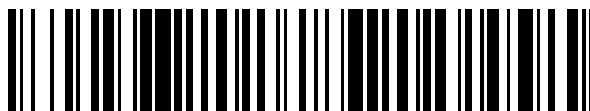


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 092**

51 Int. Cl.:

C07D 311/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2009 E 09751854 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015 EP 2346845**

54 Título: **Proceso para preparar neбиволол**

30 Prioridad:

31.10.2008 IT MI20081924

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

08.07.2015

73 Titular/es:

**ZACH SYSTEM S.P.A. (100.0%)
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso (Milano), IT**

72 Inventor/es:

**MARAGNI, PAOLO;
MICHIELETTO, IVAN;
VOLPICELLI, RAFFAELLA;
SORIATO, GIORGIO;
FOLETTI, JOHNNY;
COTARCA, LIVIUS y
VERZINI, MASSIMO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

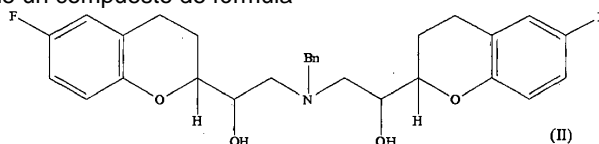
ES 2 540 092 T3

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

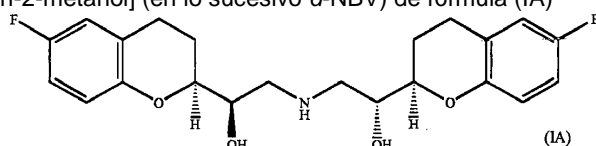
Proceso para preparar nebivolol

- 5 [0001] La presente invención se refiere a un proceso para preparar Nebivolol y más particularmente, a un proceso mejorado de desbencilación de un compuesto de fórmula

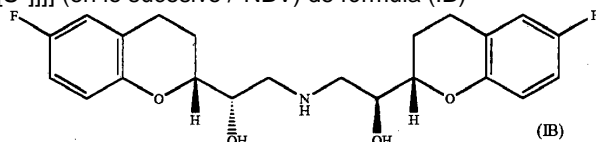


útil para preparar nebivolol dotado de gran pureza.

- 10 [0002] El nebivolol (en lo sucesivo, NBV), es una mezcla de cantidades iguales de [2S [2R* [R [R*]]] α,α' -[imino-bis (metileno)] bis [6-fluoro-croman-2-metanol] (en lo sucesivo *d*-NBV) de fórmula (IA)



y su enantiómero [2R [2S* [S [S*]]] (en lo sucesivo */-*NBV) de fórmula (IB)



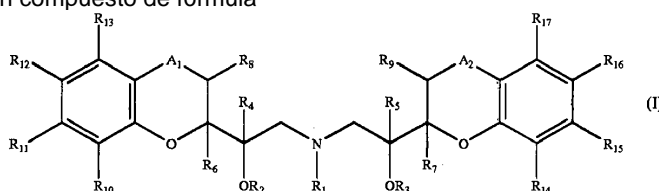
- 15 [0003] El nebivolol se caracteriza por sus propiedades bloqueadoras β -adrenérgicas y es útil para tratar la hipertensión esencial. Tiene propiedades básicas y se puede convertir en sus sales de adición a través del tratamiento con ácidos adecuados. La sal de adición del ácido clorhídrico es el producto comercializado.

- 20 [0004] Se sabe que la síntesis de estructuras moleculares de α,α' -[imino-bis (metileno)] bis [croman-2-metanol] es un desafío para los técnicos a causa de los cuatro átomos de carbono asimétricos que producen una mezcla de 16 estereoisómeros (en caso de sustituciones asimétricas) o una mezcla de 10 estereoisómeros (en caso de sustituciones simétricas). Como es evidente a partir de la presencia de simetría en la estructura del nebivolol, se pueden generar un total de 10 estereoisómeros.

- 25 [0005] La bibliografía informa sobre varios procesos para la preparación de nebivolol.

- [0006] La patente EP 145067 (Janssen Pharmaceutica NV) describe un método para preparar NBV que comprende sintetizar mezclas de diastereoisómeros de derivados epoxídicos de cromano.

- 30 [0007] Dichos derivados epoxídicos representan productos intermedios clave del proceso que se combinan adecuadamente para dar un compuesto de fórmula



en el que R₁ es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, arilo, aril-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₁₂ alquilcarbonilo o arilcarbonilo.

- 35 [0008] La descripción de la patente informa que el compuesto de fórmula I en el que R₁ es un radical fenilmetilo se puede convertir en un compuesto de fórmula I en el que R₁ es hidrógeno según procedimientos de hidrogenólisis conocidos en el área. En particular, en el ejemplo 23 una mezcla de 3 partes de compuesto (A⁺A⁺) α,α' -[[[fenilmetil]imino]-bis(metileno)] bis [3,4-deshidro-2H-1-benzopirano-2-metanol] y ciento veinte partes de metanol se hidrogenan a presión atmosférica y a temperatura ambiente con dos partes de paladio sobre carbón (10%). La patente EP0334429 (Janssen Pharmaceutica NV) describe fundamentalmente el mismo proceso de síntesis consignado en la patente anterior y apunta particularmente a la preparación de los isómeros ópticos simples (R,S,S,S) y (S,R,R,R) de NBV.

- 45 [0009] En este caso, la desprotección del grupo amino se describe como accionable a través de procedimientos de hidrogenación catalítica como paladio o platino sobre carbón en un solvente adecuado. En el ejemplo 3, una mezcla

de tres partes y media de derivado bencílico y doscientas cincuenta partes de 2-metoxi etanol se hidrogenan a presión atmosférica y a temperatura ambiente con dos partes de paladio sobre carbón (10%).

[0010] Las solicitudes de patente internacionales WO 2008/010022 (Cimex Pharma AG y University of Zurich), WO 2006/025070 (Torrent Pharmaceutical Ltd), WO 2006/016376 (Hetero Drugs Ltd.) y WO 2004/041805 (Egis Gyogyszergyar RT) describen procesos alternativos para preparar NBV en forma racémica y/o sus enantiómeros puros, en las que se estipulan procesos de desbencilación a través de la hidrogenación catalítica según el estado anterior de la técnica. Básicamente, el grupo bencilo es eliminado mediante una hidrogenación clásica en presencia de catalizador (Pd/C).

[0011] La solicitud de patente internacional en trámite WO 2008/064827 a nombre de los mismos solicitantes describe un proceso para preparar neбиволол y en particular, un proceso para preparar d-neбиволол y su enantiómero l-neбиволол o sales de éste partiendo de 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbaldehído y un reactivo de Grignard. Los pasos j/u describen la desprotección de un derivado N-bencílico de neбиволол (fórmula Xa o Xb) según técnicas conocidas, preferentemente, a través de hidrogenación catalítica. La solicitud de patente estipula además que se puede generar hidrógeno molecular in situ empleando fuentes alternativas como ácido fórmico, formiato de amonio, ácido fosfórico, ciclohexeno y ciclohexadieno, bajo condiciones catalíticas de reducción por transferencia de hidrógeno. El ejemplo 10 de la misma solicitud de patente describe la preparación de [2S,R,2'R,α'R]-α,α'-[imino bis-metileno]bis [6-fluoro-3,4-deshidro-2H-1-benzopirán-2-metano] en forma de sal de formiato del correspondiente derivado N-bencílico por tratamiento con formiato de amonio en presencia de Pd/C (10% en peso) y metanol.

[0012] Por consiguiente, se sabe en el área que los grupos amino protegidos se pueden desbencilar mediante el uso de hidrógeno molecular en presencia de un catalizador a base de un metal de transición. No obstante, un inconveniente importante asociable al uso de dichos métodos es que con muchos sustratos sometidos a condiciones de hidrogenación, pueden producirse reacciones indeseadas que conducen a la formación de subproductos de la reacción y como consecuencia, reducen la pureza y el rendimiento del producto final. Por ejemplo, se sabe que el proceso de hidrogenólisis de los grupos bencilo protegidos en presencia de grupos aromáticos halogenados no es quimioselectiva, resultando en la obtención de compuestos deshalogenados en cantidades inaceptables desde el punto de vista industrial (>1%).

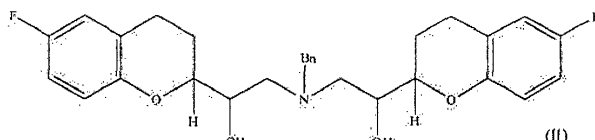
[0013] Un método alternativo útil para la hidrogenación de compuestos orgánicos es el método conocido de hidrogenación catalítica por transferencia de hidrógeno o CTH (por sus siglas en inglés), que difiere de los métodos clásicos mencionados anteriormente en que los átomos de hidrógeno derivan de compuestos identificados como dadores de hidrógeno. Dichos CTH se pueden llevar a cabo en condiciones moderadas y, por encima de todo, han probado ser selectivos en la desbencilación de sustratos protegidos que contienen, además, grupos aromáticos halogenados.

[0014] Sin embargo, un aspecto asociable a los métodos de CTH es el hecho de que son quimioselectivos, tienen el inconveniente de ser lentos y no conducir a conversiones completas y, por lo tanto, de ser generalmente poco compatibles o al menos poco productivos a nivel industrial. Una de las posibles causas está representada por el envenenamiento progresivo de la catálisis por las aminas que se generan como productos de la reacción de N-desbencilación.

[0015] Por consiguiente, sería deseable estudiar métodos de desbencilación alternativos, que permitan superar los inconvenientes de los procesos descritos por el estado anterior de la técnica.

[0016] En la actualidad hemos encontrado, sorprendentemente, un método simple y eficiente de hidrogenación de productos intermedios útil para preparar NBV, que prevé una CTH a través del uso de ácido fórmico como fuente de hidrógeno in situ.

[0017] Por consiguiente, un primer objeto de la presente invención es un proceso para la desbencilación de un compuesto de fórmula



que comprende hacer reaccionar dicho compuesto con ácido fórmico en presencia de un catalizador a base de paladio; donde la desbencilación se lleva a cabo en presencia de sec-butanol.

[0018] En la presente invención, con residuo Bn se quiere dar a entender un grupo bencilo (fenilmetilo) como se conoce en el área.

[0019] El compuesto de fórmula II se puede preparar según técnicas conocidas, por ejemplo, según los procesos

descritos en las solicitudes de patente internacional y las patentes EP 0145067, EP0334429, WO 2006/016376, WO 2008/064827 y WO 2008/064826.

5 [0020] Preferentemente, el proceso objeto de la presente invención se aplica al compuesto de fórmula II en forma de un enantiómero simple RSSS (derivado bencílico de l-NBV) o SRRR (derivado bencílico de d-NBV) así como, aún más preferentemente, a la mezcla racémica (\pm)[R*,S*,S*,S*] del mismo.

10 [0021] La desprotección de grupos bencilo a través de la hidrogenación por transferencia de hidrógeno es conocida en el área.

[0022] Generalmente, la reacción de un compuesto de fórmula II con ácido fórmico en presencia de un catalizador a base de paladio se lleva a cabo en presencia de uno o más solventes orgánicos opcionalmente mezclados.

15 [0023] Según la presente invención se usa sec-butanol como solvente de la reacción.

[0024] La desbencilación de la invención también se puede llevar a cabo en masa.

20 [0025] Los catalizadores a base de Pd útiles para la desbencilación objeto de la invención son Pd sobre carbón (Pd/C) ya sea seco o húmedo, preferentemente hasta aproximadamente 50% p/p de agua. Preferentemente, se usa 5% o 10% de Pd/C.

[0026] Generalmente, en la reducción objeto de la invención, se utiliza una cantidad de catalizador de alrededor de 2-10% p/p con relación al sustrato.

25 [0027] La presente desbencilación de un compuesto de fórmula II con ácido fórmico en presencia de un catalizador a base de paladio se lleva a cabo aún más preferentemente con 5% de Pd/C húmedo (alrededor de 50% p/p de agua) en una cantidad de aproximadamente 10% p/p con relación al sustrato (aproximadamente 5% p/p calculado respecto al catalizador seco).

30 [0028] Generalmente, la reacción de un compuesto de fórmula II con ácido fórmico en presencia de un catalizador a base de paladio se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 25 °C y 100 °C. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 70 °C.

35 [0029] Generalmente, en la reducción objeto de la invención se usan relaciones estequiométricas de al menos 2 moles de ácido/mol de sustrato. Preferentemente, se emplean 3 moles de ácido/mol de sustrato. En un aspecto de la invención, la reacción de un compuesto de fórmula II con ácido fórmico en presencia de un catalizador a base de paladio se lleva a cabo agregando ácido fórmico en caliente (70 °C \pm 2 °C) a una mezcla que contiene sustrato y 5% de Pd/C húmedo en sec-butanol. Después de una agitación posterior en caliente durante algunas horas, la mezcla de reacción se trata con una solución acuosa básica (por ejemplo NaOH). Después el catalizador se separa de la mezcla de reacción a través, por ejemplo, de filtración en celite y el producto se recupera según técnicas conocidas.

40 [0030] El proceso objeto de la presente invención conduce a la formación de una sal de adición de neбиволол, a saber sal de formiato de neбиволол, que se neutraliza en un entorno básico, opcionalmente in situ, para obtener la base libre de neбиволол.

45 [0031] Dicha base libre de NBV obtenida a partir del proceso objeto de la presente invención es particularmente adecuada, en términos de pureza, para los pasos subsiguientes de la síntesis del producto final.

50 [0032] Por consiguiente, otro objeto de la presente invención es un proceso para sintetizar neбиволол o una sal de adición de éste, que comprende las desbencilación de un compuesto de fórmula II con ácido fórmico en presencia de un catalizador a base de paladio según lo informado anteriormente.

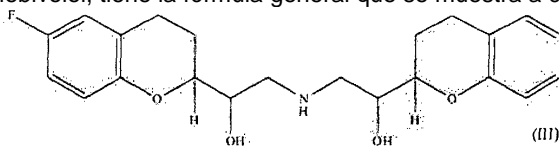
55 [0033] Para los propósitos de la presente invención, es evidente que es preferible tener como sustrato una mezcla racémica de los compuestos de fórmula II (mezcla 1:1 de los isómeros derivados bencílicos de l y d NBV) los cuales, tratados adecuadamente, conducen a la preparación de NBV (mezcla 1:1 de los isómeros l y d), a su vez, convertido en el producto final.

60 [0034] Así, por ejemplo, la mezcla de d-NBV y l-NBV obtenida de la mezcla correspondiente de derivados bencílicos según la invención se trata con ácido clorhídrico en presencia de un solvente orgánico para dar la sal de clorhidrato de NBV correspondiente.

[0035] Dicha sal se puede purificar posteriormente a través de métodos conocidos en el área como por ejemplo cristalización.

[0036] En consecuencia, resulta fácilmente evidente cómo el método de reducción objeto de la invención constituye una alternativa de síntesis eficaz y económica en la preparación del principio activo clorhidrato de NBV.

5 [0037] Dicho método, *in primis*, prueba la quimioselectividad en presencia de compuestos halogenados en un anillo aromático, permitiendo limitar la formación de subproductos indeseados como, por ejemplo, la impureza identificada por un ensayo de HPLC-MS que tiene la estructura de nebivolol mono desfluorado. Dicha impureza, mencionada en este documento como "des-F" nebivolol, tiene la fórmula general que se muestra a continuación



10 [0038] Como se indicó antes, los procesos de hidrogenación convencionales pueden conducir a la obtención de compuestos deshalogenados en grandes cantidades (>1%) y las necesarias purificaciones subsiguientes por recristalización del producto final, además de ser costosas en términos de tiempo, costos y materiales de consumo, fracasan a la hora de limitar las impurezas desfluoradas a menos del 0.1% requerido por los estándares farmacéuticos.

15 [0039] Como se sabe, es muy importante obtener un producto dotado de una pureza suficiente para alcanzar dichos estándares. Las impurezas en nebivolol, como en general en cualquier otro principio activo farmacéutico, son absolutamente indeseadas y en casos extremos pueden ser dañinas para los pacientes tratados con formas farmacéuticas que contienen el principio activo.

20 [0040] Por consiguiente, un aspecto importante del proceso objeto de la invención es la capacidad de proporcionar un producto final con alta pureza en el que el título de cada impureza sea menor de 0.1% y la suma de todas las impurezas sea ampliamente menor de 1%, haciendo que los costosos pasos de purificación posteriores, por ejemplo por recristalización, sean innecesarios. Por lo tanto, otro objeto de la presente invención es un proceso para la síntesis de nebivolol o de una sal de adición de éste, con una pureza de al menos 99.9% en peso, que comprende una desbencilación de acuerdo con lo que se describió antes.

25 [0041] Por consiguiente, otro objeto de la presente invención es un proceso para la síntesis de nebivolol o de una sal de adición de éste, con menos de 0.1% en peso de "des-F" nebivolol, que comprende una desbencilación de acuerdo con lo que se describió antes.

30 [0042] Por lo tanto, otro objeto de la presente invención es un proceso para la síntesis de nebivolol o de una sal de adición de éste, con menos de 0.05% en peso de "des-F" nebivolol, que comprende una desbencilación de acuerdo con lo que se describió antes.

35 [0043] Por consiguiente, otro objeto de la presente invención es un proceso para la síntesis de nebivolol o de una sal de adición de éste, con una pureza de al menos 99.9% en peso, que comprende una desbencilación de acuerdo con lo que se describió antes.

40 [0044] Por lo tanto, otro objeto de la presente invención es un proceso para la síntesis de nebivolol o de una sal de adición de éste, con menos de 0.1% en peso de "des-F" nebivolol, que comprende una desbencilación de acuerdo con lo que se describió antes.

45 [0045] Por consiguiente, otro objeto de la presente invención es un proceso para la síntesis de nebivolol o de una sal de adición de éste, con menos de 0.05% en peso de "des-F" nebivolol, que comprende una desbencilación de acuerdo con lo que se describió antes.

50 [0046] Como se mencionó anteriormente, la principal desventaja de CTH se basa en la necesidad de tiempos de reacción muy prolongados y, a veces, en la dificultad para completar la reacción.

55 [0047] El uso de ácido fórmico según la invención, si se compara con el método de CTH en presencia de formiato de amonio descrito en la solicitud de patente internacional en trámite WO 2008/064827, permite acelerar la cinética de la reacción haciéndola selectiva y, entre tanto, rápida. Probablemente, el mecanismo de reacción que permite dicha aceleración se basa en el hecho de que a diferencia del formiato de amonio, el ácido fórmico permite la precipitación de la sal de formiato de nebivolol durante la reacción, a través de un proceso de cristalización inducida.

60 [0048] La presencia de ácido fórmico, a diferencia del formiato de amonio, inhibe además el proceso de envenenamiento catalítico por las aminas (el producto nebivolol en sí mismo luego de la desbencilación). Por lo tanto, desde el punto de vista operativo, se puede ver que el proceso que hemos desarrollado en comparación con el descrito en WO2008/064827 en el que el formiato de amonio es la fuente de hidrógeno:

- implica el uso de menor número de equivalentes de hidrógeno de la fuente;
- implica el uso de una menor cantidad de catalizador;
- implica conversiones casi cuantitativas, alta productividad y alta recuperación del producto desbencilado.

5 [0049] Además, la sal formiato de nebivolol obtenida directamente, producto intermedio esencial para obtener nebivolol con alta pureza, no requiere purificaciones posteriores como la cromatografía preparativa en un entorno de ácido fórmico llevada a cabo en la solicitud en trámite WO 2008/064827.

10 [0050] Las ventajas asociadas al método objeto de la invención en comparación con el estado anterior de la técnica son por lo tanto claras.

15 [0051] Una realización práctica del proceso objeto de la presente invención comprende la desbencilación de un compuesto de fórmula II para dar la base libre de nebivolol a través de una hidrogenación catalítica por transferencia de hidrógeno con ácido fórmico, como fuente de hidrógeno, y en presencia de un catalizador a base de paladio.

20 [0052] Una realización práctica preferida del proceso objeto de la presente invención comprende hacer reaccionar un compuesto racémico de fórmula II con ácido fórmico en presencia del catalizador Pd/C, y opcionalmente en presencia de un solvente alcohólico, para dar la sal formiato de nebivolol; que es neutralizada para obtener la base libre a través de una reacción con una base entre las cuales se prefiere un hidróxido alcalino.

[0053] Para ilustrar mejor la invención se proporcionan ahora los ejemplos siguientes.

25 Ejemplos

Ejemplo 1

Síntesis de [2S,αR,2'R,α'R]-α,α'-[imino-bis (metileno)] bis [6-fluoro-3,4-deshidro-2H-1-benzopiran-2-metanol].

30 [0054] Se suspendió clorhidrato de [2S,αR,2'R,α'R]-α-α'-[[fenilmetil]imino]bis-metileno]bis[6-fluoro-3,4-deshidro-2H-1-benzopiran-2-metanol] (5.3 g, 94% p/p, 9.37 mmoles) en agua (20.4 g) y sec-butanol (40 g), y la mezcla heterogénea se agitó en atmósfera de nitrógeno a 25 °C. Se agregó hidróxido de sodio al 30% (1.5 g, 11.25 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó hasta que se completó la disolución del sólido. Después se separó la fase acuosa y la fase orgánica alcohólica se recuperó por lavado con más solvente para dar la solución de base libre [2S,αR,2'R,α'R]-α-α'-[[fenilmetil]imino]bis-metileno]bis[6-fluoro-3,4-deshidro-2H-1-benzopiran-2-metanol] en sec-butanol (57.1 g; 8.557% p/p).

40 [0055] Una porción de esta solución (52.5 g; 8.557% p/p; 9.09 mmoles) se concentró por destilación azeotrópica ($T_{\text{ext}} = 95 \text{ °C}$) a presión atmosférica. Después la solución se diluyó con sec-butanol (17.3 g) y se concentró por destilación azeotrópica en vacío ligero. Dicha secuencia de operaciones se repitió dos veces más obteniéndose una solución concentrada (24.4 g) que después se llevó a volumen con más sec-butanol (20.6 g). La solución se calentó a $70 \pm 2 \text{ °C}$, y se agregó a la mezcla paladio/carbón (0.526 g, 5% de Pd/C húmedo a 57%) mientras se calentaba. Una vez que se alcanzó la temperatura, se agregó ácido fórmico al 98% (1.279 g, 27.23 mmoles) a la mezcla en una hora mediante una bomba de jeringa. La mezcla heterogénea se agitó a $70 \pm 2 \text{ °C}$ durante 3 horas más, hasta el fin de la adición, y después se diluyó con agua (19.3 g) y se le agregó hidróxido de sodio al 30% (1.1 g). La mezcla se mantuvo a $70 \pm 2 \text{ °C}$ durante 15 minutos y después se filtró en caliente al vacío en una almohadilla de celite y se lavó con sec-butanol (8.2 g) precalentado a $70 \pm 2 \text{ °C}$. El filtrado se mantuvo a 60 °C, después se separó la fase acuosa en tanto la fase orgánica se lavó con agua (2 x 19 g) a 60 °C. Después la fase orgánica se concentró por destilación al vacío hasta un volumen residual de aproximadamente 40 ml. A continuación la mezcla se diluyó con sec-butanol (35.3 g) y se concentró por destilación al vacío hasta un volumen residual de aproximadamente 45 ml. La solución orgánica se llevó a 90 °C, después se enfrió (en 4 horas) hasta 25 °C y se mantuvo a esta temperatura durante aproximadamente 16 horas.

55 [0056] La suspensión así obtenida se diluyó con una mezcla de sec-butanol/agua (92/8 w/w) (19.9 g), se calentó a 80 °C y se enfrió (en 3 horas) hasta 25 °C. Después de una hora a 25 °C, el precipitado se filtró al vacío y la almohadilla se lavó con una mezcla de sec-butanol/agua (95/5 p/p) (5.4 g). El precipitado se secó al vacío a 25 °C para dar el producto deseado (S,R,R,R)-Nebivolol) como un sólido blanco (2.70 g, rendimiento molar 71%; título p/p HPLC= 97.0%; pureza por HPLC = 99.7% de área).

60 Ejemplo 2

Síntesis de [2R,αS,2'S,α'S]-α,α'-[imino-bis (metileno)] bis [6-fluoro-3,4-deshidro-2H-1-benzopiran-2-metanol].

[0057] Se suspendió clorhidrato de [2R,αS,2'S,α'S]-α-α'-[[fenilmetil]imino]bis-metileno]bis[6-fluoro-3,4-deshidro-2H-1-benzopiran-2-metanol] (3.0 g, 5.64 mmoles) en agua (12.2 g) y sec-butanol (24.1 g), y la mezcla heterogénea se agitó mecánicamente en atmósfera de nitrógeno a 25 °C. Se agregó hidróxido de sodio (0.96 g de solución acuosa al 30% p/p) a la mezcla y la mezcla se agitó hasta que se completó la disolución del sólido. Después se separó la fase acuosa y la fase orgánica alcohólica se diluyó con s-butanol (15.7 g) y después se sometió a destilación azeotrópica al vacío (0.04 bar). Se interrumpió la destilación y la mezcla se llevó a volumen con s-butanol (23.4 g). Se reanudó la destilación y, al final de la operación, la mezcla se diluyó con s-butanol (13.8 g) para dar una solución al 9% (p/p) de la base [2R,αS,2'S,α'S]-α-α'-[[fenilmetil]imino]bis-metileno]bis[6-fluoro-3,4-deshidro-2H-1-benzopiran-2-metanol].

[0058] La solución se calentó a 70 ± 2 °C, y se agregó a la mezcla paladio/carbón (0.33 g, 5% de Pd/C húmedo a 57%) mientras se calentaba. Una vez que se alcanzó la temperatura fijada, se agregó a la mezcla una solución de ácido fórmico (0.79 g, 16.91 mmol) y s-butanol (0.79 g) en una hora, mediante una bomba de jeringa. Después la mezcla heterogénea se agitó mecánicamente durante 3 horas más desde la finalización de la adición y después se diluyó con agua desmineralizada (11.5 g) hidróxido de sodio (0.88 g de una solución acuosa al 30% p/p) y finalmente s-butanol (7.8 g). La mezcla se filtró en caliente al vacío en una almohadilla de celite (1.6 g) y la almohadilla se lavó con s-butanol (12.2 g) precalentado a 70 ± 2 °C. La fase acuosa se separó y se almacenó mientras la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada con bicarbonato de sodio (15.95 g) a 70 ± 2 °C y con agua desmineralizada (15.2 g) a 70 ± 2 °C. Después se combinaron la fase orgánica y la fase acuosa inicial a 60 °C y la mezcla se diluyó con agua desmineralizada (15.2 g). Se descargó el lavado acuoso y la fase orgánica se sometió a destilación ($P = 0.03$ bar; $T_{int} = 27$ °C). El volumen se redujo en 25% y se interrumpió la destilación. La temperatura se fijó a 70 ± 2 °C y después se llevó a 0 °C en 6 horas. Después de 10 horas más a 0 °C, el precipitado se filtró al vacío y la almohadilla se lavó con s-butanol (8.0 g). El precipitado se secó al vacío a 60 °C para dar el producto deseado (R,S,S,S)-Nebivolol) como un sólido blanco (1.63 g, rendimiento molar 67%; título p/p HPLC= 94.3%; pureza por HPLC = 99.6% de área).

Ejemplo 3

Síntesis de (±)[R*,S*,S*,S*]-α,α'-[imino-bis (metileno)] bis [6-fluoro-3,4-deshidro-2H-1-benzopiran-2-metanol].

[0059] Se cargaron en un reactor (±)[R*,S*,S*,S*]-α,α'-[[fenilmetil]imino-bis(metileno)] bis [6-fluoro-3,4-deshidro-2H-1-benzopiran-2-metanol] (530 g; 1.07 mol) y 5% de Pd/C húmedo a 50% (52.3 g) en sec-butanol (4970 g). Se agregó a la mezcla una solución de ácido fórmico (98%) (150.7 g; 3.21 mol) en sec-butanol (151 g) y se calentó hasta 70 ± 2 °C en aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 70 ± 2 °C durante aproximadamente 2 horas, al final se agregó una solución que consistía en NaOH al 30% (225 g) en agua (1900 g) y se mantuvo en agitación a 70 ± 2 °C hasta la disolución de la suspensión. La mezcla se filtró en caliente en una almohadilla de celite lavando con sec-butanol (726 g) y después se agregó tolueno (530 g). La mezcla bifásica se mantuvo a 70 ± 2 °C, después se separó la fase acuosa y la fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa de bicarbonato (180 g disueltos en 2400 g de agua) y después con agua (2280 g). La solución orgánica se destiló al vacío múltiples veces reintegrando la fase concentrada con sec-butanol recién preparado. La fase orgánica final (aproximadamente 8000 ml) se calentó a 85-90 °C hasta solubilización completa y después se enfrió gradualmente hasta 20 °C obteniéndose la precipitación del producto.

[0060] El sólido se aisló por filtración y se secó en estufa al vacío a 50 °C para dar el producto deseado como un sólido blanco (380 g, rendimiento molar 87.6%; título p/p HPLC $\geq 99\%$; pureza por HPLC $\geq 99\%$ de área).

Ejemplo 4

Síntesis de (±) clorhidrato de [R*,S*,S*,S*]-α,α'-[imino-bis (metileno)] bis [6-fluoro-3,4-deshidro-2H-1-benzopiran-2-metanol].

[0061] Se cargaron en un reactor (±)[R*,S*,S*,S*]-α,α'-[imino-bis(metileno)] bis [6-fluoro-3,4-deshidro-2H-1-benzopiran-2-metanol] (380 g; 0.937 moles), sec-butanol (4195 g) y agua (306 g). Se agregó HCl 31% (134.4 g; 1.14 moles) a la mezcla en agitación y se calentó hasta 70 ± 2 °C. La mezcla se calentó a 70 ± 2 °C durante 2 horas, se enfrió hasta 20 ± 2 °C y se mantuvo a esta temperatura durante al menos 3 horas obteniéndose la precipitación del producto. El sólido se aisló por filtración lavando con sec-butanol (422 g) y se secó en estufa al vacío a 60 °C para dar el producto deseado como un sólido blanco (400.5 g, rendimiento molar 96.7%; título p/p HPLC $\geq 99\%$ (producto seco); pureza por HPLC $\geq 99\%$ de área); perfil de pureza típica por HPLC: suma de impurezas = 0.06% p/p; "des-F"neboivolol = 0.04% p/p.

[0062] ¹H-NMR (400 MHz; MeOD) δ(ppm): 6.85-6.77 (m, 6H), 4.15-4.11 (m, 1H), 4.07-4.01 (m, 2H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.56-3.25 (m, 4H), 2.99-2.80 (m, 4H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.07-1.92 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 1H).

[0063] MS (ESI): m/z ([M+H]⁺) = 406.2

[0064] P.F. = 225.6-226.8 °C

Ejemplo 5

- 5 Comparación con el estado anterior de la técnica: N-desbencilación por hidrogenación catalítica convencional. Síntesis de $(\pm)[R^*,S^*,S^*,S^*]-\alpha,\alpha'$ -[imino-bis (metileno)] bis [6-fluoro-3,4-deshidro-2H-1-benzopiran-2-metanol].

10 [0065] Se cargaron en un autoclave $(\pm)[R^*,S^*,S^*,S^*]-\alpha,\alpha'$ -[(fenilmetil)imino-bis(metileno)] bis [6-fluoro-3,4-deshidro-2H-1-benzopiran-2-metanol] (18.82 g; 0.038 moles), sec-butanol (220 ml) y 5% de Pd/C húmedo a 50% (3 g) La mezcla se calentó a 80 °C y el autoclave se presurizó con hidrógeno ($p = 4$ bar). La mezcla se mantuvo en agitación en las condiciones mencionadas antes durante 17 horas y después se filtró en caliente en una almohadilla de celite lavando con sec-butanol caliente (150 ml) (usando buchner revestido con $t_{\text{revest.}} = 85$ °C). La solución se llevó hasta temperatura ambiente para disparar la precipitación, la mezcla así obtenida se mantuvo en agitación a 15 °C durante 15 aproximadamente 2 horas para completar la precipitación del producto.

[0066] El sólido se aisló por filtración, se lavó con sec-butanol frío (50 ml) y se secó en estufa al vacío a 35 °C para dar el producto deseado como un sólido blanco (12.9 g; rendimiento molar 83.7%); perfil de pureza por HPLC: "des-F"neбиволol = 2.09% p/p.

[0067] En consecuencia, resulta rápidamente evidente cómo el uso de un método de hidrogenación catalítica convencional para llevar a cabo una desbencilación según la invención, conlleva la formación de un alto porcentaje (>2%) de subproducto desfluorado, "des-F"neбиволol, y los inconvenientes consecuentes asociados a las subsiguientes purificaciones del producto descritas anteriormente.

25 Ejemplo 6

[0068] Comparación con el estado anterior de la técnica: N-desbencilación por CTH según la solicitud de patente internacional WO 2008/064827, Ejemplo 10; el aislamiento de la base libre de Nebivolol y la formación de clorhidrato de Nebivolol se llevaron a cabo siguiendo los métodos descritos en los ejemplos 3 (parte) y 4 anteriores.

Parte A: síntesis de $(\pm)[R^*,S^*,S^*,S^*]-\alpha,\alpha'$ -[imino-bis (metileno)] bis [6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-metanol].

35 [0069] Se disolvió $(\pm)[R^*,S^*,S^*,S^*]-\alpha,\alpha'$ -[(fenilmetil)imino-bis (metileno)] bis [6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-metanol] (5.0 g; 0.0101 mol) en metanol (343.9 g). Se agregó formiato de amonio (4.8 g; 0.0761 mol) a la mezcla de reacción seguido de catalizador de paladio sobre carbón 5% en peso, húmedo (contiene ~50% de agua) (0.5 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo (aproximadamente 65 °C) en agitación durante aproximadamente 11 horas, después se enfrió hasta 45 °C, se filtró en una almohadilla de celite, se lavó con metanol y finalmente se concentró al vacío. El residuo crudo (6.2 g) se diluyó con 2-butanol (65.2 g) después se agregó con agitación una solución ac. de hidróxido de sodio al 30% (2.0 g) y agua (29.8 g). La suspensión resultante se calentó a 70 ± 2 °C hasta disolución completa obteniéndose una mezcla de dos fases transparente. La fase acuosa se separó y la fase orgánica resultante se lavó con carbonato ácido de sodio ac. (1.7 g disueltos en 22.6 g de agua) y después con agua (2 x 21.5 g). Se agregó tolueno (5.0 g) para mejorar la separación acuosa-orgánica. La fase orgánica se concentró dos veces a presión reducida mientras se agregaba 2-butanol recién preparado (total 32.9 g) a los residuos resultantes. La fase orgánica final (aproximadamente 60 ml) se volvió a diluir con 2-butanol (9.5 g), se calentó a 85-90 °C hasta disolución completa y después se enfrió gradualmente hasta 20 °C obteniéndose la precipitación del producto. El sólido se aisló por filtración, se lavó con 2-butanol (3 x 2.7 g) y se secó al vacío a 60 °C para dar el compuesto del título como un sólido blanco (3.5 g, 96.6% p/p ensayo (HPLC); rendimiento molar 82.6%). Perfil de pureza (HPLC): suma de las impurezas = 0.284% p/p; máx. impureza individual ("des-F" Nebivolol) = 0.196% p/p.

50 Parte B: síntesis de clorhidrato de $(\pm)[R^*,S^*,S^*,S^*]-\alpha,\alpha'$ -[imino-bis (metileno)] bis [6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-metanol].

55 [0070] Se disolvió $(\pm)[R^*,S^*,S^*,S^*]-\alpha,\alpha'$ -[imino-bis (metileno)] bis [6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-metanol] (3.106 g; 96.6% p/p; 0.00740 mol) en una mezcla de 2-butanol (33.1 g) y agua (2.0 g). Se agregó a la solución ácido clorhídrico ac. conc. (aproximadamente al 31%) (1.1 g; 0.00903 mol) en agitación a 70 ± 2 °C. La mezcla resultante se calentó a 70 ± 2 °C durante 2 horas, después se enfrió hasta 20 ± 2 °C en 2 horas y se mantuvo a esta temperatura durante otras 2 horas obteniéndose la precipitación del producto. El sólido se aisló por filtración, se lavó con 2-butanol (2 x 2 g), y se secó al vacío a 60 °C para dar el compuesto del título como un sólido blanco (3.1 g, 98.3% p/p ensayo (HPLC); rendimiento molar 93.2%). Perfil de pureza (HPLC): suma de las impurezas = 0.224% p/p; máx. impureza individual ("des-F" Nebivolol) = 0.178% p/p.

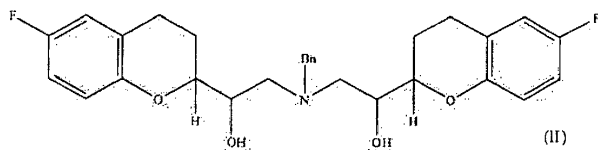
[0071] En consecuencia, resulta fácilmente evidente cómo el proceso de N-desbencilación por CTH descrito en la solicitud de patente internacional WO 2008/064827, Ejemplo 10, además de ser muy lento (11 horas a temperatura

de reflujo), usar una mayor cantidad de catalizador y equivalentes de hidrógeno de la fuente y no conducir a la conversión cuantitativa; conlleva la formación del subproducto indeseado, "des-F"neбиволol (>0.1%), lo que prueba que no es suficientemente quimioselectiva.

- 5 [0072] Por el contrario, partiendo del mismo producto intermedio, (\pm)[R*,S*,S*,S*]- α,α' -[(fenilmetil)imino-bis (metileno)] bis [6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-metanol], utilizado en la parte A precedente (lote EP109) y siguiendo el procedimiento descrito en los ejemplos 3 y 4 de la presente invención (la N-desbencilación, el aislamiento de la base libre de NBV y la formación de clorhidrato), hemos obtenido un clorhidrato de NBV sumamente puro (Título p/p HPLC= 100.0%; Perfil de pureza (HPLC): suma de las impurezas = 0.0272% p/p; máx. impureza individual ("des-F" Nebivolol) = 0.0207% p/p).
- 10

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la desbencilación de un compuesto de fórmula (II)



- 5 que comprende hacer reaccionar dicho compuesto con ácido fórmico en presencia de un catalizador a base de paladio;
donde la desbencilación se lleva a cabo en presencia de sec-butanol.
- 10 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el catalizador es Pd/C.
3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2 en el que el catalizador es Pd/C tipo húmedo.
4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2 en el que el catalizador es 5% en peso de Pd/C.
- 15 5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el catalizador se usa en una cantidad comprendida entre 2 y 10% en peso con relación al sustrato.
6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la desbencilación se lleva a cabo a una temperatura de
20 alrededor de 70 °C.
7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la relación molar ácido fórmico/sustrato es 3:1.
8. Un proceso para la síntesis de nebevólol o de una sal de adición de éste que comprende la desbencilación de un
25 compuesto de fórmula II con ácido fórmico en presencia de un catalizador a base de paladio según la reivindicación 1.
9. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que un compuesto de fórmula II está presente en forma de una mezcla racémica (\pm)[R*,S*,S*,S*].
- 30 10. Un proceso para la síntesis de nebevólol o de una sal de adición de éste con una pureza del menos 99.9% en peso, que comprende una desbencilación según la reivindicación 1.
11. Un proceso para la síntesis de nebevólol o de una sal de adición de éste que contenga menos de 0.1% en peso de "des-F" nebevólol, que comprende una desbencilación según la reivindicación 1.