



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3405467 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 407/04 (2006.01)
C07D 311/58 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.01.17
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.08.04
(86)	European Application Nr.	17702954.3
(86)	European Filing Date	2017.01.23
(87)	The European Application's Publication Date	2018.11.28
(30)	Priority	2016.01.21, IT, UB20160227
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, 1611 Luxembourg, Luxembourg
(72)	Inventor	BARTOLI, Sandra, c/o Laboratori Guidotti S.p.A.Via Livornese 897La Vettola, 56122 Pisa, Italia MANNUCCI, Serena, c/o Laboratori Guidotti S.p.A.Via Livornese 897La Vettola, 56122 Pisa, Italia GRISELLI, Alessio, c/o Laboratori Guidotti S.p.A.Via Livornese 897La Vettola, 56122 Pisa, Italia STEFANINI, Alessio, c/o Laboratori Guidotti S.p.A.Via Livornese 897La Vettola, 56122 Pisa, Italia
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF INTERMEDIATES OF NEBIVOLOL
(56)	References Cited:	WO-A1-2012/095707 CN-A- 102 190 647 US-A- 5 929 284 WO-A2-2008/040528 WO-A1-2010/034927

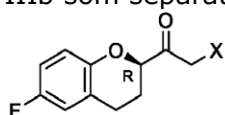
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

[EP3405467]

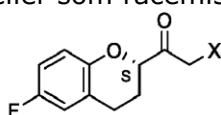
1

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for syntese av kromanylhaloketoner med formel IIIa og/eller IIIb som separate isomerer eller som racemisk blanding



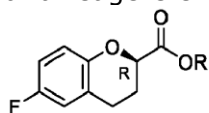
(IIIa)



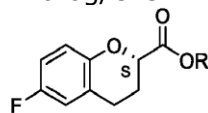
(IIIb)

omfattende følgende trinn:

a. å reagere en ester med formel IIa og/eller IIb,



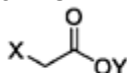
(IIa)



(IIb)

hvor R er en lineær C₁-C₆-alkylgruppe, i form av en separat isomer eller som racemisk blanding

med en metallorganisk forbindelse og et salt av en haloeddiksyre med generell formel A

**Formel A**

hvor X=F, Cl, Br, I og Y= Li, Na, K, Mg;

hvor reaksjonen mellom esteren og den metallorganiske forbindelsen utføres ved en temperatur mellom -10 °C og +10 °C,

hvor den metallorganiske forbindelsen er en organisk magnesiumforbindelse med formel RMgX, der X er et halogen, og R er et amin eller en lineær eller forgrenet C₁-C₆-alkylrest;

b. å utføre en *in situ* dekarboksylering by behandling med en vandig uorganisk syre inntil det oppnås en pH som er lik eller mindre enn 5, for å gi det tilsvarende kromanylhaloketonet med formel IIIa og/eller IIIb i form av en separat isomer eller i racemisk form.

[EP3405467]

2

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori den metallorganiske forbindelsen er en organisk magnesiumforbindelse med formel RMgX , der R er en forgrenet tertiær C1-C6-alkylrest.

5 **3.** Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, hvori den metallorganiske forbindelsen er *t*-BuMgCl.

4. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene fra 1 til 3, hvori haloeddiksyren er kloreddiksyre, eller saltet er natriumkloracetat.

10

5. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene fra 1 til 4, hvori reaksjonen mellom esteren og den metallorganiske forbindelsen utføres ved en temperatur på mellom $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ og $+5\text{ }^{\circ}\text{C}$ eller mellom $-3\text{ }^{\circ}\text{C}$ og $+3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

15

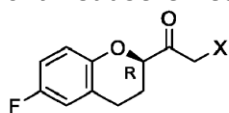
6. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene fra 1 til 5, hvori løsemiddelet anvendt i reaksjonen mellom esteren og den metallorganiske forbindelsen er en eter.

20

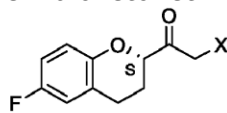
7. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori eteren er valgt fra tetrahydrofuran, metyl-tert-butyleter eller blandinger derav.

8. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene fra 1 til 7, omfattende følgende ytterligere trinn

c. å redusere i et apolart løsemiddel haloketonet med formel IIIa eller IIIb



(IIIa)



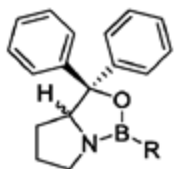
(IIIb)

25

med et kompleks av bor i nærvær av en oksazaborolidinkatalysator (RCBS) med formel B

[EP3405467]

3

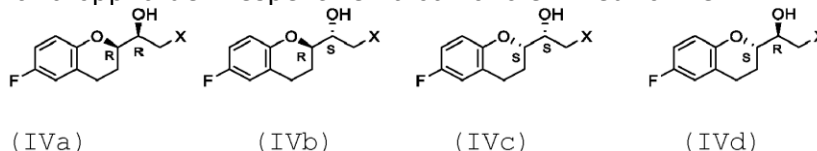


Formel B

hvor R = metyl eller butyl,

hvor katalysatoren har R- eller S-kiralitet,

for å oppnå den respektive haloalkoholen med formel IV



5

9. Fremgangsmåten ifølge krav 8, hvor det apolare løsemiddelet i trinn c er valgt fra gruppen omfattende sykloheksan, metylsykloheksan og heptan.

10

10. Fremgangsmåten ifølge krav 8 eller 9, hvor katalysatoren er (R)MeCBS eller (S)MeCBS.

11. Fremgangsmåten ifølge krav 8 eller 9, hvor katalysatoren er (R)BuCBS eller (S)BuCBS.

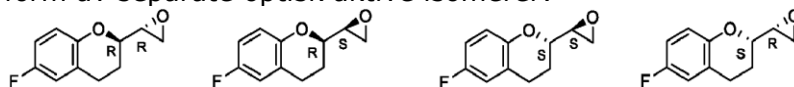
15

12. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene fra 8 til 11, hvor kompleksset av boret er valgt fra gruppen omfattende boran-dietylanilin (DEA*BH₃), boran-dimetylsulfid (BH₃*DMS), boran-tetrahydrofuran (BH₃*THF).

20

13. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene fra 1 til 12 omfattende følgende ytterligere trinn:

d. å utføre en *in situ* syklisering av alkoholen med formel IV med en vandig oppløsning av en alkalisk base, for å gi tilsvarende epoksider med formel Ia-Id i form av separate optisk aktive isomerer:



25

[EP3405467]

4

(Ia)

(Ib)

(Ic)

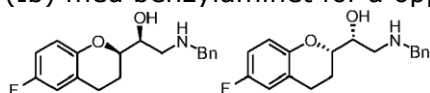
(Id)

14. Fremgangsmåten ifølge krav 13, hvori den alkaliske basen i trinn d er en NaOH-, LiOH- eller KOH-oppløsning.

5

15. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene fra 11 til 14, omfattende følgende ytterligere trinn:

e. å reagere separat SR-isomeren av epoksidet (Id) og RS-isomeren av epoksidet (Ib) med benzylaminet for å oppnå RS- og SR-benzylaminet med formel (V)



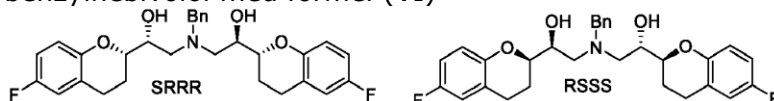
(V)

10

16. Fremgangsmåten ifølge krav 15, omfattende følgende ytterligere trinn

f. å reagere separat the RS-aminet (V) med SS-epoksidet (Ic) og aminet SR (V) med epoksidet RR (Ia) for å gi separate SSSR- og SRRR-isomerer av benzylnebevivolol med formel (VI)

15



(VI)

17. Fremgangsmåten ifølge krav 16, omfattende følgende ytterligere trinn:

g. å kombinere oppløsningene av RSSS- og SRRR-isomerer av benzylnebevivolol med formel (VI), og

20

h. å utføre krystallisering for å oppnå SRRR/RSSS-benzylnebevivololet som racemat.

18. Fremgangsmåten ifølge krav 17, hvori krystalliseringen utføres med en etylacetat/sykloheksanblanding og til slutt triturering i varmt sykloheksan.

25

19. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene fra 17 til 18, omfattende følgende ytterligere trinn:

[EP3405467]

5

i. å fjerne benzylbeskyttelsesgruppen og å danne hydrokloridsaltet for å oppnå produktet nebivolol-hydroklorid.

5 **20.** Fremgangsmåten ifølge krav 19, hvori benzylgruppen fjernes ved katalytisk hydrogenering med Pd(OH)₂-katalysator.

21. Fremgangsmåten ifølge krav 20, hvori løsemiddelet i hydrogeneringen er eddiksyre vann 7: 1.

10 **22.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene fra 19 til 21, i hvilken hydrokloridsaltet av nebivolol oppnås ved kationebytte med NaCl-oppløsning.