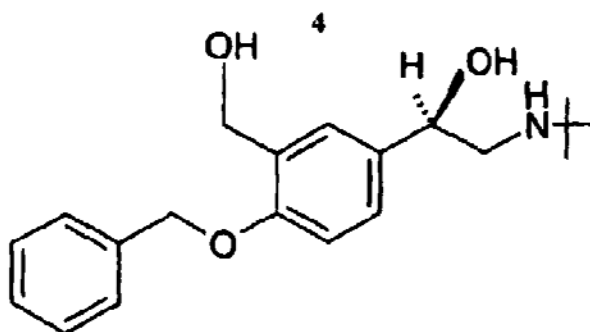
25 Según la presente invención, se da a conocer un procedimiento para la preparación de (R)-(-)-salbutamol ópticamente puro de fórmula (6):



Fórmula (6)

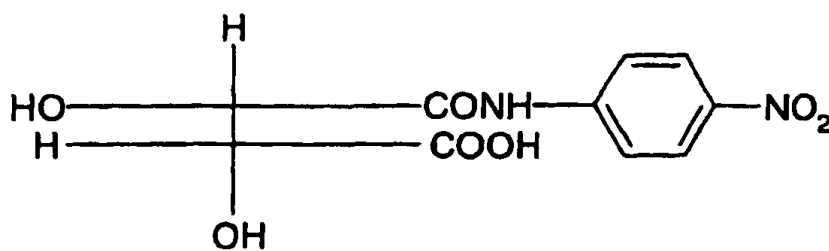
y sus sales farmacéuticamente aceptables, comprendiendo dicho procedimiento

35 a) la disolución de una mezcla racémica de 4-bencilsalbutamol (precursor de salbutamol) de fórmula (1):



Fórmula (1)

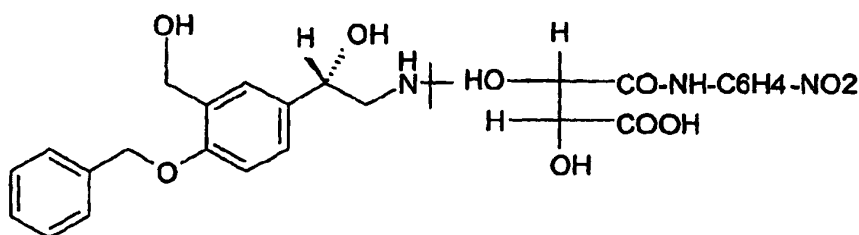
40 y ácido (+)-4-nitrotartránico de fórmula (2):



Fórmula (2)

5 en un sistema de disolvente binario que comprende acetato de alquilo y un alcohol C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> de cadena ramificada o normal a la temperatura de reflujo a fin de formar una solución;

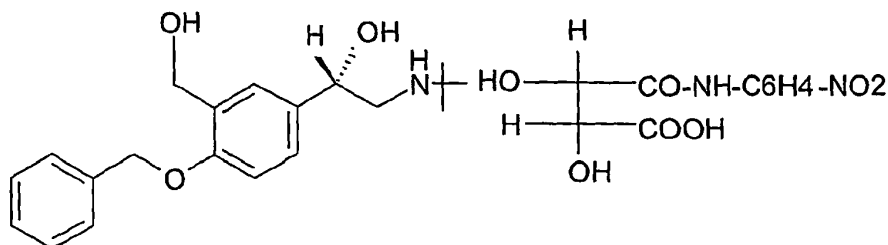
b) el enfriamiento de la solución para que cristalice la sal del ácido 4-nitrotartárico del isómero R del 4-bencilsalbutamol de fórmula (3):



10

Fórmula (3)

15 y el aislamiento del compuesto de fórmula (3) por filtración a fin de dejar la sal del ácido 4-nitrotartárico del isómero S del 4-bencilsalbutamol de fórmula (7):

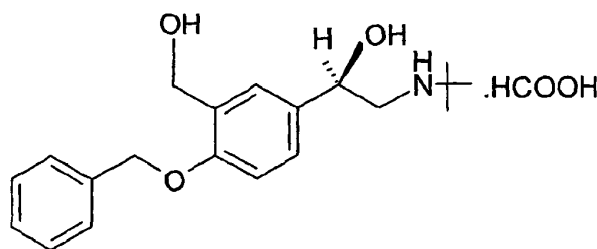


Fórmula (7)

20 y trazas del compuesto de fórmula (3) en el filtrado;

25 b) la purificación de la sal del ácido 4-nitrotartárico del isómero R del 4-bencilsalbutamol de fórmula (3) mediante su tratamiento con un sistema de disolvente binario que comprende acetato de alquilo y un alcohol C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> de cadena ramificada o normal, y el aislamiento del compuesto de fórmula (3) por filtración;

c) el tratamiento de la sal del ácido 4-nitrotartárico del isómero R del 4-bencilsalbutamol de fórmula (3) con una solución de ácido fórmico al 5-15% a fin de obtener la sal del ácido fórmico del isómero R del 4-bencilsalbutamol de fórmula (4):



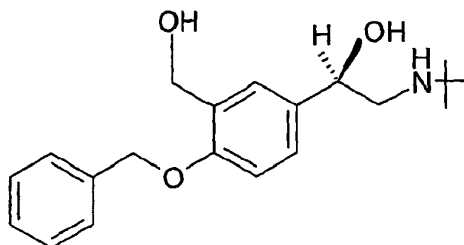
30

Fórmula (4)

y la liberación de ácido (+)-4-nitrotartárico de fórmula (2);

d) la separación del ácido (+)-4-nitrotartránico de fórmula (2) por filtración;

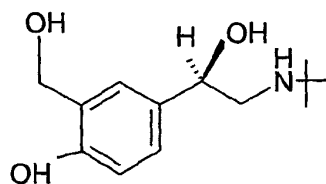
5 e) el enfriamiento del filtrado que contiene la sal del ácido fórmico del isómero R del 4-bencilsalbutamol de fórmula (4) a una temperatura comprendida entre 5°C y 10°C, seguido de la basificación del filtrado a un pH de entre 9 y 9,5 mediante la adición de una base, tal como amoníaco, a fin de obtener el isómero R enantioméricamente puro del 4-bencilsalbutamol de fórmula (5):



10 Fórmula (5)

y el aislamiento del isómero R de fórmula (5) mediante su extracción con cloruro de metileno, seguido de la destilación del disolvente a fin de obtener un residuo, el tratamiento de dicho residuo con tolueno a 80-85°C, el enfriamiento de la solución a 0-5°C para precipitar el isómero R ópticamente puro de fórmula (5) y la filtración del isómero R ópticamente puro de fórmula (5);

f) la debencilación del isómero R de fórmula (5) a fin de obtener el isómero R ópticamente puro del salbutamol de fórmula (6):

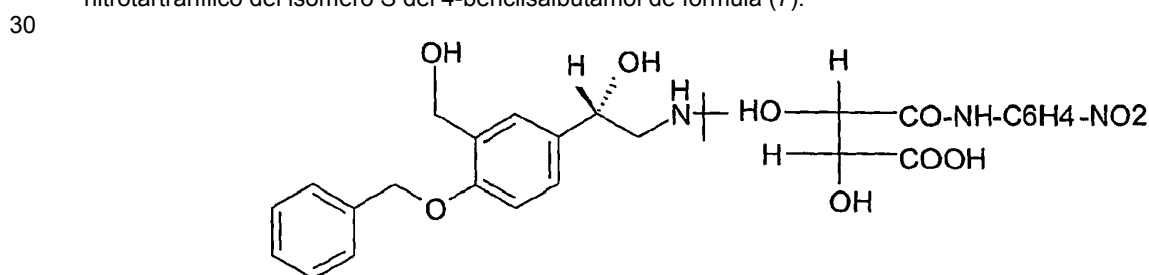


20 Fórmula (6)

y

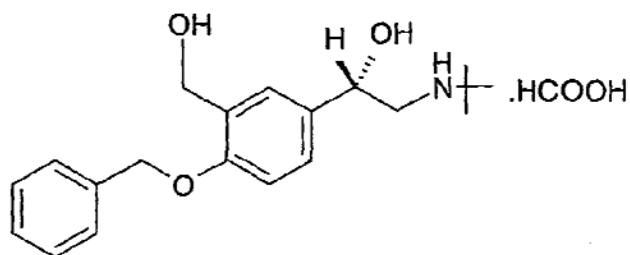
25 g) opcionalmente, la conversión del isómero R ópticamente puro de salbutamol de fórmula (6) en su sal de clorhidrato o sulfato.

Según la presente invención, el procedimiento también comprende la racemización de la sal del ácido 4-nitrotartránico del isómero S del 4-bencilsalbutamol de fórmula (7):



30 Fórmula (7)

35 y trazas de la sal del ácido 4-nitrotartránico del isómero R del 4-bencilsalbutamol de fórmula (3) contenida en el filtrado de las etapas (a) y (b) sometiendo dicho filtrado a destilación al vacío para obtener un residuo, seguido del tratamiento de dicho residuo con una solución de ácido fórmico al 5-10% con agitación para obtener una masa gomosa que comprende la sal del ácido fórmico del isómero S del 4-bencilsalbutamol de fórmula (8):

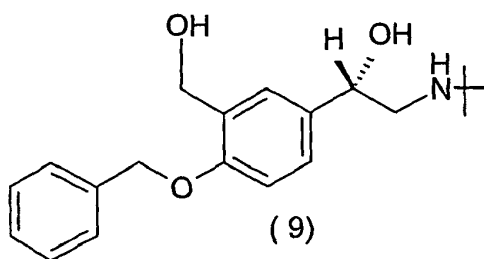


Fórmula (8)

5 y la sal del ácido fórmico del isómero R del 4-bencilsalbutamol de fórmula (4) y la liberación de ácido (+)-4-nitrotartranílico de fórmula (2);

la separación del compuesto de fórmula (2) por filtración;

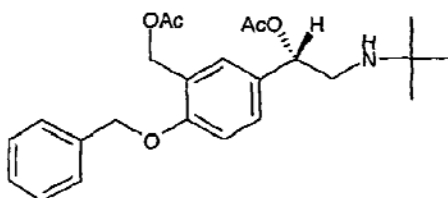
10 la basificación del filtrado a un pH de entre 9 y 9,5 mediante la adición de una base, tal como amoníaco, a una temperatura comprendida entre 5°C y 10°C para obtener una mezcla que comprende el isómero S del 4-bencilsalbutamol de fórmula (9):



Fórmula (9)

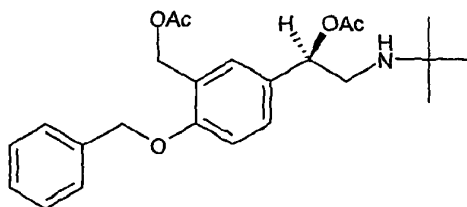
15 y trazas del isómero R del 4-bencilsalbutamol de fórmula (4);

20 el tratamiento de la mezcla anterior con anhídrido acético a la temperatura de reflujo, seguido de destilación al vacío para obtener un residuo que comprende un diacetato del isómero S del 4-bencilsalbutamol de fórmula (10):



Fórmula (10)

25 y trazas del diacetato del isómero R del 4-bencilsalbutamol de fórmula (11):



Fórmula (11)

30 la hidrólisis del residuo mediante su tratamiento con una base, tal como una solución de hidróxido de sodio o una solución de hidróxido de potasio, a una temperatura comprendida entre 80°C y 85°C, el enfriamiento de la mezcla de reacción para precipitar una mezcla racémica de 4-bencilsalbutamol y el aislamiento de dicha mezcla racémica por filtración y secado. La mezcla racémica de 4-bencilsalbutamol aislada se recicla en el proceso para preparar el isómero R de salbutamol ópticamente puro.

35

- Preferentemente, el acetato de alquilo que se utiliza en el sistema binario de las etapas (a) o (b) es acetato de metilo, acetato de etilo o acetato de isopropilo. Preferentemente, el alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de cadena ramificada o normal que se utiliza en el sistema de disolvente binario de las etapas (a) o (b) se selecciona de entre un grupo que comprende metanol, etanol, isopropanol, butanol o terc-butanol, siendo más preferentemente isopropanol. Preferentemente, el acetato de alquilo y el alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de cadena ramificada o normal que se utilizan en el sistema binario de las etapas (a) o (b) se encuentran en una relación comprendida entre 20:80 y 40:50 v/v. Más preferentemente, el acetato de alquilo y el alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de cadena ramificada o normal que se utilizan en el sistema binario de las etapas (a) o (b) se encuentran en una relación de 40:60 v/v. Preferentemente, la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 50°C y 85°C. Más preferentemente, la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura de 75°C. Preferentemente, la etapa de disolución (a) se lleva a cabo a la temperatura de reflujo durante 40-55 horas. Más preferentemente, durante 45 horas. Preferentemente, el volumen de sistema de disolvente binario que se utiliza para purificar la sal del ácido 4-nitrotartránico del isómero R del 4-bencilsalbutamol de fórmula (3) está comprendido entre 3 y 3,5 p/v.
- Preferentemente, la desbencilación del isómero R del 4-bencilsalbutamol de fórmula (5) se lleva a cabo mediante la hidrogenación del isómero R ópticamente puro del 4-bencilsalbutamol de fórmula (5) en presencia de Pd/C, utilizando metanol como disolvente a una presión de 2-5 kg/cm a fin de obtener un isómero R ópticamente puro del salbutamol de fórmula (6).
- El compuesto de fórmula (6) se convierte en la sal mediante su tratamiento con el ácido correspondiente, concretamente ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, del modo conocido.

- Según el procedimiento de la presente invención, el rendimiento y la pureza óptica del isómero R son aproximadamente del 45% y, como mínimo, del 99,9% de e. e., respectivamente. Debido a la utilización de ácido 4-nitrotartránico, la sal del ácido 4-nitrotartránico del isómero S del 4-bencilsalbutamol de fórmula (7) se vuelve altamente soluble en el sistema de disolvente binario que se utiliza en las etapas (a) y (b), mientras que el isómero R precipita. Esto facilita una separación y una recuperación sencillas y completas del isómero R. Al utilizar ácido tartárico en lugar de ácido 4-nitrotartránico, los dos isómeros se mantienen en la mezcla de disolventes y es necesaria una inseminación para la precipitación del isómero R. La sal del ácido 4-nitrotartránico del isómero S de fórmula (7) y las trazas del isómero R de fórmula (3) presentes en el filtrado de la etapa (b) también se convierten en una mezcla racémica de 4-bencilsalbutamol, que se reutiliza en el procedimiento. Además, el agente de redisolución de fórmula (2) también se recupera y se reutiliza. De este modo, el procedimiento según la presente invención es eficiente y rentable sin sacrificar la pureza óptica del isómero R del salbutamol.
- Los siguientes ejemplos experimentales son ilustrativos de la presente invención, aunque no limitan su alcance.

### Ejemplo 1

- Se añadieron 700 g de 4-bencilsalbutamol y 630 g de ácido 4-nitrotartránico a 8.400 ml de una mezcla de isopropanol:acetato de etilo (en una relación de 60:40) con agitación. La mezcla de reacción se calentó a 75°C con agitación durante 44 horas. La mezcla de reacción se enfrió a fin de cristalizar la sal del ácido 4-nitrotartránico del isómero R del 4-bencilsalbutamol y se filtró el residuo cristalino. Dicho residuo cristalino se agitó con 4.964 ml de isopropanol:acetato de etilo (relación 60:40) a 70-75°C durante 2 horas. Los cristales de sal del ácido 4-nitrotartránico del isómero R del 4-bencilsalbutamol se filtraron y se secaron a 60°C en vacío de 160 mm. Se combinaron los dos filtrados obtenidos, que comprendían esencialmente sal del ácido 4-nitrotartránico del (S)-4-bencilsalbutamol y trazas de la sal del ácido 4-nitrotartránico del (R)-4-bencilsalbutamol. El filtrado se utilizó para la racemización para su reciclado en el proceso.

- Se obtuvo un rendimiento de sal del ácido 4-nitrotartránico del isómero R del 4-bencilsalbutamol del 90%.

- Se hicieron reaccionar 100 g de sal del ácido 4-nitrotartránico del isómero R del 4-bencilsalbutamol obtenida con 1.000 ml de ácido fórmico acuoso al 10% con agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró para obtener el agente de redisolución, que se secó a 50-60°C en vacío de 160 mm y se puede reutilizar. El filtrado que comprendía la sal del ácido fórmico del isómero R del 4-bencilsalbutamol se enfrió a 10°C. Se añadió la solución de amoníaco para ajustar el pH del filtrado a 9,5-10 mientras se mantenía la temperatura a 8-10°C para precipitar el isómero R del 4-bencilsalbutamol. El isómero R precipitado se extrajo con 600 ml de cloruro de metileno. La capa orgánica se separó y se trató con 5 g de carbón activado durante 30 minutos. La solución se filtró en caliente y el cloruro de metileno se separó por destilación para obtener un residuo que comprendía el isómero R del 4-bencilsalbutamol. El residuo se calentó a 80°C en 250 ml de tolueno y se mantuvo a la misma temperatura durante 15 minutos. A continuación, la solución se enfrió a 0°C y se filtró. El isómero R del 4-bencilsalbutamol se lavó con 40 ml de tolueno y se secó a 60°C en vacío de 60 mm.

El rendimiento del isómero R del 4-bencilsalbutamol fue del 90%.

- La pureza del isómero R del 4-bencilsalbutamol fue del 99,92% de e. e.

5 Se añadieron 100 g de isómero R del 4-bencilsalbutamol a 2.500 ml de metanol con agitación. A esto se añadieron 10 g de Pd/C húmedo al 5% y el conjunto se transfirió a un recipiente de presión. La mezcla de reacción se hidrogenó a una presión de 3-5 kg/cm<sup>2</sup>. La reacción se controló por TLC. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se enfrió a 0-5°C y el pH del filtrado se ajustó a 3,5-4,5 mediante la adición de ácido sulfúrico al 98% para precipitar su sal de sulfato con agitación durante dos horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con 50 ml de metanol. El sulfato de (R)-salbutamol obtenido se secó a 50-55°C en vacío de 60 mm.

El rendimiento de sulfato de (R)-salbutamol fue del 45%.

10 La pureza del sulfato de (R)-salbutamol fue del 99,92% de e. e.

### Ejemplo 2

15 El filtrado que comprendía isómero R de salbutamol obtenido según el ejemplo 1 se enfrió a 0-5°C y el pH del filtrado se ajustó a 3,5-4,5 mediante la adición de ácido clorhídrico al 11% para precipitar su sal de cloruro con agitación durante dos horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con 50 ml de acetona. El cloruro de (R)-salbutamol obtenido se secó a 50-55°C en vacío de 60 mm.

20 El rendimiento de cloruro de (R)-salbutamol fue del 45%.

La pureza del cloruro de (R)-salbutamol fue del 99,92% de e. e.

### Ejemplo 3

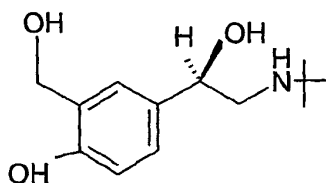
25 El filtrado obtenido según el ejemplo 1, que comprendía esencialmente la sal del ácido 4-nitrotartránico del (S)-4-bencilsalbutamol y trazas de la sal del ácido 4-nitrotartránico del (R)-4-bencilsalbutamol, se destiló en vacío, obteniéndose un residuo gomoso. Dicho residuo gomoso se trató con ácido fórmico al 10% hasta que se disolvió. La masa de reacción se agitó durante una hora. La masa de reacción se filtró para recuperar el agente de redisolución, el ácido (+)-4-nitrotartránico, que se recicló en el proceso. El filtrado se enfrió a 10°C y se basificó con amoníaco mientras se mantenía la temperatura a 10°C hasta que el pH fue de 9,5-10. La base libre se extrajo con cloruro de metileno. El extracto orgánico se procesó adicionalmente según el ejemplo 1 para obtener una mezcla que comprendía esencialmente la sal del ácido fórmico del isómero S y trazas del isómero R del 4-bencilsalbutamol. La mezcla (50 g) obtenida se trató con 370 ml de anhídrido acético con agitación. La mezcla de reacción se calentó hasta una temperatura de 100-105°C y se mantuvo a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se sometió a destilación al vacío para obtener un residuo que comprendía la sal de diacetato del (R)-salbutamol y el (S)-salbutamol. El residuo se hidrolizó mediante su tratamiento con 417 ml de solución de hidróxido de sodio al 10% a una temperatura de entre 80°C y 85°C. La mezcla de reacción se agitó durante entre 15 y 16 horas. La reacción se controló por TLC. Tras la compleción de la reacción, la mezcla de reacción se filtró para obtener una mezcla racémica de 4-bencilsalbutamol. Dicha mezcla racémica se secó a 60°C.

40 El rendimiento de la mezcla racémica de 4-bencilsalbutamol fue del 90%.



REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de (R)-(-)-salbutamol ópticamente puro de fórmula (6)

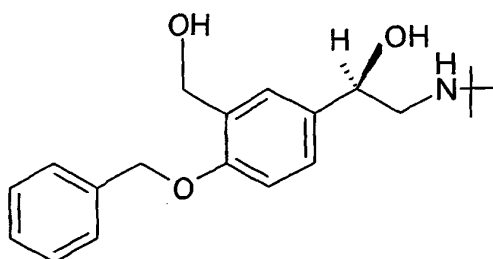


5

Fórmula (6)

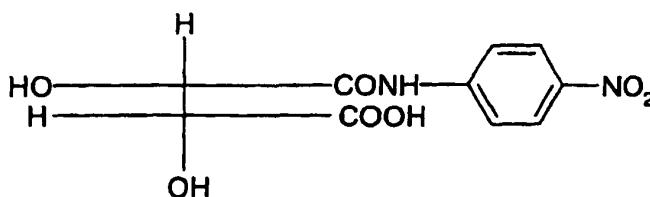
y sus sales farmacéuticamente aceptables, comprendiendo dicho procedimiento

10 a) disolver una mezcla racémica de 4-bencilsalbutamol (precursor de salbutamol) de fórmula (1):



Fórmula (1)

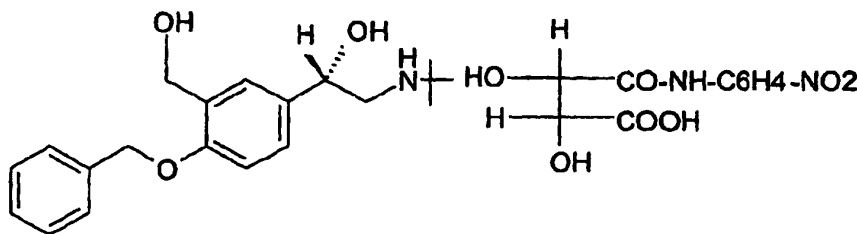
15 y ácido (+)-4-nitrotartránico de fórmula (2):



Fórmula (2)

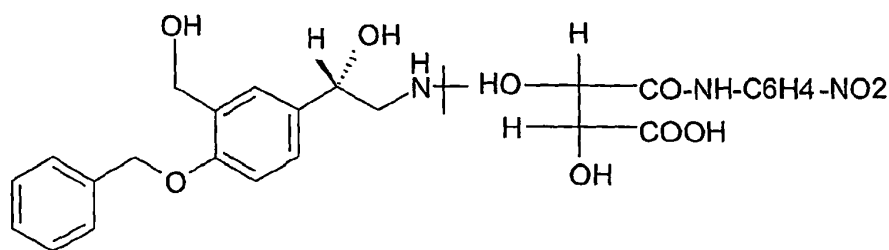
20 en un sistema de disolvente binario que comprende acetato de alquilo y un alcohol C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> de cadena ramificada o normal a la temperatura de reflujo a fin de formar una solución;

25 b) enfriar la solución para que cristalice la sal del ácido 4-nitrotartránico del isómero R del 4-bencilsalbutamol de fórmula (3):



Fórmula (3)

30 y aislar el compuesto de fórmula (3) por filtración a fin de dejar la sal del ácido 4-nitrotartránico del isómero S del 4-bencilsalbutamol de fórmula (7):

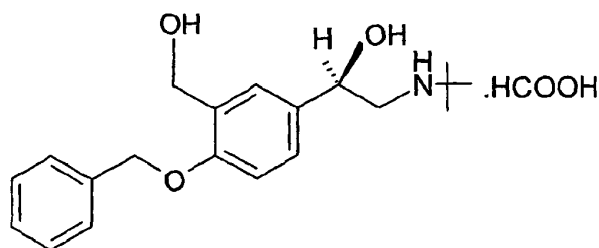


Fórmula (7)

5 y trazas del compuesto de fórmula (3) en el filtrado;

b) purificar la sal del ácido 4-nitrotartarílico del isómero R del 4-bencilsalbutamol de fórmula (3) mediante su tratamiento con un sistema de disolvente binario que comprende acetato de alquilo y un alcohol C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> de cadena ramificada o normal, y aislar el compuesto de fórmula (3) por filtración;

10 c) tratar la sal del ácido 4-nitrotartarílico del isómero R del 4-bencilsalbutamol de fórmula (3) con una solución de ácido fórmico al 5-15% a fin de obtener la sal del ácido fórmico del isómero R del 4-bencilsalbutamol de fórmula (4):

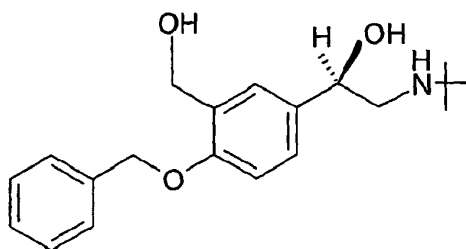


Fórmula (4)

15 y liberar el ácido (+)-4-nitrotartarílico de fórmula (2);

d) separar el ácido (+)-4-nitrotartarílico de fórmula (2) por filtración;

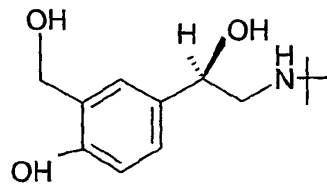
20 e) enfriar el filtrado que contiene la sal del ácido fórmico del isómero R del 4-bencilsalbutamol de fórmula (4) a una temperatura comprendida entre 5°C y 10°C, seguido de la basificación del filtrado a un pH comprendido entre 9 y 9,5 mediante la adición de una base, tal como amoníaco, a fin de obtener el isómero R enantioméricamente puro del 4-bencilsalbutamol de fórmula (5):



Fórmula (5)

30 y aislar el isómero R mediante su extracción con cloruro de metileno, seguido de la destilación del disolvente a fin de obtener un residuo, tratar dicho residuo con tolueno a 80-85°C, enfriar la solución a 0-5°C para precipitar el isómero R ópticamente puro y filtrar el isómero R ópticamente puro de fórmula (5);

35 f) desbencilar el isómero R de fórmula (5) a fin de obtener el isómero R ópticamente puro del salbutamol de fórmula (6):

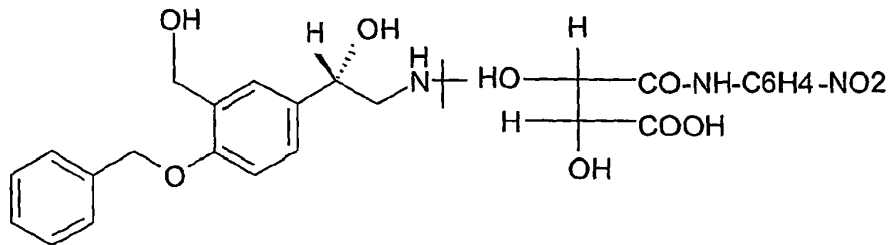


Fórmula (6)

5 y

g) opcionalmente, convertir el isómero R ópticamente puro de salbutamol de fórmula (6) en su sal de clorhidrato o sulfato.

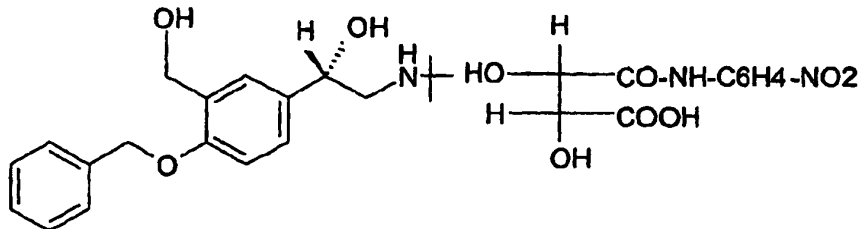
10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende la racemización de la sal del ácido 4-nitrotartránico del isómero S del 4-bencilsalbutamol de fórmula (7):



15

Fórmula (7)

y trazas de la sal del ácido 4-nitrotartránico del isómero R del 4-bencilsalbutamol de fórmula (3):

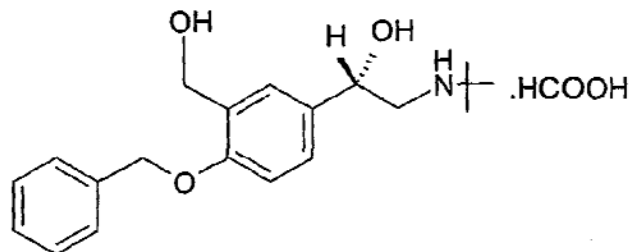


20

Fórmula (3)

contenida en el filtrado de las etapas (a) y (b) sometiendo dicho filtrado a destilación al vacío para obtener un residuo, seguido del tratamiento de dicho residuo con una solución de ácido fórmico al 5-10% para obtener una masa gomosa que comprende la sal del ácido fórmico del isómero S del 4-bencilsalbutamol de fórmula (8):

25

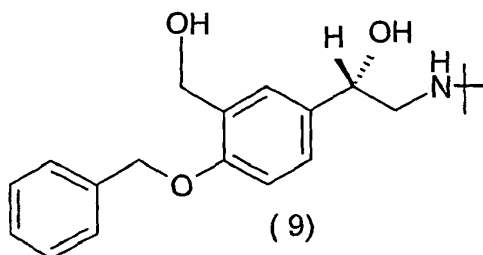


Fórmula (8)

30 y la sal del ácido fórmico del isómero R del 4-bencilsalbutamol de fórmula (4) y liberar ácido (+)-4-nitrotartránico de fórmula (2);

separar el compuesto de fórmula (2) por filtración;

basificar el filtrado a un pH comprendido entre 9 y 9,5 mediante la adición de una base, tal como amoniaco, a una temperatura comprendida entre 5°C y 10°C para obtener una mezcla de reacción que comprende el isómero S del 4-bencilsalbutamol de fórmula (9):

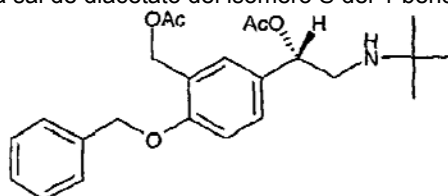


5

Fórmula (9)

y trazas del isómero R del 4-bencilsalbutamol de fórmula (4);

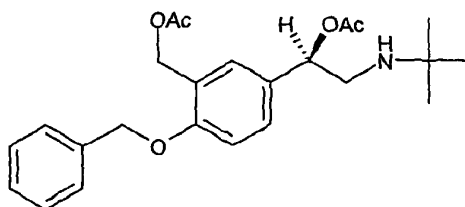
10 tratar la mezcla de reacción con anhídrido acético a la temperatura de reflujo, seguido de destilación al vacío para obtener un residuo que comprende la sal de diacetato del isómero S del 4-bencilsalbutamol de fórmula (10):



Fórmula (10)

15

y trazas de la sal de diacetato del isómero R del 4-bencilsalbutamol de fórmula (11):



Fórmula (11)

20

hidrolizar el residuo mediante su tratamiento con una base, tal como una solución de hidróxido de sodio o una solución de hidróxido de potasio, a una temperatura comprendida entre 80°C y 85°C, enfriar la mezcla de reacción para precipitar una mezcla racémica de 4-bencilsalbutamol y aislar dicha mezcla racémica por filtración.

25

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el acetato de alquilo que se utiliza en el sistema de disolvente binario de las etapas (a) o (b) es acetato de metilo, acetato de etilo o acetato de isopropilo.

30

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de cadena ramificada o normal que se utiliza en el sistema de disolvente binario de las etapas (a) o (b) se selecciona de entre un grupo constituido por metanol, etanol, isopropanol, butanol o terc-butanol.

35

5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la relación entre el acetato de alquilo y el alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de cadena ramificada o normal que se utiliza en el sistema de disolvente binario de las etapas (a) o (b) está comprendida entre 20:80 y 40:50 v/v.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la relación entre el acetato de alquilo y el alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de cadena ramificada o normal que se utiliza en el sistema de disolvente binario de las etapas (a) o (b) es de 40:60 v/v.

40

7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el volumen del sistema de disolvente binario que se utiliza para purificar la sal del ácido 4-nitrotartránico del isómero R del 4-bencilsalbutamol de fórmula (3) está comprendido entre 3 y 3,5 p/v.