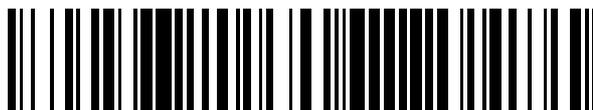


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 597**

51 Int. Cl.:

**C07C 41/16** (2006.01)

**C07C 43/174** (2006.01)

**C07C 213/08** (2006.01)

**C07C 217/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2006 E 06794800 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016 EP 1937626**

54 Título: **Proceso e intermedios para la preparación de Salmeterol**

30 Prioridad:

**17.10.2005 IN MU12982005**

**31.05.2006 IN MU08272006**

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

**19.05.2016**

73 Titular/es:

**GENERICS [UK] LIMITED (100.0%)  
Building 4, Trident Place, Mosquito Way  
Hatfield, Hertfordshire AL10 9UL, GB**

72 Inventor/es:

**GORE, VINAYAK G.;  
GAIKWAD, AVINASH C.;  
GADAKAR, M. y  
SHUKLA, V. K.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 570 597 T3**

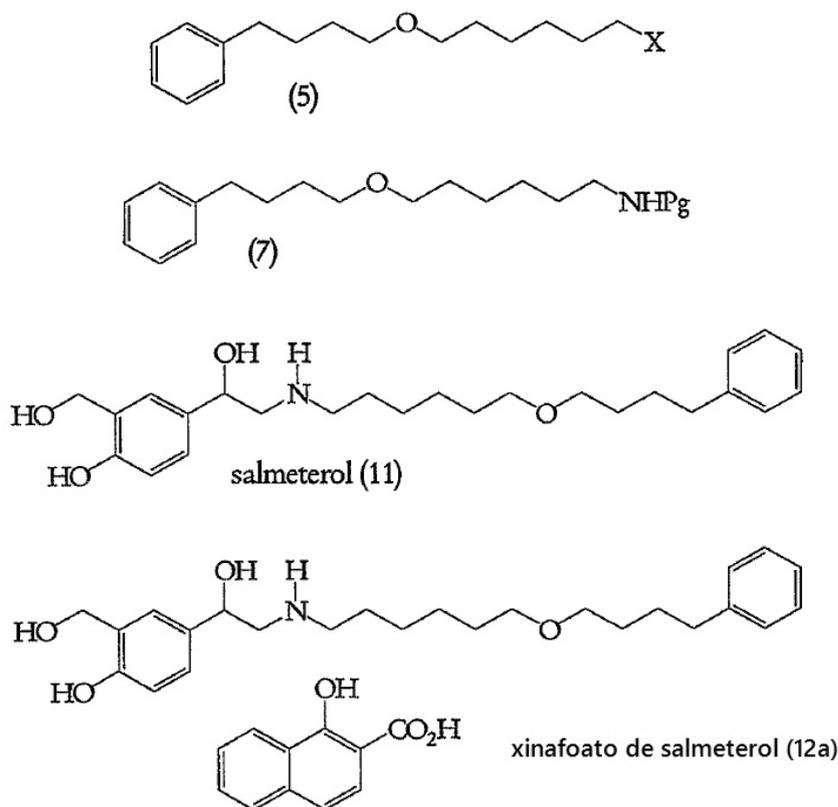
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 e intermedios para la preparación de Salmeterol

## Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a procesos para la preparación de 1-hidroxi-2-naftoato de 4-hidroxi- $\alpha'$ -[[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino]metil]-1,3-bencenodimetanol (xinafoato de salmeterol) (12a), la preparación de 4-hidroxi- $\alpha'$ -[[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino]metil]-1,3-bencenodimetanol (salmeterol) (11), la preparación de intermedios de N-[6-(4-fenilbutoxi)hexil]amina protegidos (7), y la preparación de intermedios de (4-fenilbutoxi)hexano sustituidos en posición 6 (5), mostrados a continuación, en donde X es un grupo saliente y Pg es un grupo protector.



## 10 Antecedentes de la invención

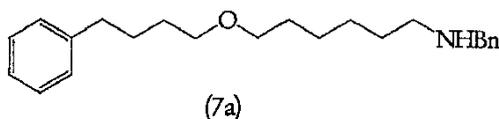
La especie química 4-hidroxi- $\alpha'$ -[[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino]metil]-1,3-bencenodimetanol se conoce de forma general como salmeterol.

15 El salmeterol y sus sales farmacéuticamente aceptables son beta-agonistas de acción prolongada. El xinafoato de salmeterol, representado antes, es un agonista de  $\beta_2$ -adreno-receptor. Se emplea clínicamente como broncodilatador inhalado de acción prolongada para el tratamiento de mantenimiento del asma, y para controlar el asma nocturno. Al contrario que otros fármacos broncodilatadores, el salmeterol es más lipofílico y presenta muchas propiedades farmacológicas inusuales. La fuerza de dosificación es muy pequeña (0,021 mg como dosis medida y 0,046 mg como inhalador en polvo seco). Debido a su muy pequeña fuerza de dosificación, cobra gran importancia el hecho de disponer de la mayor pureza posible del API (siglas en inglés de Ingrediente Farmacéutico Activo).

20 Asimismo, muchas veces el método de reducción de tamaño de partícula es muy sensible a las impurezas presentes y por lo tanto demanda una pureza muy elevada del API a fin de obtener resultados consistentes y deseables.

Existen varios procesos descritos en bibliografía para la síntesis de xinafoato de salmeterol, pero todos ellos presentan graves inconvenientes relativos a la calidad, especialmente a una escala mayor o a escala de fabricación comercial.

25 En todos los procedimientos de síntesis publicados, la N-[6-(4-fenilbutoxi)hexil] bencenometanamina (7a) actúa como intermedio clave en la síntesis del salmeterol (Patente de G.B. n° 2.176.476; Patente de EE.UU. n° 4.992.474; Tetrahedron Letters, vol. 35 (50), páginas 375-9378, 1994; Synthetic Communications, vol. 29 (12a), páginas 2155-2162, 1999; e Indian Journal of Chemistry, vol. 34B, páginas 629-631, 1995).



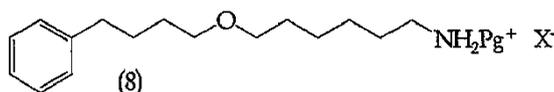
En la técnica es bien conocido que cuando el salmeterol se sintetiza a través del intermedio (7a) la pureza de la sustancia fármaco salmeterol viene controlada por la pureza del intermedio (7a), y para conseguir la pureza deseada de salmeterol (más del 99,5%) es necesario tener un intermedio (7a) con una pureza superior al 99,5%.

5 Los procesos descritos en bibliografía no obtienen el intermedio (7a) en la pureza requerida, a menos que se apliquen métodos tales como destilación a alto vacío o purificación en columna cromatográfica, que no son adecuados para procesos de fabricación comerciales por razones obvias.

El salmeterol, sus sales y solvatos se describen en la Patente de G.B. nº 2.176.476, que se refiere a derivados de fenetanolamina, a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los comprenden, y a los usos de dichos compuestos como medicamentos.

Los procesos para la preparación de intermedios de salmeterol y derivados relacionados se describen en la Patente de G.B. nº 2.176.476, en la Patente de EE.UU. nº 4.992.474 y en Tetrahedron Letters, vol. 35 (50), páginas 9375-9378, 1994.

15 La presente invención describe un método químico para la purificación del intermedio (7a) mediante la formación de una sal ácida (8). Este método produce el intermedio (7a) con una pureza muy elevada (más del 99,5%).



La Patente de EE.UU. nº 2005/0113608 usa KOH como base y un agente de transferencia de fases (hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio) como catalizador en tolueno como disolvente. El producto es aislado mediante destilación a alto vacío.

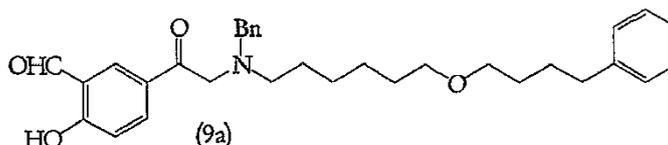
20 Una realización preferida de la presente invención usa NaH (hidruro de sodio) como base, y Bu<sub>4</sub>NBr (bromuro de tetrabutilamonio) como catalizador. Además de dicho catalizador, la presente invención usa NaI (yoduro de sodio), que contribuye a minimizar reacciones secundarias y a obtener un producto más limpio. No es necesario destilar el producto, sino que puede ser procesado tal cual para la preparación del intermedio clave (7a) del salmeterol.

25 En la presente solicitud se describe el intermedio clave (7a) del salmeterol, donde se muestra un proceso con características novedosas de purificación sin destilación a vacío y sin purificación cromatográfica, y la formación de la sal ácida (8) en un sistema orgánico acuoso.

El proceso descrito en la Patente de G.B. nº 2.176.476 emplea tetrahidrofurano como disolvente con NaH y con el catalizador hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio. El producto se purifica mediante purificación cromatográfica.

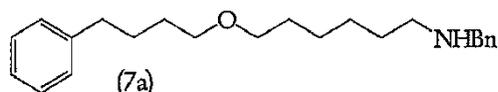
30 Los inventores de la presente han establecido adicionalmente que tener el intermedio (7a) a la mayor pureza puede no ser suficiente para alcanzar la calidad deseada de salmeterol, debido a la falta de estabilidad térmica de los intermedios posteriores.

35 El intermedio (9a) es aislado tras eliminación del disolvente (típicamente etil metil cetona, acetona, acetato de etilo, etc.). Se observó que el intermedio (9a) se descompone incluso cuando el disolvente es eliminado a 30°C. Las impurezas formadas complican las reacciones posteriores y se obtiene un material de calidad inferior. Es posible controlar la descomposición en experimentos de laboratorio a escala pequeña, en los que sólo se pueden obtener cantidades de miligramos o de unos pocos gramos de salmeterol. Pero a escala comercial la descomposición es inevitable. De hecho, se observó descomposición incluso a 30°C a lo largo de un periodo de tiempo. De forma similar, la siguiente etapa de reducción con borohidruro sódico dio lugar a cantidades variadas de impurezas desconocidas, que fueron difíciles de separar en los niveles requeridos (menos del 0,10%).

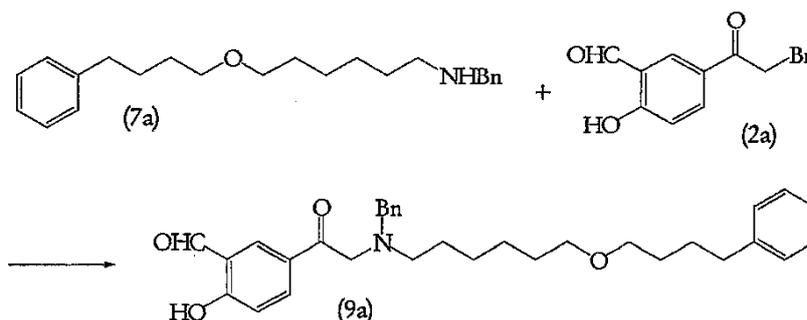


Por tanto, los procesos presentados en la técnica anterior tienen las siguientes desventajas:

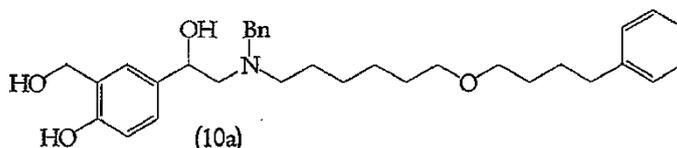
(1) El uso de destilación a alto vacío o de purificación en columna cromatográfica para la N-[6-(4-fenilbutoxi)hexil]bencenometanamina (7a).



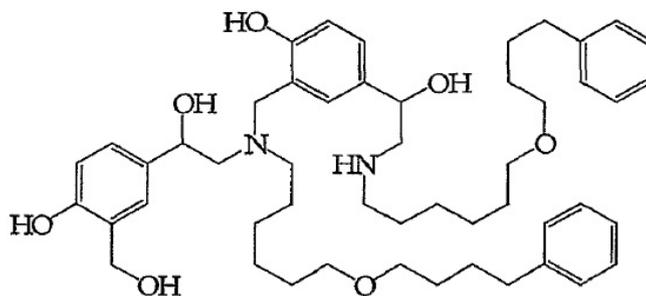
(2) En la preparación de 2-hidroxi-5-[[[6-(4-fenilbutoxi)hexilbencil]amino] acetil]benzaldehído (9a), la adición del intermedio (7a) al intermedio (2a) genera impurezas que son difíciles de eliminar. Además de eso, una vez finalizada la reacción, la masa de reacción es extraída en acetato de etilo. Dicha extracción recupera muchas impurezas y material resinoso junto con el producto, lo que crea problemas para la purificación y el aislamiento de los intermedios posteriores. Según la técnica anterior, dicho intermedio (9a) se aísla por destilación del disolvente, lo que nuevamente genera impurezas/material resinoso. Estas impurezas no pueden ser eliminadas fácilmente mediante tratamiento químico o por medios convencionales, excepto con cromatografía de columna. Adicionalmente, el intermedio (9a) es menos estable térmicamente y es necesario procesarlo inmediatamente en las etapas posteriores.



(3) La cantidad de borohidruro sódico usado en los procesos de la técnica anterior no es suficiente para una reducción completa. Puesto que el borohidruro sódico también reacciona con metanol, esto deja algunos productos reducidos parcialmente, así como intermedio (9a) sin reaccionar durante la reacción. A fin de forzar dichos intermedios parcialmente reducidos hacia el intermedio (10a) en la siguiente hidrogenolisis catalítica (N-desbencilación), es necesario prolongar la reacción.

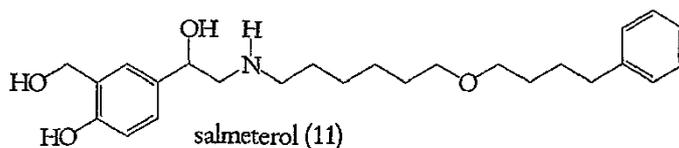


Esto conduce a la generación de la impureza G (mencionada en la Farmacopea Europea 5.2) y otras impurezas desconocidas por encima de los límites aceptables. Estas impurezas son difíciles de eliminar con posterioridad.



impureza G

(4) En la preparación de 4-hidroxi- $\alpha$ '-[[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino]metil]-1,3-bencenodimetanol (11) (es decir, salmeterol), debido a las diversas impurezas y al material resinoso formado en las etapas previas, el aislamiento del salmeterol (11) es difícil y complicado. Igualmente, la calidad varía de un lote a otro, ya que hay muy poco control sobre el contenido de dichas impurezas en las etapas previas.



Debido a estas limitaciones, los procesos de la técnica anterior no son adecuados para el escalado y no dan lugar a un producto de calidad.

5 Los inventores de la presente han superado las dificultades asociadas a los procesos previos para obtener salmeterol (11) de forma consistente con una pureza muy elevada. El proceso de la presente invención es robusto y reproducible y puede emplearse de forma conveniente para producción comercial.

**Objetivos de la invención**

10 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación de xinafoato de salmeterol, es decir 4-hidroxi- $\alpha'$ -[[[6-(4-phenilbutoxi)hexil] amino]metil]-1,3-benzenodimetanol 1-hidroxi-2-naftoato (12a), altamente puro.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación de salmeterol, es decir 4-hidroxi- $\alpha'$ -[[[6-(4-phenilbutoxi)hexil]amino] etil]-1,3-benzenodimetanol (11), altamente puro.

Otro objetivo adicional de la presente invención es eliminar técnicas de purificación engorrosas como la destilación fraccional a alto vacío o la purificación cromatográfica.

15 Otro objetivo de la presente invención es desarrollar un proceso escalable, que aborde el problema de la falta de estabilidad térmica.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de xinafoato de salmeterol altamente puro, que comprende las etapas de:

20 (i) hacer reaccionar el intermedio (2a) y el intermedio (7a) en un disolvente orgánico añadiendo una disolución del intermedio (2a) a una disolución del intermedio (7a) a 0-5°C para producir el intermedio (9a);

(ii) aislar el intermedio (9a) de forma selectiva en un disolvente orgánico no polar;

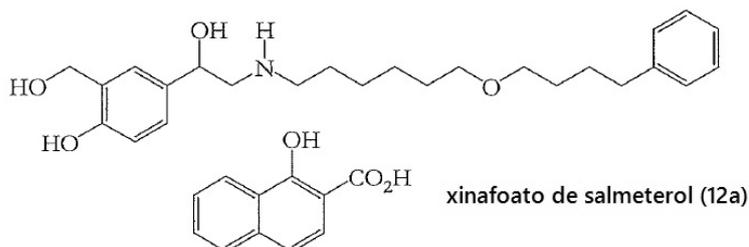
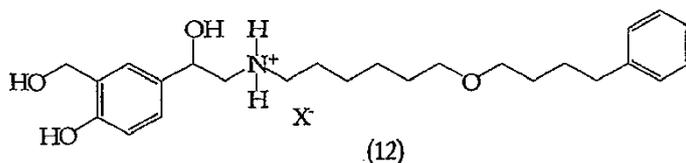
(iii) reducir el intermedio (9a) en un sistema de disolvente bifásico en presencia de un gran exceso de borohidruro sódico para producir el intermedio (10a);

(iv) desbencilar el intermedio (10a) a presión ambiental para producir salmeterol (11); y

25 (v) añadir ácido xinafoico para cristalizar la sal de xinafoato de salmeterol (12a).

Otro objetivo adicional de la presente invención es proporcionar:

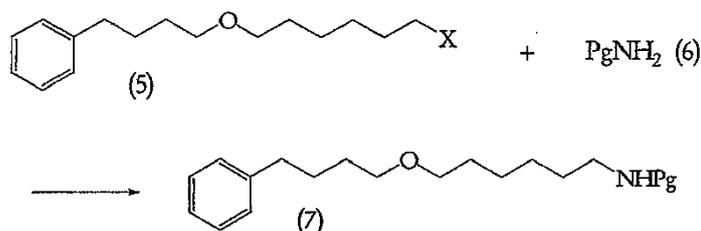
(i) sales de salmeterol puras (12), en particular xinafoato de salmeterol puro (12a);



30 (ii) salmeterol puro (11);



(b) hacer reaccionar el éter (5) y la amina protegida  $\text{PgNH}_2$  (6) en presencia de una base para obtener la amina (7) o una sal de la misma, en donde Pg es un grupo protector.



Los grupos protectores Pg adecuados son conocidos en la técnica, por ejemplo en el capítulo 7 de "Protective Groups in Organic Synthesis" de T.W. Greene y P.G.M. Wuts (Wiley-Interscience, 2ª edición, 1991), que se incluye en la presente memoria a modo de referencia. Por ejemplo, la amina protegida  $\text{PgNH}_2$  (6) usada en la etapa (b) puede ser una bencilamina; una bencilamina para- u orto-sustituida con un grupo alquilo, alcoxi o halo tal como -Me, -Et, -OMe, -OEt, -Cl y -Br; o una alcóxicarbonil-amina tal como benciloxycarbonil-amina, *t*-butoxicarbonil-amina, 2-(4-bifenilil)-isopropoxycarbonil-amina ó 9-fluorenilmetoxycarbonil-amina. Preferiblemente, la amina protegida  $\text{PgNH}_2$  (6) usada en la etapa (b) es bencilamina.

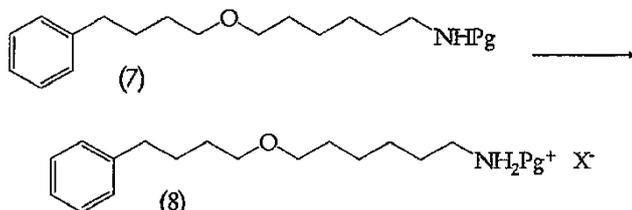
Preferiblemente, la base usada en la etapa (b) comprende trietilamina, carbonato potásico, carbonato sódico, piridina, pirrolidina, piperidina, diisopropilamina o diisopropiletilamina. Una base preferida es trietilamina.

Preferiblemente, la reacción de la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de NaI. Si está presente, el NaI está presente preferiblemente en una cantidad catalítica.

Preferiblemente, la reacción de la etapa (b) se lleva a cabo en un disolvente orgánico. Los disolventes orgánicos típicos son acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilacetamida, metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, tolueno, xileno, y mezclas de los mismos. Un disolvente orgánico preferido es acetonitrilo.

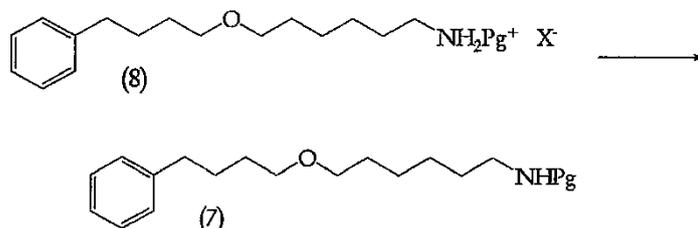
Preferiblemente, el proceso comprende además las etapas de:

(c) convertir la amina (7) en una sal de la misma (8), en donde X es un anión,

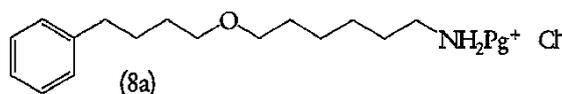


(d) purificar la sal (8), y

(e) convertir la sal (8) purificada de nuevo en la amina (7).



Preferiblemente, la sal (8) es una sal de hidrófluoruro, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, tartrato, formiato, acetato, sulfato, hidrógeno sulfato, nitrato, benzoato, maleato, fumarato, metanosulfonato, bencilsulfonato o citrato. Más preferiblemente, la sal (8) es una sal de hidrocloreto (8a).



Preferiblemente, la etapa de conversión (c) se lleva a cabo en un disolvente halogenado no polar en presencia de agua. Los disolventes halogenados no polares típicos son diclorometano, dicloroetano, cloroformo, y mezclas de los mismos. Un disolvente halogenado no polar preferido es diclorometano.

Preferiblemente, la etapa de purificación (d) comprende lavar la sal (8) con un disolvente no polar. Los disolventes de lavado típicos son pentano, hexano, heptano, ciclohexano, dietil éter, diisopropil éter, *t*-butil metil éter, y mezclas de los mismos. Un disolvente de lavado preferido es *n*-heptano.

5 Alternativa o adicionalmente, la etapa de purificación (d) comprende recrystalizar la sal (8), preferiblemente usando un disolvente prótico polar y un disolvente aprótico no polar. Los disolventes próticos polares típicos son metanol, etanol, isopropanol, y mezclas de los mismos. Un disolvente prótico polar preferido es isopropanol. Los disolventes apróticos no polares típicos son pentano, hexano, heptano, tolueno, y mezclas de los mismos. Un disolvente aprótico no polar preferido es *n*-heptano. En una realización preferida, la etapa de purificación (d) comprende recrystalizar la sal (8) usando isopropanol y *n*-heptano.

10 Preferiblemente, en la etapa (e), la sal purificada (8) se convierte en la amina (7) usando una base, preferiblemente una base inorgánica tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ó Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Preferiblemente, la base usada en la etapa (e) es Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

15 Preferiblemente, la amina (7) o la sal de la misma se obtiene a partir de cualquiera de los procesos del segundo aspecto de la presente invención con una pureza de más del 90%, más del 98%, más del 99%, más del 99,5% o más del 99,7%, según se determina mediante HPLC.

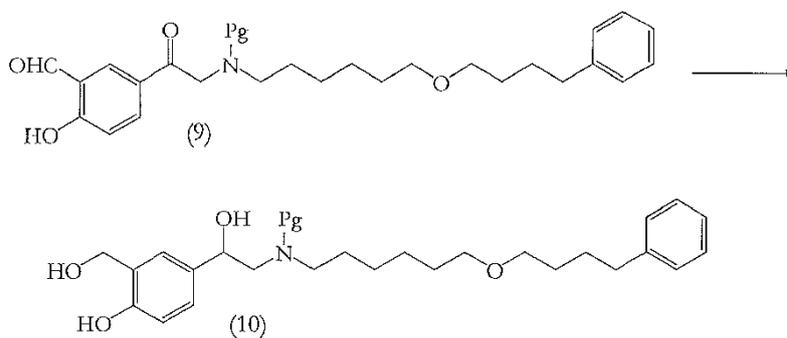
Preferiblemente, la amina (7) o la sal de la misma se obtiene con un rendimiento global de más del 50%, más del 60%, más del 70% o más del 80%, en peso, a partir de 4-fenil-1-butanol (3).

20 El proceso de la presente solicitud es adecuado para la fabricación a escala industrial de la amina (7) o de una sal de la misma. Preferiblemente, la amina (7) o una sal de la misma se obtienen en lotes de 100 g o más, 200 g o más, 500 g o más, 1 kg o más, 5 kg o más, o 10 kg o más.

Preferiblemente, los procesos del primer y segundo aspectos de la presente invención se llevan a cabo sin purificar el bromoéter (5), la amina (7) o la sal (8) mediante cromatografía o destilación fraccional a alto vacío, preferiblemente no mediante destilación a alto vacío alguna, preferiblemente no mediante destilación alguna.

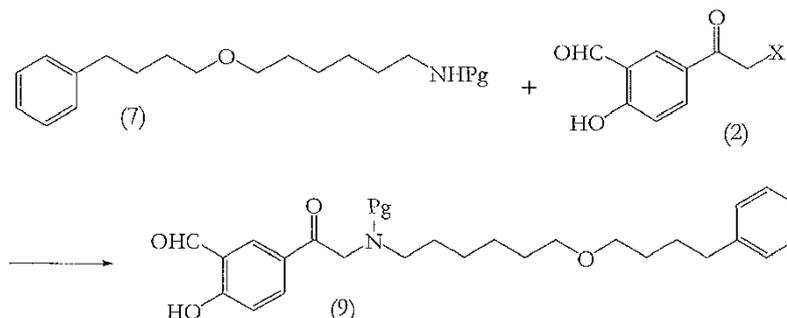
25 Un tercer aspecto de la presente invención proporciona un proceso de preparación de un alcohol (10), que comprende la etapa de:

(ii) reducir el aldehído (9) para obtener el alcohol (10) en un sistema de disolventes bifásico, en donde Pg es un grupo protector:

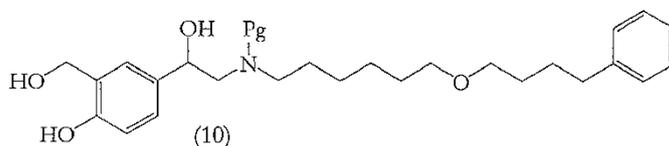
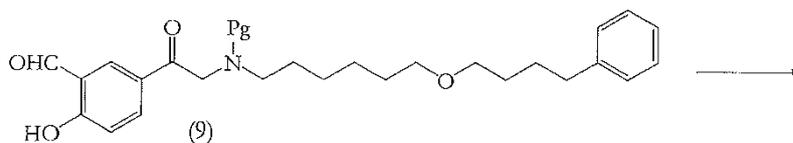


30 Un cuarto aspecto de la presente invención proporciona un proceso de preparación de salmeterol (11) o de una sal o solvato del mismo, que comprende las etapas de:

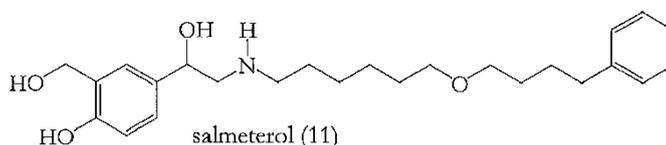
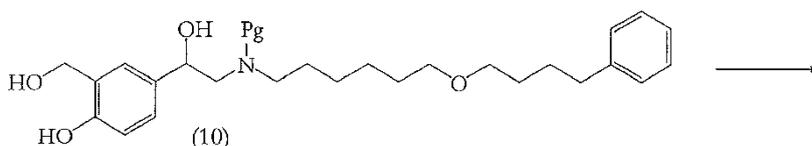
(i) hacer reaccionar una amina (7) y un aldehído (2) para obtener el aldehído (9), en donde X es un grupo saliente y Pg es un grupo protector,



(ii) reducir el aldehído (9) para obtener el alcohol (10), y



(iii) desproteger el alcohol (10) para obtener salmeterol (11)



5 en donde la amina (7) se prepara de acuerdo al segundo aspecto de la presente invención y/o la etapa (ii) es un proceso de acuerdo al tercer aspecto de la presente invención.

El salmeterol (11) se puede usar como API tanto en su forma de base libre como en su forma de sal de adición ácida. Para los propósitos de esta invención, una "sal" de salmeterol (11) normalmente es una sal de adición ácida. Las sales de adición ácida preferiblemente son sales farmacéuticamente aceptables, no tóxicas, con ácidos adecuados, que incluyen, aunque sin limitación, ácidos inorgánicos tales como los ácidos hidrohlogénicos (por ejemplo, ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico) u otros ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico); u ácidos orgánicos tales como ácidos carboxílicos orgánicos (por ejemplo, ácido xinafoico, propiónico, butírico, glicólico, láctico, mandélico, cítrico, acético, benzoico, 2- ó 4-metoxi-benzoico, 2- ó 4-hidroxi-benzoico, 2- ó 4-cloro-benzoico, salicílico, succínico, málico o hidroxisuccínico, tartárico, fumárico, maleico, hidroximaleico, oleico, glutárico, múxico o galactárico, glucónico, pantoténico o pamoico), ácidos organosulfónicos (por ejemplo, ácido metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, tolueno-p-sulfónico, naftaleno-2-sulfónico o canforsulfónico) o aminoácidos (por ejemplo, ácido ornitínico, glutámico o aspártico). Una sal preferida es la sal de adición de ácido xinafoico.

Además de las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, en la presente invención se incluyen otras sales de adición ácida, ya que tienen potencial para servir como intermedios en la purificación o la preparación, por ejemplo, de otras sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, o son útiles para la identificación, caracterización o purificación de la base libre.

Adicionalmente, para los propósitos de esta invención, una "sal" de salmeterol (11) también puede formarse entre una funcionalidad hidroxil del salmeterol (11) y un catión adecuado. Los cationes adecuados incluyen, aunque sin limitación, litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y amonio. La sal puede ser una sal mono-, di- o tri-valente. Preferiblemente, la sal es una sal mono- o di-sódica. Preferiblemente la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

Preferiblemente, la etapa (i) se lleva a cabo en presencia de una base. Preferiblemente, la base es una base orgánica tal como trietilamina, tributilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, piridina, pirrolidina, piperidina o morfolina. Preferiblemente, la base es diisopropiletilamina.

Preferiblemente, la reacción de la etapa (i) se lleva a cabo en un disolvente orgánico. Los disolventes orgánicos típicos son acetonitrilo, metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetil sulfóxido, dietil éter, diisopropil éter, acetona, metil etil cetona, y mezclas de los mismos. Un disolvente orgánico preferido es metil etil cetona.

Preferiblemente, en la etapa (i) se añade una disolución de aldehído (2) a una disolución de amina (7).

Preferiblemente, la reacción de la etapa (i) se lleva a cabo a una temperatura de 0-15°C, más preferiblemente 0-10°C.

Preferiblemente, en la etapa (i), el producto aldehído (9) no es aislado, sino extraído en un disolvente no polar. Los disolventes de extracción típicos son pentano, hexano, heptano, ciclohexano, dietil éter, diisopropil éter, *t*-butil metil éter, y mezclas de los mismos. Un disolvente de extracción preferido es *n*-heptano. Preferiblemente, la disolución extraída que comprende el aldehído (9) se usa directamente, es decir, sin eliminación del disolvente, en la etapa (ii).

- 5 La reducción de la etapa (ii) se puede llevar a cabo usando un agente reductor tal como NaBH<sub>4</sub>, NaCNBH<sub>4</sub>, LiAlH<sub>4</sub>, LiBH<sub>4</sub> ó Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>. Preferiblemente, la reducción de la etapa (ii) se lleva a cabo usando NaBH<sub>4</sub>. Preferiblemente, se usa un exceso de NaBH<sub>4</sub>. Preferiblemente, el aldehído (9) y el NaBH<sub>4</sub> se usan en una proporción de 1 : 4-10, preferiblemente en una proporción de 1 : 5-8, preferiblemente en una proporción de aproximadamente 1 : 7 de aldehído (9) : NaBH<sub>4</sub>.
- 10 Preferiblemente, la reducción de la etapa (ii) se lleva a cabo en un sistema de disolventes bifásico. Preferiblemente, el sistema de disolventes bifásico comprende un alcohol C<sub>1-3</sub> y un hidrocarburo C<sub>5-7</sub>. Los alcoholes C<sub>1-3</sub> típicos son metanol, etanol, isopropanol y mezclas de los mismos. Un alcohol C<sub>1-3</sub> preferido es metanol. Los hidrocarburos C<sub>5-7</sub> típicos son pentano, hexano, heptano, ciclohexano y mezclas de los mismos. Un hidrocarburo C<sub>5-7</sub> preferido es *n*-heptano.
- 15 En la etapa (iii), dependiendo del grupo protector Pg usado, el alcohol (10) se puede desproteger mediante hidrogenolisis catalítica (usando hidrógeno y un catalizador) o mediante hidrogenolisis química (usando, por ejemplo, trietil silano o ácido trifluoroacético). Preferiblemente, el alcohol (10) se desprotege mediante hidrogenolisis catalítica. Como catalizador de hidrogenación se puede usar Pd/C, Pt/C, Rh/C o Re/C. Preferiblemente, se usa Pd/C como catalizador de hidrogenación, tal como 10% Pd/C ó 20% Pd/C. Preferiblemente, se usa gas hidrógeno a una presión de 2-3 kg/cm<sup>2</sup>.

Dependiendo del grupo protector Pg usado, la reducción de la etapa (ii) y la desprotección de la etapa (iii) se llevan a cabo en la misma reacción.

Preferiblemente, la amina (7) usada en la etapa (i) se prepara usando un proceso del segundo aspecto de la presente invención.

- 25 Después de la etapa (iii), el salmeterol (11) preferiblemente es convertido adicionalmente en una sal del mismo, tal como las sales descritas anteriormente, por ejemplo la sal de xinafoato (12a).

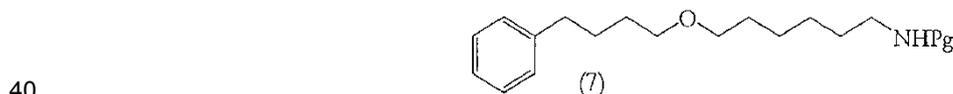
Preferiblemente, el salmeterol (11) o la sal o solvato del mismo se obtienen con una pureza de más del 90%, más del 95%, más del 97%, más del 98%, más del 99% ó más del 99,5%, determinado mediante HPLC.

- 30 Preferiblemente, el salmeterol (11) o la sal o solvato del mismo se obtienen con un rendimiento global de más del 12%, más del 15% ó más del 20% en peso a partir de la amina (7).

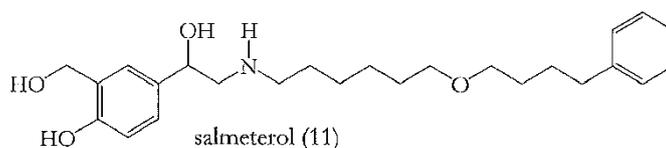
El proceso de la presente solicitud es adecuado para la fabricación a escala industrial de salmeterol (11) o de una sal o solvato del mismo. Preferiblemente, el salmeterol (11) o una sal o solvato del mismo se obtienen en lotes de 150 g o más, 250 g o más, 500 g o más, 1 kg o más, 5 kg o más, o 10 kg o más.

- 35 Preferiblemente, los procesos del cuarto aspecto de la presente invención se llevan a cabo sin purificar el aldehído (9), el alcohol (10), el salmeterol (11) o la sal de salmeterol (12) mediante cromatografía o destilación fraccional a alto vacío, preferiblemente no mediante destilación a alto vacío alguna, preferiblemente no mediante destilación alguna.

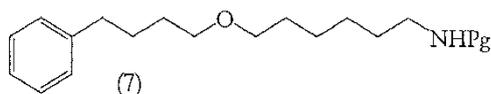
Los procesos de la presente invención pueden proporcionar una amina (7) o una sal de la misma, preparada según un proceso del segundo aspecto de la presente invención, en donde Pg es un grupo protector.



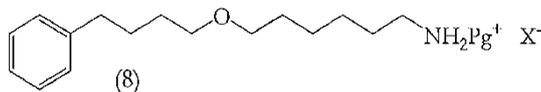
Los procesos de la presente invención pueden proporcionar salmeterol (11) o una sal o solvato del mismo, tal como la sal de xinafoato (12a), preparados según un proceso del cuarto aspecto de la presente invención.



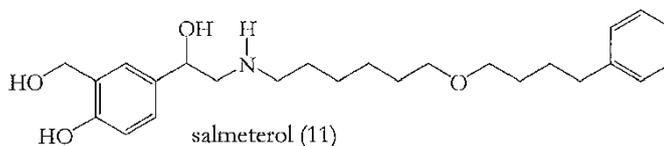
- 45 Los procesos de la presente invención pueden proporcionar una amina (7) o una sal de la misma, en donde Pg es un grupo protector, y en donde la amina (7) o la sal de la misma tienen una pureza de más del 90%, preferiblemente más del 95%, preferiblemente más del 98%, preferiblemente más del 99%, preferiblemente más del 99,5%, e incluso más preferiblemente más del 99,7%, determinada mediante HPLC.



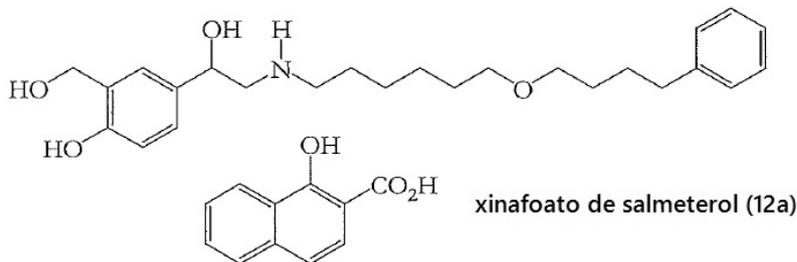
5 Los procesos de la presente invención pueden proporcionar una sal (8), en donde Pg es un grupo protector y X es un anión, y en donde la sal (8) tiene una pureza de más del 90%, preferiblemente más del 95%, preferiblemente más del 98%, preferiblemente más del 99%, preferiblemente más del 99,5%, e incluso más preferiblemente más del 99,7%, determinada mediante HPLC.



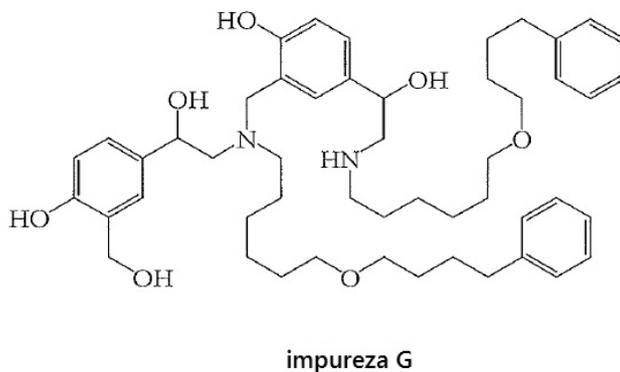
10 Los procesos de la presente invención pueden proporcionar salmeterol (11) o una sal o solvato del mismo, en donde el salmeterol (11) o la sal o solvato del mismo tiene una pureza de más del 95%, preferiblemente más del 97%, preferiblemente más del 98%, preferiblemente más del 99%, e incluso más preferiblemente de más del 99,5%, determinada mediante HPLC.



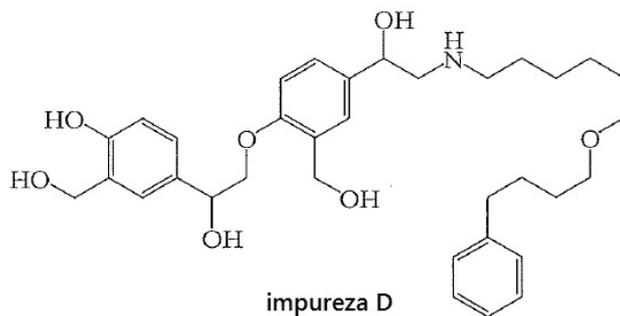
15 Los procesos de la presente invención pueden proporcionar la sal de xinafoato de salmeterol (12a), en donde la sal de xinafoato de salmeterol (12a) tiene una pureza de más del 95%, preferiblemente más del 97%, preferiblemente más del 98%, preferiblemente más del 99%, e incluso más preferiblemente de más del 99,5%, determinada mediante HPLC.



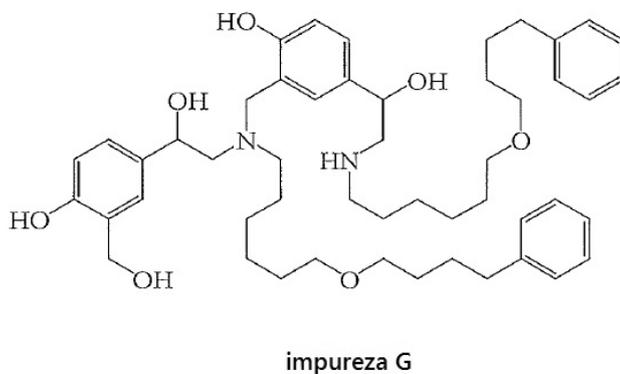
Los procesos de la presente invención pueden proporcionar salmeterol (11) o una sal o solvato del mismo, que comprende menos de un 0,1% de impureza G.



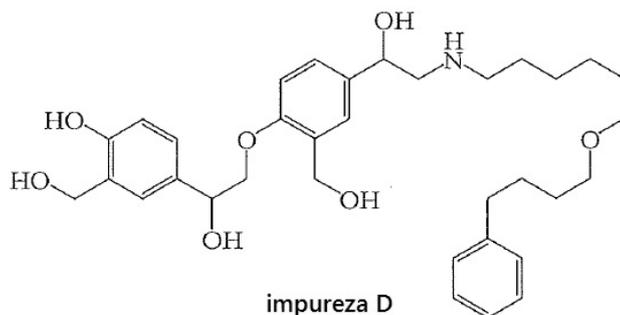
20 Los procesos de la presente invención pueden proporcionar salmeterol (11) o una sal o solvato del mismo, que comprende menos de un 0,2% de impureza D.



Los procesos de la presente invención pueden proporcionar la sal de xinafoato de salmeterol (12a), que comprende menos de un 0,1% de impureza G.



- 5 Los procesos de la presente invención pueden proporcionar la sal de xinafoato de salmeterol (12a), que comprende menos de un 0,2% de impureza D.



Las cantidades de las impurezas G y D contenidas en el salmeterol (11) o en la sal de xinafoato de salmeterol (12a) pueden medirse como se describe en la Farmacopea Europea 5.2.

10 **Breve descripción de las figuras**

La presente invención se describirá ahora a modo de ejemplo en referencia a las figuras acompañantes, en las que:

Figura 1: muestra un procedimiento de reacción general según la presente invención.

Figura 2: muestra un procedimiento de reacción preferido según la presente invención.

**Descripción detallada**

- 15 Los inventores de la presente han abordado la necesidad de un proceso que da como resultado xinafoato de salmeterol (12a) con una pureza de HPLC muy elevada (superior al 99,5%) de forma consistente.

En realizaciones preferidas, el proceso de la presente invención hace uso de una purificación química para alcanzar una pureza muy elevada del intermedio clave (7), una secuencia de adición selectiva para la preparación del intermedio (9), un nuevo sistema de disolventes orgánicos bifásico para la reducción selectiva y el aislamiento del intermedio (10), y una reducción controlada del intermedio (10) para obtener salmeterol (11) (véase el Esquema 1).

- 5 (a) Siguiendo el procedimiento descrito en bibliografía (Synthetic Communications, vol. 29 (12a), páginas 2155-2162, 1999; Patente de EE.UU. n° 5.011.993; y Patente de EE.UU. n° 4.952.729), se sintetizó el intermedio (2a) usando 2-hidroxi-benzaldehído (1) y bromuro de bromoacetilo. El intermedio (2a) obtenido así se purificó lavando con *n*-heptano para producir el intermedio con una pureza de HPLC superior al 98%.
- 10 (b) Se obtuvo el intermedio N-[6-(4-fenilbutoxi)hexil]bencenometanamina (7a) sin purificar haciendo reaccionar el intermedio de bromoéter (5a) con bencilamina (6a) en disolventes orgánicos tales como acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilacetamida, metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, tolueno o xileno (preferiblemente acetonitrilo), en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato potásico, carbonato sódico, piridina, pirrolidina, piperidina, diisopropilamina o diisopropiletilamina (preferiblemente trietilamina).
- 15 (c) El intermedio (7a) fue convertido en la correspondiente sal ácida (8), tal como sal de hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, acetato, sulfato o hidrógeno sulfato (preferiblemente sal de hidrocloreto), que se aisló añadiendo disolventes no polares tales como heptano, hexano o pentano, o disolventes etéreos tales como dietil éter o diisopropil éter (preferiblemente heptano).
- (d) Se purificó el hidrocloreto de N-[6-(4-fenilbutoxi)hexil]bencenometanamina (8b) mediante cristalización en isopropanol y *n*-heptano para obtener una pureza de HPLC superior al 99,5%.
- 20 (e) Se liberó la base libre del correspondiente hidrocloreto de N-[6-(4-fenilbutoxi)hexil]bencenometanamina (8b) con una pureza de HPLC superior al 99,5%, adecuada para la preparación de xinafoato de salmeterol (12a) con una pureza de HPLC muy elevada.
- 25 (f) Se hizo reaccionar el intermedio (2a) con el intermedio (7a) en disolventes tales como acetonitrilo, alcoholes alifáticos inferiores, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetil sulfóxido, dietil éter ó diisopropil éter, y disolventes cetónicos tales como acetona o metil etil cetona (preferiblemente metil etil cetona). La reacción se llevó a cabo añadiendo una disolución del intermedio (2a) a una disolución del intermedio (7a) a 0-5°C. La secuencia de adición de la técnica anterior, en la que el intermedio (7a) era añadido a una disolución del intermedio (2a) daba lugar a un intermedio (9a) de calidad inferior que contenía muchas impurezas desconocidas.
- 30 (g) El intermedio (9a) fue aislado selectivamente en disolventes orgánicos tales como *n*-heptano, hexano, pentano, ciclohexano, diisopropil éter o *t*-butil metil éter (preferiblemente *n*-heptano), después de detener la reacción mediante la adición de agua para evitar la descomposición y la formación de material resinoso. El disolvente no fue eliminado como en el procesado de la técnica anterior, sino que el intermedio (9a) fue simplemente extraído en *n*-heptano a 20-30°C.
- 35 (h) Los grupos carbonilo del intermedio (9a) fueron reducidos en un sistema de disolventes orgánicos bifásico que implica típicamente alcoholes alifáticos inferiores, tales como metanol, etanol o isopropanol, e hidrocarburos C<sub>5-7</sub> tales como pentano, hexano o heptano (preferiblemente metanol y *n*-heptano), en presencia de un gran exceso de borohidruro sódico a temperatura ambiente. El disolvente no polar inmiscible, p.ej., *n*-heptano, ayuda a eliminar el intermedio (9a) no reaccionado, el producto parcialmente reducido y las impurezas no polares de forma selectiva, que pueden separarse fácilmente una vez que la reacción ha finalizado. Cuando se usaban cantidades estequiométricas o ligeramente en exceso de borohidruro sódico, la reducción del carbonilo bencílico no era completa, y esto daba lugar a la formación de impurezas desconocidas en la etapa posterior de hidrogenación. Por lo tanto, era necesario disponer de una reducción limpia y completa de ambos grupos carbonilo en los correspondientes alcoholes.
- 40 (i) El intermedio (10a) se aisló de la capa de metanol parando la reacción mediante la adición de una disolución acuosa de HCl para romper el complejo de boro, y extrayendo a continuación con acetato de etilo después de ajustar el pH a 8-9.
- 45 (j) El intermedio (10a) fue sometido a hidrogenólisis (desbencilado) de un modo controlado en metanol a temperatura ambiente usando paladio al 20% sobre carbón vegetal con un control estricto de la formación de impureza G (Farmacopea Europea 5.2) mediante monitorización en-línea con HPLC. Se observó que la duración de la reacción de hidrogenación influía en la formación de las impurezas D y G (Farmacopea Europea 5.2). El mejor control se obtuvo cuando se purgó el hidrógeno gas a entre 2-3 kg/cm<sup>2</sup>. Se observó que una presión mayor daba lugar a la formación de la impureza G en una mayor proporción, mientras que una presión inferior a 2-3 kg/cm<sup>2</sup> conducía a una mayor proporción de impureza D.
- 50 (k) La sal de xinafoato de salmeterol (12a) se formó tratando el salmeterol purificado (11) con ácido xinafoico (es decir, ácido 1-hidroxi-2-naftoico) seguido de purificación en metanol.
- 55

Los detalles de la invención, sus objetivos y ventajas, se explican a continuación con más detalle en relación a ejemplos ilustrativos no limitativos.

### Ejemplos

#### **Ejemplo 1: Preparación de 5-(Bromoacetil)-2-hidroxibenzaldehído (2a)**

5 **(Synthetic Communications, vol. 29 (12a), páginas 2155-2162, 1999; y Patente de EE.UU. n° 5.011.993)**

A una suspensión de cloruro de aluminio (4 m/m) en diclorometano (10 volúmenes), se añadió lentamente bromuro de bromoacetilo (1,2 m/m) a 10°C y después se llevó la temperatura a 30°C. La masa de reacción se agitó a dicha temperatura durante una hora y a ésta se añadió una disolución de 2-hidroxibenzaldehído (1) en diclorometano a 30°C. La mezcla de reacción se agitó a 35-40°C durante 12-15 horas y a continuación se detuvo la reacción mediante la adición de agua a 0-5°C. La capa de diclorometano se separó y eliminó por destilación. A la suspensión obtenida se añadió *n*-heptano y se agitó durante 15 minutos. Dicha suspensión se filtró a continuación y la torta húmeda se lavó con *n*-heptano (2 volúmenes). La torta húmeda se secó a 50°C hasta pesada constante para obtener el intermedio (2a).

Rendimiento: 55% p/p

15 Pureza de HPLC: 97-99%

#### **Ejemplo 2: Preparación del bromoéter (5a)**

A una suspensión de hidruro sódico (0,9 m/m) en tolueno, se añadió 4-fenil-1-butanol (3) (1,0 m/m) a 25-30°C seguido de la adición de 1,6-dibromohexano (4a) (1,2 m/m), yoduro sódico y bromuro de tetrabutilamonio en cantidades catalíticas. La mezcla de reacción se agitó a 45-50°C en una atmósfera de gas nitrógeno durante 15-20 horas. La reacción se paró mediante la adición de agua. La capa de tolueno se lavó en agua y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener un líquido de color amarillo claro. El producto sin purificar de bromoéter (5a) así obtenido se usó tal cual para la preparación de N-[6-(4-fenilbutoxi)hexil]bencenometanamina tal como se ha descrito anteriormente.

#### **Ejemplo 3: Preparación de hidrocloreto de N-[6-(4-fenilbutoxi)hexil]bencenometanamina (8b)**

25 Se calentó una mezcla de bencilamina (6a) (3 m/m), trietilamina (2 m/m), y yoduro sódico en cantidad catalítica en acetonitrilo a 45-50°C con agitación. A ésta se añadió el bromoéter (5a) lentamente a dicha temperatura y la reacción se continuó hasta que la monitorización con TLC demostró la desaparición del intermedio de bromoéter (5a). A continuación se eliminó por destilación a presión reducida el disolvente, el exceso de bencilamina (6a) y trietilamina. A la masa sin purificar obtenida se le añadió agua y se extrajo con diclorometano. La capa de diclorometano se lavó con agua generosamente. Dicha capa de diclorometano aislada fue tratada con HCl 5 M. La capa de diclorometano se lavó nuevamente con agua y el disolvente se eliminó por destilación hasta que se obtuvo una masa de tipo jarabe. La masa jarabe se añadió a *n*-heptano (8 volúmenes) con agitación. El producto sólido obtenido de este modo se retiró por filtración. Éste fue disuelto en isopropanol (3 volúmenes) a 55°C y a continuación se enfrió lentamente hasta 40°C. A dicha disolución se añadió *n*-heptano (8 volúmenes) y la masa resultante se enfrió con agitación hasta 10-15°C. El producto obtenido se filtró para obtener el hidrocloreto de N-[6-(4-fenilbutoxi)hexil]bencenometanamina (8b). Éste se secó a 50-55°C.

Rendimiento: 70% p/p

Pureza de HPLC: 99,78%

Punto de fusión: 135-140°C.

40 Apariencia: sólidos de color amarillo claro

#### **Ejemplo 4: Preparación de 2-hidroxi-5-[[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]bencil]amino]acetil] benzaldehído (9a)**

El intermedio (8b) se disolvió en diclorometano (5 volúmenes) y se agitó con una disolución acuosa de carbonato sódico manteniendo pH~8 a 25-30°C durante 30 minutos. La capa de diclorometano se separó y se lavó con agua y el diclorometano se eliminó por destilación para obtener una masa oleaginosa, la base libre (7a) del intermedio (8b). La base libre purificada (7a) del intermedio (8b) (1,2 m/m) se disolvió en metil etil cetona (5 volúmenes) en presencia de diisopropiletilamina (1,2 m/m) a 0-5°C. A ésta, se añadió el intermedio (2a) disuelto en metil etil cetona a lo largo de 90 minutos a 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó a 5-10°C durante 10 horas. A continuación se paró la reacción mediante la adición de agua (20 volúmenes) y el intermedio (9a) así formado fue extraído con *n*-heptano (3 x 10 volúmenes) a 20-30°C. La capa de *n*-heptano se separó y se hizo pasar a través de un lecho de Celite® para separar la masa polimérica. La capa de *n*-heptano se usó tal cual para continuar con la conversión.

50 Rendimiento: Cuantitativo

Pureza de HPLC: 98,50%

**Ejemplo 5: Preparación de 4-hidroxi- $\alpha$ '-[[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]bencilamino]metil]-1,3-bencenodimetanol (10a)**

5 A la capa de *n*-heptano que contiene el intermedio (9a) obtenido en el ejemplo 4 se añadió metanol (10 volúmenes) y la mezcla bifásica se enfrió con agitación hasta -10°C. A ésta, se añadió borohidruro sódico (7 m /m) en porciones manteniendo la temperatura entre 0-10°C. Tras completar la adición, la reacción se mantuvo hasta la desaparición del intermedio (9a) a 25-30°C. La reacción se mantuvo hasta obtener un único pico del producto completamente reducido (10a). Si se requiriera, se añadirían 2-3 m/m más de borohidruro sódico. Una vez finalizada la reacción, la capa de metanol se separó y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. A la masa de tipo jarabe obtenida se añadió agua (20 volúmenes), acetato de etilo y HCl diluido (3 M) con agitación. La masa de reacción se agitó a 25-30°C durante una hora manteniendo el pH entre 2-3. A continuación se añadió acetato de etilo (10 volúmenes) a la masa de reacción y se alcalinizó (pH~9) usando una disolución de bicarbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y el disolvente se eliminó por destilación para obtener el intermedio (10a) en forma de una masa gomosa.

15 Rendimiento: 83% p/p

Pureza de HPLC: 96,00%

**Ejemplo 6: Preparación de 4-hidroxi- $\alpha$ '-[[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino]metil]-1,3-bencenodimetanol (salmeterol) (11)**

20 El intermedio (10a) obtenido en la etapa previa (ejemplo 5) se llevó a metanol (10 volúmenes). Esta disolución fue sometida a hidrogenolisis catalítica (20% Pd/C (20% p/p)) a temperatura ambiente y a presión atmosférica. Se purgó gas hidrógeno a una presión de 2-3kg/cm<sup>2</sup> a una temperatura de 25-30°C. La reacción se monitorizó mediante HPLC hasta desaparición del material de partida (10a). Una vez finalizada la reacción, la masa de reacción se filtró a través de un lecho de Celite<sup>®</sup> para aislar el catalizador. El licor madre obtenido se eliminó por destilación. El residuo obtenido se intercambió con acetato de etilo (3 x 8 volúmenes) y la masa resultante se agitó a 5-10°C en acetato de etilo (8 volúmenes) para la precipitación de salmeterol (11). La suspensión se filtró para obtener una masa sin purificar. Esta masa sin purificar se disolvió nuevamente en metanol y se sometió a tratamiento con carbón activado a 25-30°C. El metanol se eliminó completamente por destilación, seguido de un intercambio con acetato de etilo (2 x 8 volúmenes). A la masa gomosa obtenida tras el intercambio, se añadió acetato de etilo (8 volúmenes) y la masa se enfrió a 5-10°C con agitación. Después de 2 horas de agitación, la suspensión se filtró y los sólidos (11) obtenidos fueron secados a presión reducida a 40°C hasta pesada constante.

25 Rendimiento: 20% p/p

Pureza de HPLC: 98,00%

**Ejemplo 7: Preparación de 1-hidroxi-2-naftoato de 4-hidroxi- $\alpha$ '-[[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino]metil]-1,3-bencenodimetanol 1-hidroxi-2-naftoato (xinafoato de salmeterol) (12a)**

35 A una disolución de salmeterol (11) en metanol (5 volúmenes) se añadió una disolución metanólica equimolar de ácido 1-hidroxi-2-naftoico a 25-30°C. La sal de xinafoato (12a) precipitó inmediatamente. La suspensión obtenida se agitó adicionalmente a 10-20°C durante 3 horas y se aisló el xinafoato de salmeterol (12a) sin purificar.

Rendimiento: 116% p/p

Pureza de HPLC: 99,50%

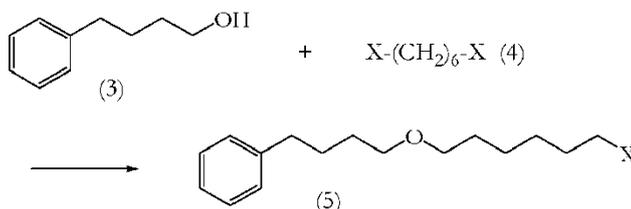
40 Con el objetivo de preparar xinafoato de salmeterol con una pureza de HPLC superior al 99,8%, el material anterior fue purificado adicionalmente mediante cristalización en metanol.

Rendimiento: 75% p/p

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un éter (5), que comprende la etapa de:

(a) hacer reaccionar 4-fenil-1-butanol (3) y  $X-(CH_2)_6-X$  (4) en presencia de un agente de transferencia de fases y NaI para obtener el éter (5), en donde X son de forma independiente grupos salientes:



5

2. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 1, en donde:

(a) X son de forma independiente -Cl, -Br, -I, -OTs, -OMs ó -OTf; y/o

(b)  $X-(CH_2)_6-X$  (4) es  $Br-(CH_2)_6-Br$  (4a).

3. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 1 ó 2, en donde

10 (a) la reacción de la etapa (a) tiene lugar en presencia de una base tal como NaH; y/o;

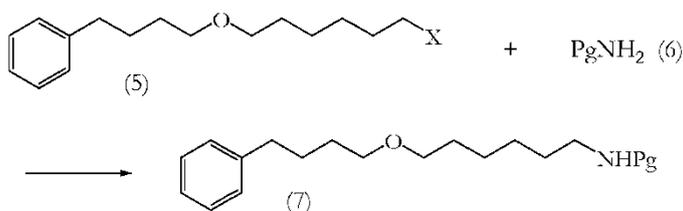
(b) el agente de transferencia de fases es  $Bu_4NBr$ .

4. Un proceso como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico tal como uno que comprende tolueno, dimetilformamida, dimetil sulfóxido, tetrahidrofurano, xileno, metil *t*-butil éter, diisopropil éter, o una mezcla de los mismos.

15 5. Un proceso de preparación de una amina (7), o una sal de la misma, que comprende las etapas de:

(a) llevar a cabo la etapa (a) reivindicada en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y

(b) hacer reaccionar el éter (5) y la amina protegida  $PgNH_2$  (6) en presencia de una base para obtener la amina (7), o una sal de la misma, en donde Pg es un grupo protector:



20 6. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 5, en donde:

(a) la amina protegida (6) de la etapa (b) es bencilamina; y/o

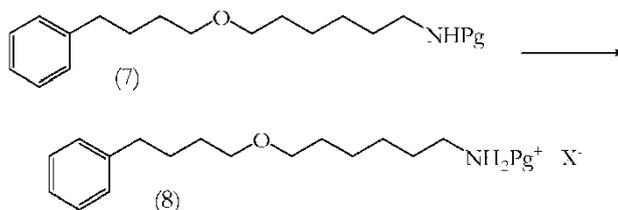
(b) la base usada en la etapa (b) comprende trietilamina, carbonato potásico, carbonato sódico, piridina, pirrolidina, piperidina, diisopropilamina o diisopropiletilamina; y/o

(c) la reacción de la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de NaI; y/o

25 (d) la reacción de la etapa (b) se lleva a cabo en un disolvente orgánico tal como uno que comprende acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilacetamida, metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, tolueno, xileno, o una mezcla de los mismos.

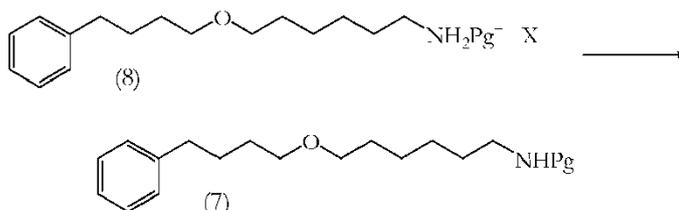
7. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 5 ó 6, que además comprende las etapas de:

(c) convertir la amina (7) en una sal (8) de la misma, en donde X es un anión:



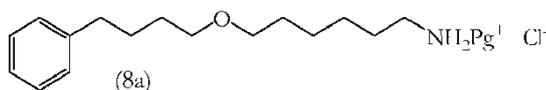
(d) purificar la sal (8), y

(e) convertir la sal (8) purificada de nuevo en la amina (7):



5 **8.** Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 7, en donde la sal (8) es una sal de hidrófluoruro, hidrócloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, tartrato, formiato, acetato, sulfato, hidrógeno sulfato, nitrato, benzoato, maleato, fumarato, metanosulfonato, bencilsulfonato o citrato.

**9.** Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 8, en donde la sal (8) es una sal de hidrócloruro (8a):



10 **10.** Un proceso como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde la etapa de conversión (c) se lleva a cabo en un disolvente halogenado no polar, tal como uno que comprende diclorometano, dicloroetano, cloroformo, o una mezcla de los mismos, en presencia de agua.

**11.** Un proceso como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde la etapa de purificación (d) comprende:

15 (a) lavar la sal (8) con un disolvente no polar tal como uno que comprende pentano, hexano, heptano, ciclohexano, dietil éter, diisopropil éter, *t*-butil metil éter, o una mezcla de los mismos; y/o

(b) recristalizar la sal (8) usando un disolvente polar prótico tal como uno que comprende metanol, etanol, isopropanol, o una mezcla de los mismos, y un disolvente no polar aprótico tal como uno que comprende pentano, hexano, heptano, tolueno, o una mezcla de los mismos; y/o

20 (c) recristalizar la sal (8) usando isopropanol y *n*-heptano.

**12.** Un proceso como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde en la etapa (e) la sal purificada (8) es convertida en la amina (7) usando una base tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

13.- Un proceso como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, en donde la amina (7) o una sal de la misma se obtiene:

25 (a) con una pureza superior al 90% según se determina mediante HPLC; y/o

(b) con un rendimiento global superior al 50% en peso a partir de 4-fenil-1-butanol (3); y/o

(c) en una escala industrial; y/o

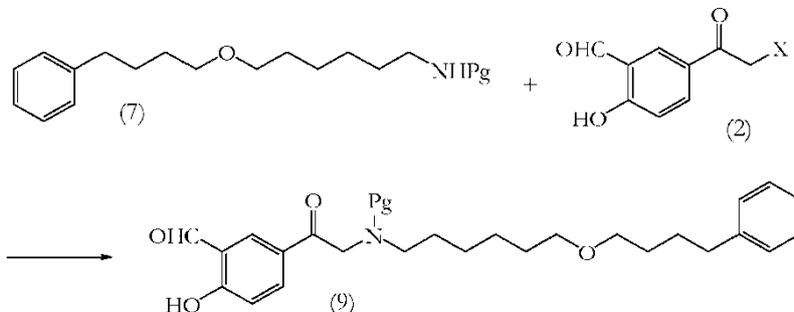
(d) en lotes de 100 g o más.

30 **14.** Un proceso como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13, en donde el proceso se lleva a cabo sin purificar el bromoéter (5), la amina (7) o la sal (8) mediante cromatografía o destilación a alto vacío.

**15.** Un proceso para preparar un aldehído (9), que comprende las etapas de:

(i) preparar una amina (7) o una sal de la misma según el proceso reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 14; y

(ii) hacer reaccionar la amina (7) y un aldehído (2) para obtener el aldehído (9), en donde X es un grupo saliente y Pg es un grupo protector:



5

16. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 15, en donde

(a) la etapa (ii) se lleva a cabo en presencia de una base tal como diisopropiletilamina; y/o

(b) la reacción de la etapa (ii) se lleva a cabo en un disolvente orgánico tal como uno que comprende acetonitrilo, metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetil sulfóxido, dietil éter, diisopropil éter, acetona, metil etil cetona, o una mezcla de los mismos; y/o

10

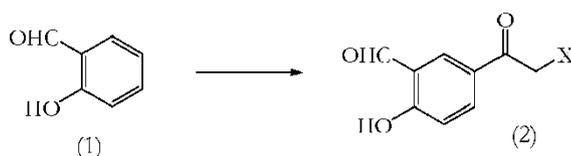
(c) en la etapa (ii) se añade una disolución del aldehído (2) a una disolución de la amina (7); y/o

(d) la reacción de la etapa (ii) se lleva a cabo a una temperatura de 0-15°C.

17. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 15 ó 16, en donde en la etapa (ii) el producto aldehído (9) no es aislado, sino extraído en un disolvente no polar tal como uno que comprende pentano, hexano, heptano, ciclohexano, dietil éter, diisopropil éter, *t*-butil metil éter, o una mezcla de los mismos.

15

18. Un proceso como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en donde el aldehído (2) se prepara haciendo reaccionar el 2-hidroxibenzaldehído (1) con XCH<sub>2</sub>COX en presencia de AlCl<sub>3</sub>:

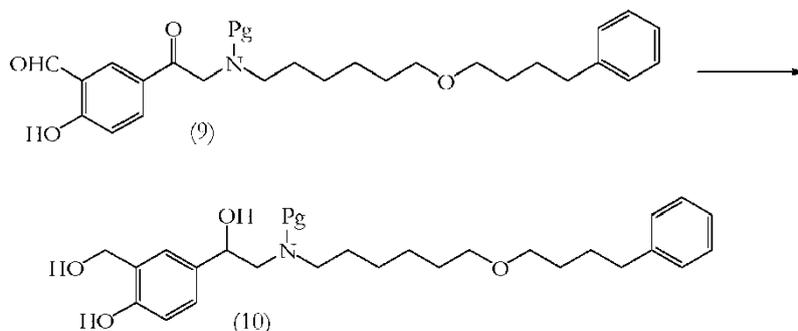


19. Un proceso para preparar un alcohol (10), que comprende las etapas de:

(iii) preparar un aldehído (9) según el proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18; y

20

(iv) reducir el aldehído (9) para obtener el alcohol (10):



20. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 19, en donde el aldehído (9) se prepara según el proceso de la reivindicación 17 y la disolución extraída que comprende el aldehído (9) se usa directamente en la etapa (iv).

21. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 19 ó 20, en donde la reducción de la etapa (iv) se lleva a cabo usando  $\text{NaBH}_4$ , preferiblemente en donde se usa un exceso de  $\text{NaBH}_4$ .

22. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 21, en donde se usa el aldehído (9) y  $\text{NaBH}_4$  en una proporción de 1 : 4-10.

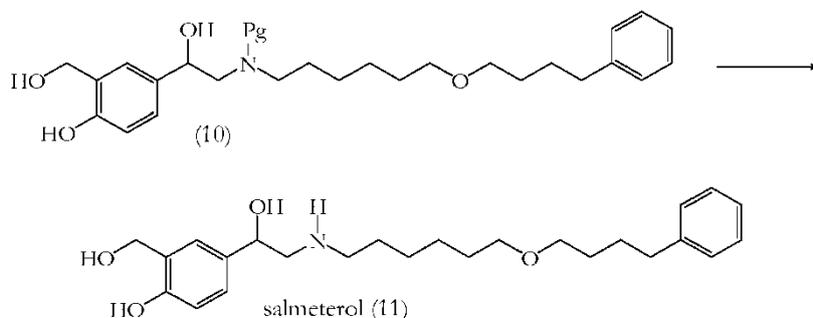
5 23. Un proceso como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, en donde la reducción de la etapa (iv) se lleva a cabo en un sistema de disolventes bifásico tal como un sistema de disolventes orgánicos bifásico.

24. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 23, en donde el sistema de disolventes bifásico comprende un alcohol  $\text{C}_{1-3}$  tal como uno que comprende metanol, etanol, isopropanol, o una mezcla de los mismos, y un hidrocarburo  $\text{C}_{5-7}$  tal como uno que comprende pentano, hexano, heptano, ciclohexano, o una mezcla de los mismos.

10 25. Un proceso para de preparación de salmeterol (11), o de una sal o solvato del mismo, que comprende las etapas de:

(v) preparar un alcohol (10) según el proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 24; y

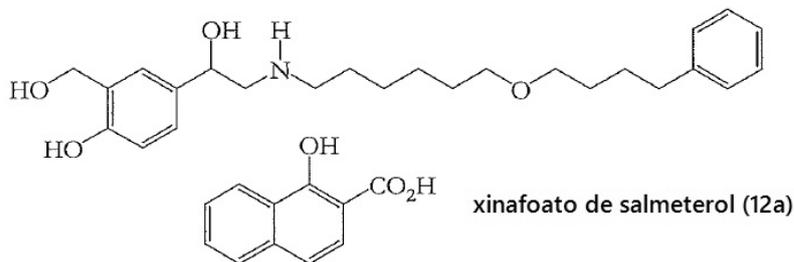
15 (vi) desproteger el alcohol (10) para obtener salmeterol (11):



26. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 25, en donde en la etapa (vi) el alcohol (10) es desprotegido mediante hidrogenolisis catalítica, preferiblemente en donde se usa Pd/C como catalizador de hidrogenación.

20 27. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 25 ó 26, en donde la reducción de la etapa (iv) y la desprotección de la etapa (vi) se llevan a cabo en la misma reacción.

28. Un proceso como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, en donde el salmeterol (11) se convierte adicionalmente en una sal del mismo, tal como la sal de xinafoato (12a):



25 29. Un proceso como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 28, en donde el salmeterol (11), o la sal o solvato del mismo, se obtiene:

(a) con una pureza superior al 90% según se determina mediante HPLC; y/o

(b) con un rendimiento global superior al 12% en peso a partir de la amina (7); y/o

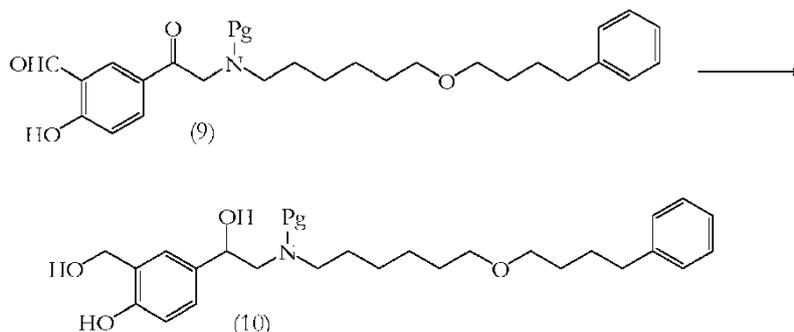
(c) en una escala industrial; y/o

(d) en lotes de 150 g o más.

**30.** Un proceso como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 29, en donde el proceso se lleva a cabo sin purificar el aldehído (9), el alcohol (10), el salmeterol (11) o la sal de salmeterol (12) mediante cromatografía o destilación a alto vacío.

**31.** Un proceso para preparar un alcohol (10), que comprende la etapa de:

- 5 (ii) reducir el aldehído (9) para obtener el alcohol (10) en un sistema de disolventes bifásico, en donde Pg es un grupo protector:



**32.** Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 31, en donde la reducción de la etapa (ii) se lleva a cabo usando  $\text{NaBH}_4$ , preferiblemente en donde se usa un exceso de  $\text{NaBH}_4$ .

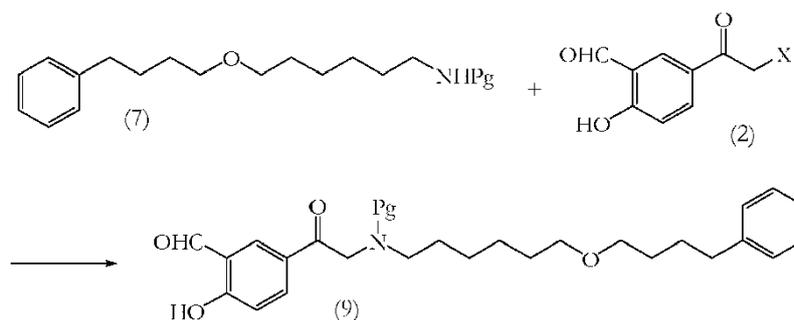
- 10 **33.** Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 32, en donde se usa el aldehído (9) y  $\text{NaBH}_4$  en una proporción de 1 : 4-10.

**34.** Un proceso como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 33, en donde la reducción de la etapa (ii) se lleva a cabo en un sistema de disolventes orgánicos bifásico.

- 15 **35.** Un proceso como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 34, en donde el sistema de disolventes bifásico comprende un alcohol  $\text{C}_{1-3}$  tal como uno que comprende metanol, etanol, isopropanol, o una mezcla de los mismos, y un hidrocarburo  $\text{C}_{5-7}$  tal como uno que comprende pentano, hexano, heptano, ciclohexano, o una mezcla de los mismos.

**36.** Un proceso como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 35, en donde el aldehído (9) se prepara mediante la etapa:

- 20 (i) hacer reaccionar una amina (7) y un aldehído (2) para obtener el aldehído (9), en donde X es un grupo saliente y Pg es un grupo protector:



**37.** Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 36, en donde

- (a) la etapa (i) se lleva a cabo en presencia de una base tal como diisopropiletilamina; y/o
- 25 (b) la reacción de la etapa (i) se lleva a cabo en un disolvente orgánico tal como uno que comprende acetonitrilo, metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetil sulfóxido, dietil éter, diisopropil éter, acetona, metil etil cetona, o una mezcla de los mismos; y/o
- (c) en la etapa (i) se añade una disolución del aldehído (2) a una disolución de la amina (7); y/o
- (d) la reacción de la etapa (i) se lleva a cabo a una temperatura de 0-15°C.

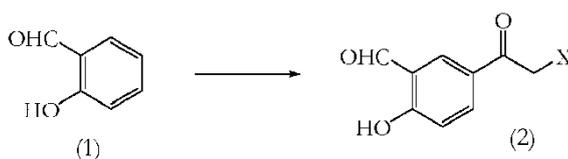
**38.** Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 36 ó 37, en donde en la etapa (i) el producto aldehído (9) no es aislado, sino extraído en un disolvente no polar tal como uno que comprende pentano, hexano, heptano, ciclohexano, dietil éter, diisopropil éter, *t*-butil metil éter, o una mezcla de los mismos.

**39.** Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 38, en donde la disolución extraída que comprende el aldehído (9) se usa directamente en la etapa (ii).

**40.** Un proceso como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 39, en donde

(a) la amina (7) usada en la etapa (i) se prepara usando un proceso como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 14; y/o

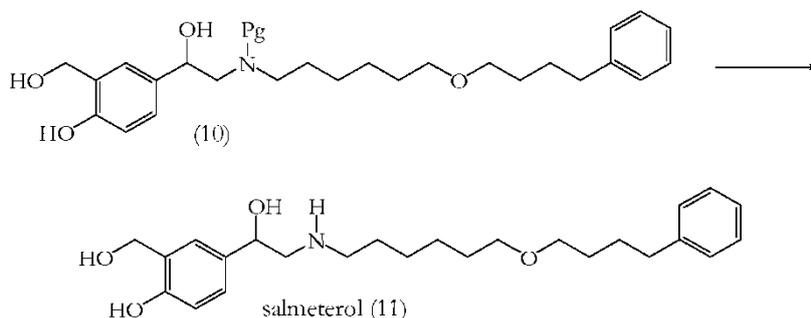
(b) el aldehído (2) se prepara haciendo reaccionar el 2-hidroxibenzaldehído (1) con  $XCH_2COX$  en presencia de  $AlCl_3$ :



**41.** Un proceso para de preparación de salmeterol (11), o de una sal o solvato del mismo, que comprende las etapas de:

(iii) preparar un alcohol (10) según el proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 40; y

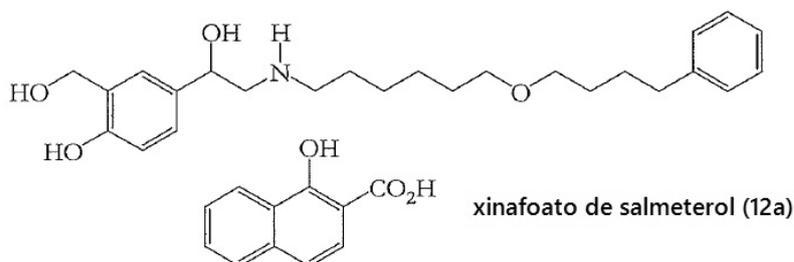
(iv) desproteger el alcohol (10) para obtener salmeterol (11):



**42.** Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 41, en donde en la etapa (iv) el alcohol (10) es desprotegido mediante hidrogenolisis catalítica, preferiblemente en donde se usa Pd/C como catalizador de hidrogenación.

**43.** Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 41 ó 42, en donde la reducción de la etapa (i) y la desprotección de la etapa (iv) se llevan a cabo en la misma reacción.

**44.** Un proceso como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 41 a 43, en donde el salmeterol (11) se convierte adicionalmente en una sal del mismo, tal como la sal de xinafoato (12a):



**45.** Un proceso como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 41 a 44, en donde el salmeterol (11), o la sal o solvato del mismo, se obtiene:

**25** (a) con una pureza superior al 90% según se determina mediante HPLC; y/o

(b) con un rendimiento global superior al 12% en peso a partir de la amina (7); y/o

(c) en una escala industrial; y/o

(d) en lotes de 150 g o más.

5 **46.** Un proceso como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 41 a 45, en donde el proceso se lleva a cabo sin purificar el aldehído (9), el alcohol (10), el salmeterol (11) o la sal de salmeterol (12) mediante cromatografía o destilación a alto vacío.

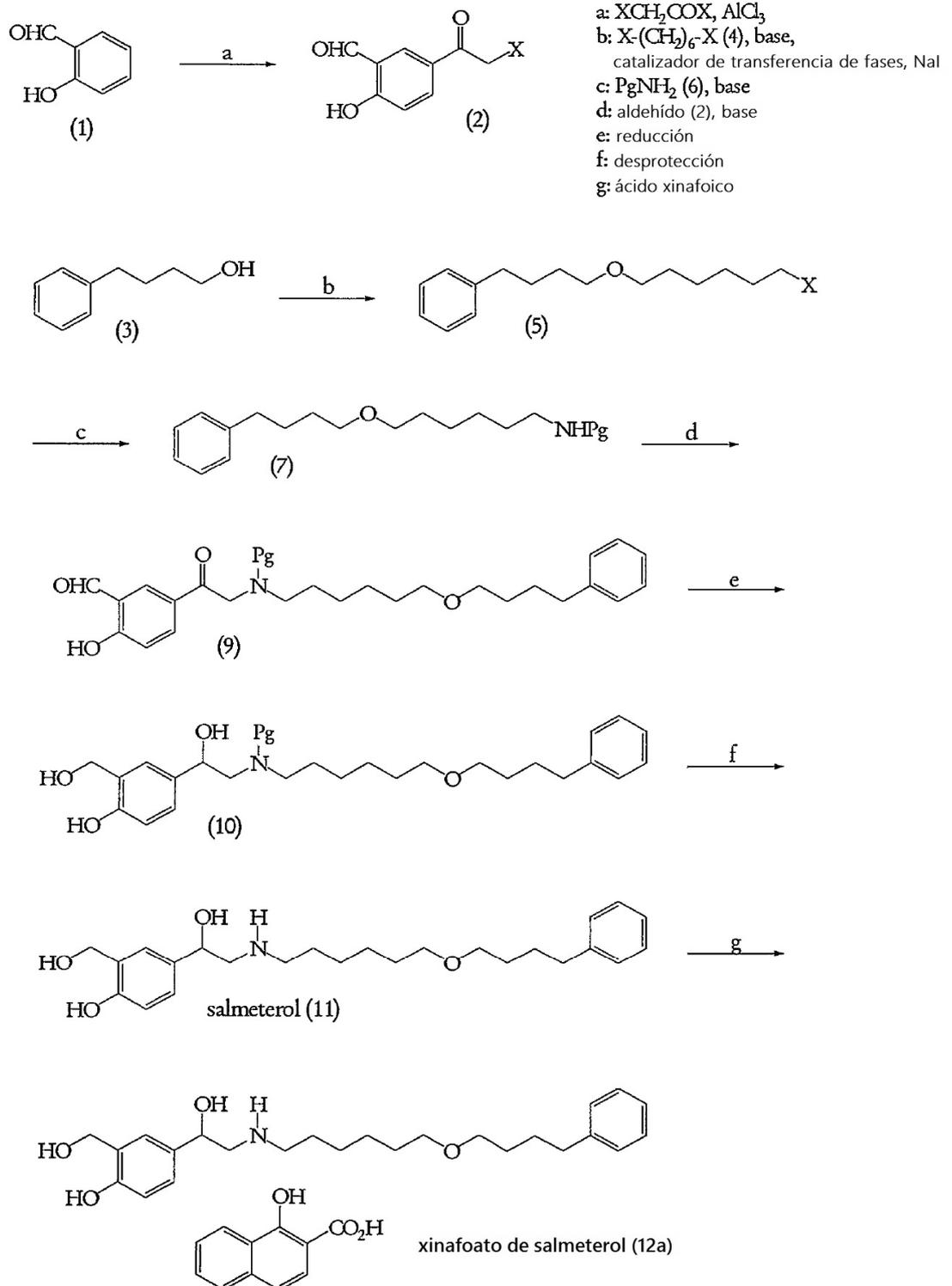


Figura 1

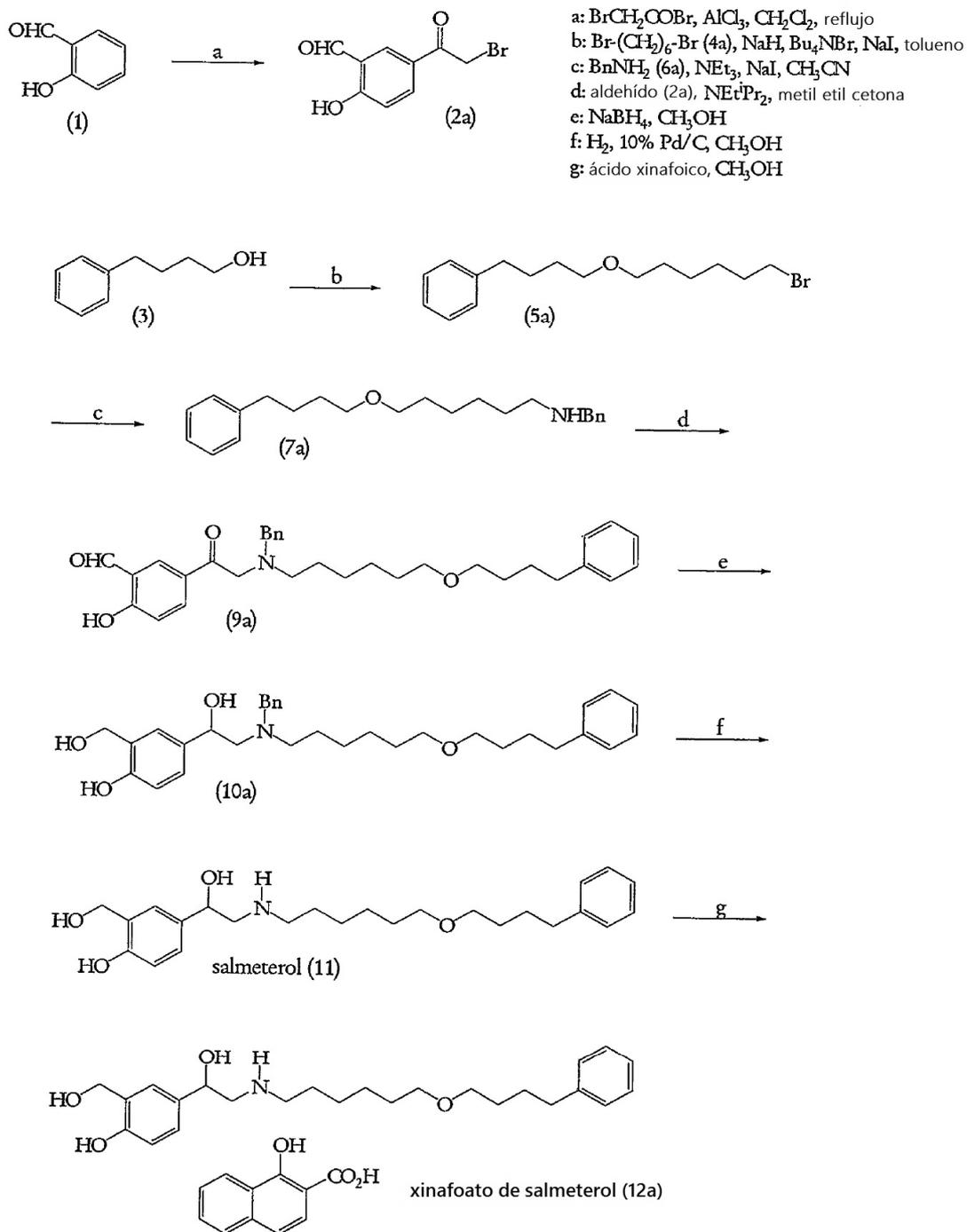


Figura 2