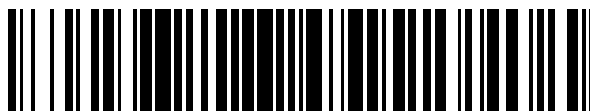


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 830**

51 Int. Cl.:
C07D 311/58 (2006.01)
C07D 407/06 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06010861 .0**
96 Fecha de presentación: **26.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1803716**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.07.2007**

54 Título: **Un procedimiento para la preparación de Nebivolol racémico**

30 Prioridad:
28.12.2005 US 319287
04.01.2006 EP 06000149
07.04.2006 US 790150 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.11.2012

73 Titular/es:
ACINO PHARMA AG (50.0%)
BIRSWEG 2
4253 LIESBERG (BL), CH y
UNIVERSITY OF ZÜRICH (50.0%)

72 Inventor/es:
STUTZ, ALFRED

74 Agente/Representante:
ESPIELL VOLART, Eduardo María

ES 2 391 830 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

Un procedimiento para la preparación de nebivolol racémico.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

1. CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 Esta invención se refiere a un procedimiento novedoso para la preparación de Nebivolol racémico, a sus compuestos enantioméricos y a compuestos novedosos preparados mediante el procedimiento.

2. DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA RELACIONADA

10 El Nebivolol (véanse la Figura 1A, la cual muestra el *d*-Nebivolol, nombre químico: [2R*[R*[R*(S*)]]]- α,α' -[iminobis(metilen)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirano-2-metanol] o, alternativamente, [2R*[R*[R*(S*)]]]- α,α' -[iminobis(metilen)]bis[6-fluorocromano-2-metanol] y la Figura 1B, la cual muestra el Nebivolol racémico, el cual es una mezcla de *l* y *d*-Nebivolol) es conocido como antagonista β -adrenérgico, agente antihipertensivo, inhibidor de la agregación de plaquetas y agente vasodilatador.

15 El Nebivolol se administra en forma de comprimidos (por ejemplo, una dosificación de 5,45 mg de clorhidrato de Nebivolol es equivalente a 5 mg de Nebivolol) que contienen Nebivolol en forma de una mezcla racémica de los enantiómeros SRRR-Nebivolol (*dextro-d*-Nebivolol) y RSSS-Nebivolol (*levo-l*-Nebivolol).

El Nebivolol contiene cuatro centros asimétricos, y por lo tanto son teóricamente posibles 16 estereoisómeros. Sin embargo, debido a la constitución particular de las estructuras y configuraciones de los estereoisómeros (por ejemplo, simetría axial), sólo pueden crearse 10 estereoisómeros (6 diastereómeros, 4 formas *dl* y 2 formas meso) (Tabla 1).

20 Se describe en general una preparación no estereoselectiva de estos estereoisómeros en la patente de EE.UU. nº 4.654.362 de Van Lommen y col. (Janssen Pharmaceutica N. V.) (y su equivalente EP 0145067). Se ha descrito una síntesis estereoselectiva del isómero [2R, α S,2'S, α' S]- α,α' -[iminobis(metilen)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirano-2-metanol] en la patente de EE.UU. nº 6.545.040 (Janssen Pharmaceutica N. V.) (y su equivalente EP 0334429).

25 Se ha descrito un procedimiento para separar una mezcla diastereoisomérica consistente en (\pm)-[2R*[1S*,5S*(S*)]] + [2R*[1S*[5R*(S*)]]]- α,α' -[iminobis(metilen)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirano-2-metanol] mediante la cristalización fraccionada de las correspondientes sales clorhidrato en la patente US 5.759.580 (Janssen Pharmaceutica N. V.) (y su equivalente EP 0744946). El clorhidrato de Nebivolol podía obtenerse sólo con un muy bajo rendimiento del 6,6%.

30 La publicación de solicitud de patente PCT WO 2004/041805 (Egis Gyogyszergyar RT.) describe un nuevo procedimiento para la preparación de racemato de [2S[2R*[R[R*]]]]- y [2R[2S*[S[S*]]]]-(\pm)- α,α' -[iminobis(metilen)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirano-2-metanol] y sus enantiómeros [2S[2R*[R[R*]]]] y [2R[2S*[S[S*]]]] puros.

35 Se han descrito síntesis alternativas y enantioselectivas de *d*-Nebivolol en J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 8340-8347 y Tetrahedron 56, 2000, 6339-6344.

Tabla 1: Estereoisómeros del Nebivolol

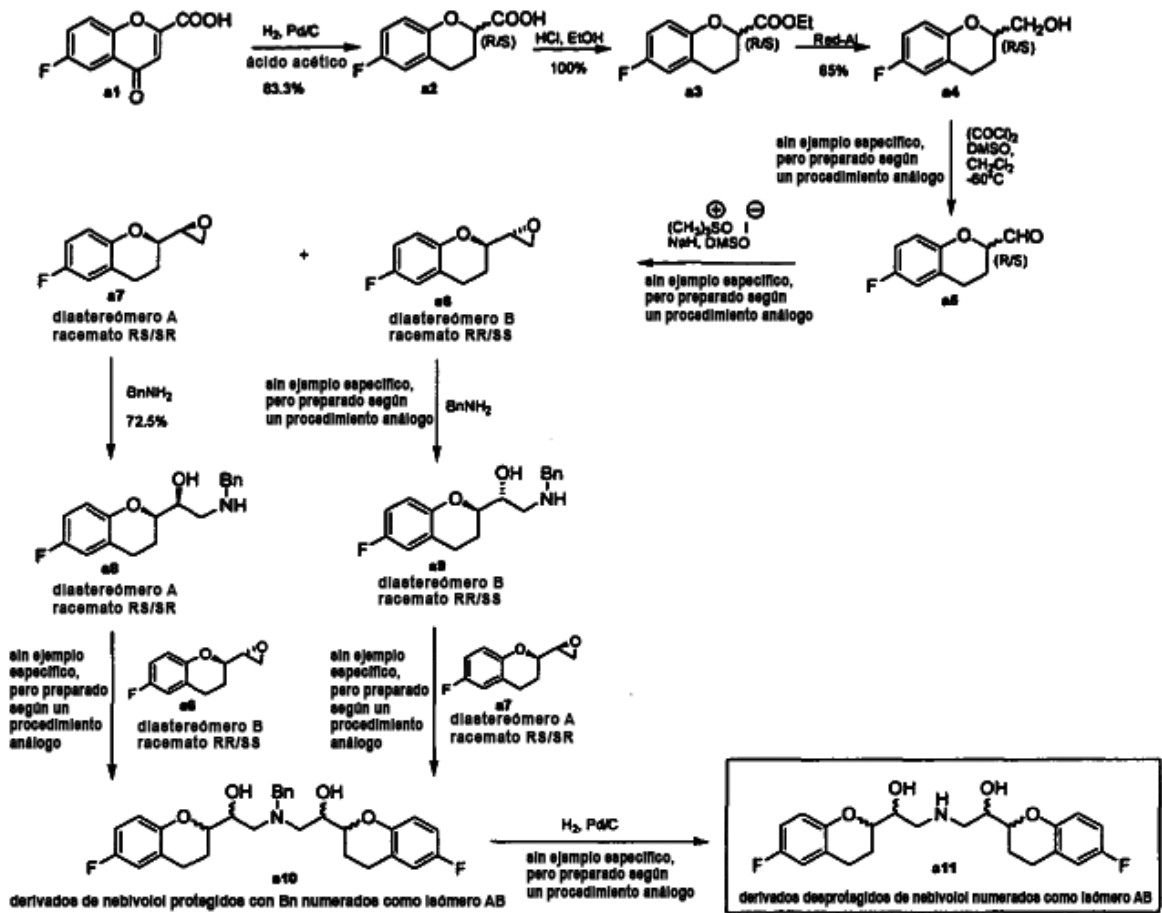
$\text{R}_1\text{---CH}_2\text{---N(H)---CH}_2\text{---R}_2$ <p>Fórmula general de los isómeros de Nebivolol</p>				
$\text{R}_1 =$	$\text{R}_2 =$			
	SRRS Estereoisómero 1	SRRR Estereoisómero 2 <i>d-Nebivolol</i>	SRSR Estereoisómero 3 Forma meso 1	SRSS Estereoisómero 4
	RRRS Estereoisómero 2 <i>d-Nebivolol</i>	RRRR Estereoisómero 5	RRSR Estereoisómero 6	RRSS Estereoisómero 7 Forma meso 2
	RSRS Estereoisómero 3 Forma meso 1	RSRR Estereoisómero 6	RSSR Estereoisómero 8	RSSS Estereoisómero 9 <i>l-Nebivolol</i>
	SSRS Estereoisómero 4	SSRR Estereoisómero 7 Forma meso 2	SSSR Estereoisómero 9 <i>l-Nebivolol</i>	SSSS Estereoisómero 10

5 Se resumen a continuación los procedimientos de preparación de Nebivolol de las referencias anteriormente mencionadas.

a. Patente de EE.UU. nº 4.654.362 (y su equivalente EP 0145067) (Janssen Pharmaceutica N.V.).

Se describe la ruta sintética para la preparación no estereoselectiva de Nebivolol, partiendo del ácido 6-fluoro-4-oxo-4H-1-benzopirano-2-carboxílico **a1** (Esquema 1a)

Esquema 1a

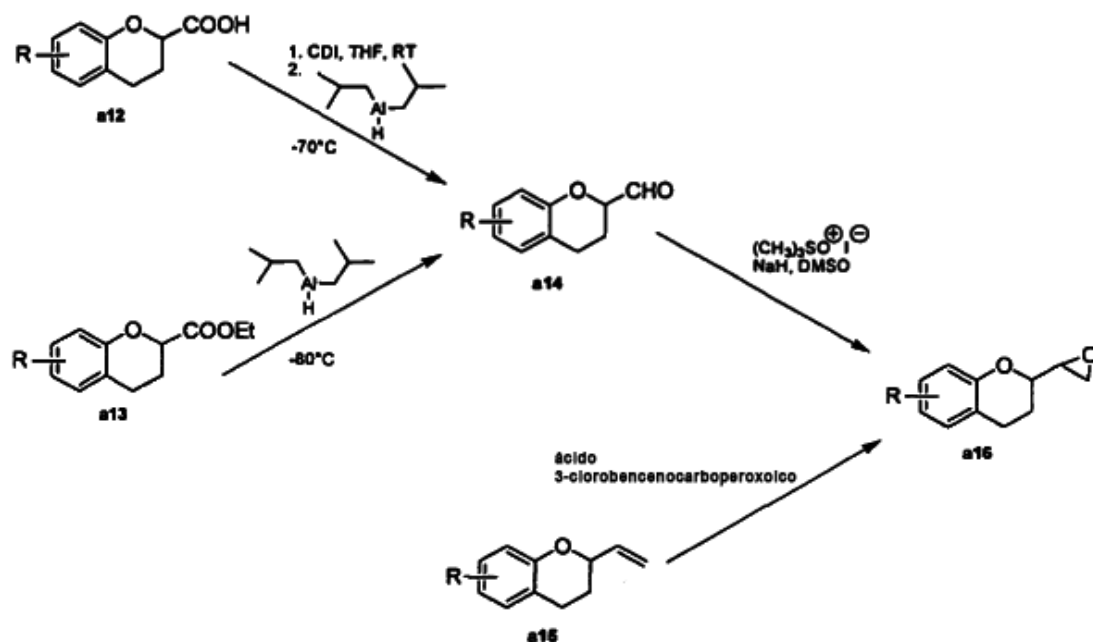


Para la preparación de Nebivolol según el Esquema 1a, la patente de EE.UU. n.º 4.654.362 y su equivalente EP 0145067 contienen ejemplos detallados para la síntesis de los componentes **a1**, **a2**, **a3**, **a4** y **a8** sólo. Todos los demás ejemplos son procedimientos análogos que describen la preparación de derivados relacionados (por ejemplo, derivados sin el sustituyente fluoro aromático). La estrategia general para la preparación de Nebivolol o sus correspondientes derivados está basada en la síntesis de 2-oxiranilcromanos (**a6** y **a7**) como intermedios clave para las etapas de acoplamiento final. Debido a que poseen dos átomos de carbono asimétricos, estos compuestos pueden crearse a partir de los aldehídos racémicos **a5** en forma de dos racematos diastereoisoméricos ("una forma A" **a7** = RS/SR y "una forma B" **a6** = SS/RR) que pueden separarse mediante cromatografía. Esta referencia no proporciona descripciones del procedimiento de procesamiento, cristalización ni purificación o separación de estereoisómeros, rendimientos, etc. para los intermedios deseados.

Los racematos **a6** o **a7** pueden transformarse haciendo reaccionar con bencilamina los correspondientes aminoalcoholes bencilados **a8** y **a9**. Puede prepararse una mezcla de Nebivolol AB protegida con bencilo **a10** haciendo reaccionar el racemato **a8** (RS/SR) con el racemato epoxídico **a6** (RR/SS) o haciendo reaccionar el racemato **a9** (RR/SS) con el racemato epoxídico **a7** (RS/SR). El grupo protector puede retirarse en la etapa final mediante hidrogenación catalítica, dando la mezcla de Nebivolol AB **a11**.

El Esquema 1b muestra procedimientos adicionales para la síntesis de los 2-cromanilaldehídos (**a14**) y 2-oxiranilcromanos (**a16**) análogos como intermedios clave para la síntesis de derivados de Nebivolol que tienen sustituyentes diferentes en el resto aromático.

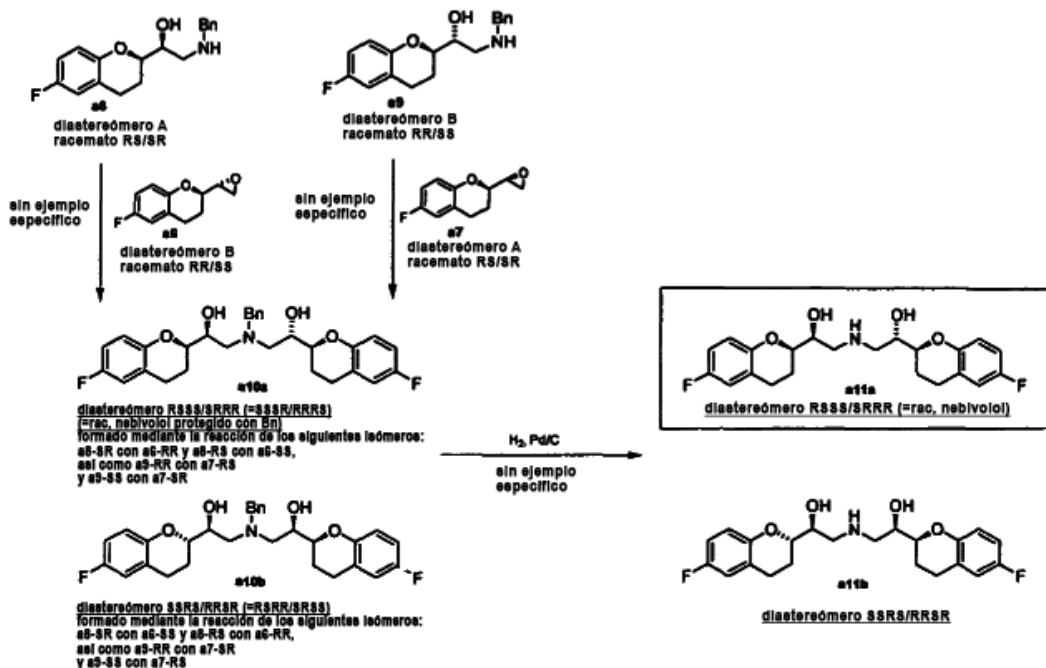
Esquema 1b



El aldehído **a14** puede obtenerse mediante una reducción a baja temperatura de la imidazolidina **a12** o mediante la misma reducción del éster **a13**. Se convierte entonces el aldehído **a14** en 2-oxiranilcromanos **a16** mediante reacción con hidruro de sodio y yoduro de trimetilsulfonio en dimetilsulfóxido en una reacción análoga a la descrita anteriormente. Es otra posibilidad para la síntesis de 2-oxiranilcromanos **a16** la oxidación del 2-vinilcromano **a15** con 3-clorobenzenocarboperoxido (la fuente de 2-vinilcromano **a15** no se describe en estas patentes, pero según la patente EP 0334429 (véase también a continuación), el compuesto **a14** puede convertirse en el compuesto **a15** mediante una reacción de Wittig).

El Esquema 1c demuestra que pueden producirse mezclas diastereoisoméricas consistentes en diastereómeros deseados e indeseados (por ejemplo RSSS/SRRR y RSRR/SRSS) mediante el procedimiento mostrado en el Esquema 1a.

Esquema 1c



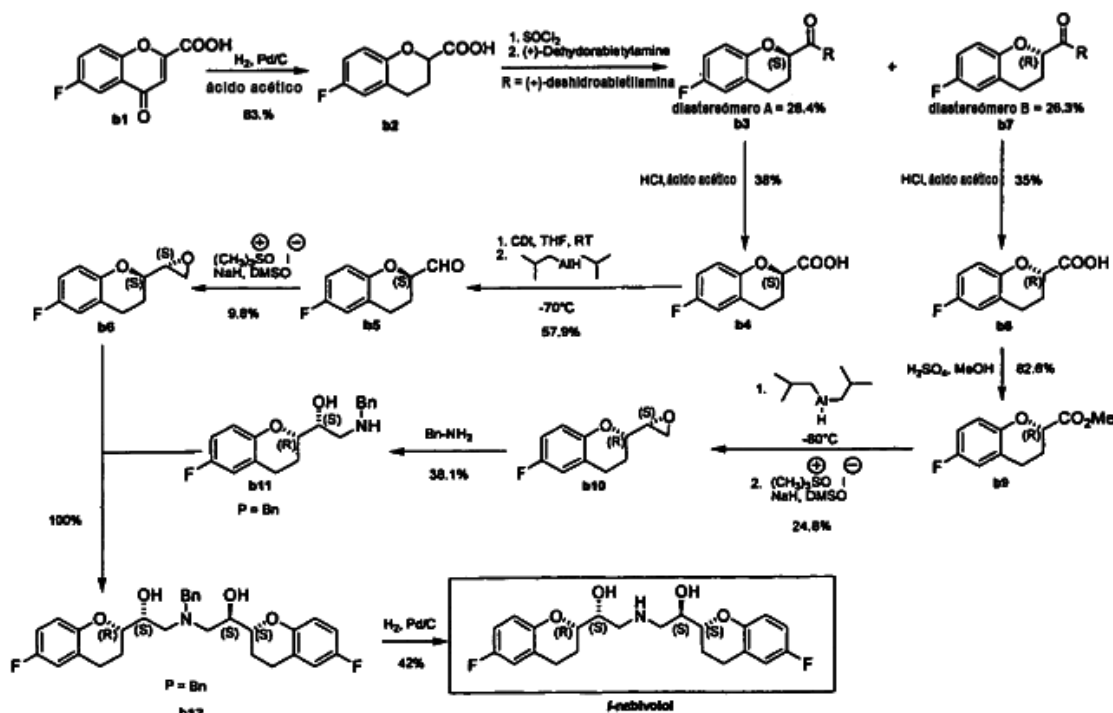
La estrategia descrita en la patente de EE.UU. nº 4.654.362 y su equivalente EP 0145067 tiene las siguientes desventajas:

- 5 1. La síntesis de los aldehídos **a6** y **a14** requiere temperaturas muy bajas y por lo tanto requiere un equipo especial, lo que hace al procedimiento más complicado y caro.
2. El aldehído **a5** es muy inestable tal como se afirma en la publicación PCT WO 2004/041805.
3. La síntesis de **a6/a7** a partir de **a5** puede ser peligrosa debido a que es conocido que el uso de hidruro de sodio en disolventes tales como DMSO, DMF, DMA y DMI puede causar exotermia y por lo tanto causar una reacción incontrolada (véase UK Chemical Reaction Hazards Forum: "Sodium Hydride/DMF process stopped").
- 10 4. Los compuestos **a6** y **a7** se han caracterizado como sustancias oleosas (véase la publicación PCT WO 2004/041805). Puesto que la preparación según el procedimiento descrito es probable que forme una mezcla diastereoisomérica de **a6** y **a7**, puede requerirse purificación cromatográfica, lo cual no es comercialmente viable.
- 15 5. Los compuestos **a10** y **a11** pueden prepararse mediante la reacción del intermedio racémico **a8** ("isómero A") con el racemato **a6** ("isómero B") o, como alternativa, mediante la reacción del intermedio racémico **a9** ("isómero B") con el racemato **a7** ("isómero A") seguido de desprotección. La patente de EE.UU. nº 4.654.362 y su equivalente EP 0145067 no proporcionan una descripción explícita de si los compuestos **a10** y **a11** (caracterizados sólo por ser la forma isomérica "AB") son isómeros individuales o una mezcla de isómeros. No se han proporcionado enseñanzas para la separación de tales mezclas. Resulta obvio que tales procedimientos pueden crear mezclas diastereoisoméricas consistentes en el diastereómero R8SS/S8RR deseado y el diastereómero RSRR/SRSS indeseado (Esquema 1c; compárese también la Tabla 1, que demuestra la combinación de los diferentes fragmentos para dar todos los diastereómeros posibles). Además, es conocido en la técnica anterior (véase la patente WO 2004/041805) que el Nebivolol racémico preparado según el procedimiento dado a conocer en la patente de EE.UU. nº 4.654.362 (y su equivalente EP 0145067) (Esquemas 1a y 1c) y obtenido en forma del racemato diastereoisomérico que tiene la configuración SRSS/RSRR no podía separarse exitosamente mediante cristalización fraccionada; y
- 20 6. La pérdida de material caro por la formación de isómeros de Nebivolol indeseados, especialmente durante las últimas etapas del procedimiento.
- 25
- 30

b. Publicación de solicitud de patente EP 0334429 y patente de EE.UU. n° 6.545.040 de Xhonneux y col. (Janssen Pharmaceutica N. V.)

Se describe una estrategia similar para la síntesis de Nebivolol en la patente EP 0334429 y en la patente de EE.UU. n° 6.545.040, pero con la diferencia de que el *l*-Nebivolol se prepara mediante síntesis enantioselectiva utilizando los fragmentos enantiopuros **b6** y **b11** (Esquema 2) como intermedios clave.

Esquema 2



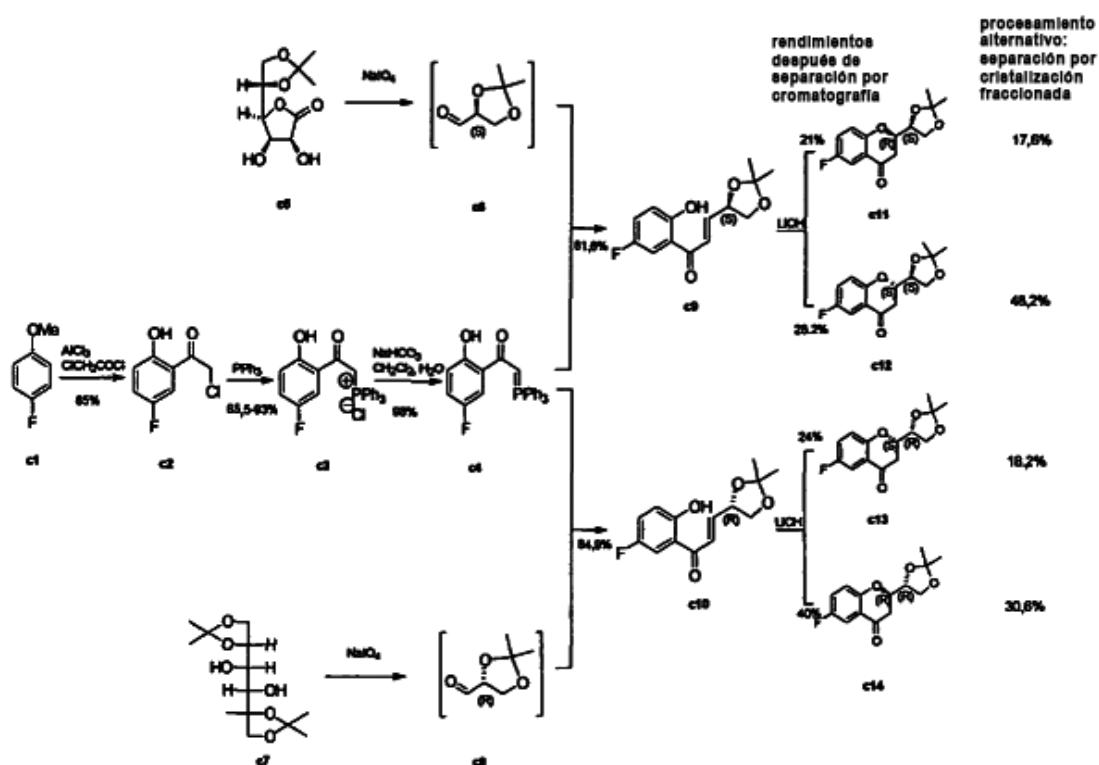
10 Para este procedimiento, fue necesario separar el ácido 6-fluorocroman-2-ilcarboxílico racémico **b2** mediante la formación de una amida diastereoisomérica **b3** con (+)-deshidroabietilamina, seguido de cristalización fraccionada de los diastereómeros e hidrólisis de las amidas. Las siguientes etapas para la síntesis de los fragmentos **b6** y **b11** se realizaron en vías convergentes utilizando la forma (S) y la forma (R) de los ácidos 6-fluorocroman-2-ilcarboxílicos **b4** y **b8**. Se sintetizó el epóxido **b6** podían obtenerse entonces haciendo reaccionar **b5** con hidruro de sodio y yoduro de trimetilsulfoxonio en dimetilsulfóxido. En la segunda vía, se esterificó primero el ácido (R)-6-fluorocroman-2-ilcarboxílico **b8** hasta **b9**. Se abrió el anillo epoxídico de **b9** mediante la reducción de **b9** al correspondiente aldehído seguido de reacción con hidruro de sodio y yoduro de trimetilsulfoxonio en dimetilsulfóxido. Se abrió el anillo epoxídico de **b10** mediante sustitución con bencilamina, dando el segundo fragmento clave **b11**, el cual se hizo reaccionar entonces con el epóxido **b6**, para obtener el *l*-Nebivolol protegido con bencilo **b12**. La desprotección final mediante hidrogenación catalítica de **b12** dio *l*-Nebivolol.

La estrategia descrita en la patente EP 0334429 y la patente de EE.UU. n° 6.545.040 tiene las siguientes desventajas:

- 25 1. Las etapas de preparación de los compuestos **b5** a partir de **b4** y **b10** a partir de **b9** requieren temperaturas muy bajas para la reducción de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAH), lo que hace al procedimiento más complicado y caro debido a la necesidad de un equipo de refrigeración especial.
- 30 2. Las etapas de preparación de los compuestos **b6** a partir de **b5** y **b10** a partir de **b9** pueden implicar riesgos de seguridad debido a que es conocido que el uso del hidruro de sodio en disolventes tales como DMSO, DMF, DMA y DMI puede conducir a exotermia y podría causar una reacción incontrolada (véase UK Chemical Reaction Hazards Forum: "Sodium Hydride/DMF process stopped").

3. Los compuestos **b5**, **b6**, **b9** y **b10** son sustancias oleosas y por lo tanto difíciles de purificar; en el probable caso de que los compuestos **b6** y **b10** se contaminen con diastereómeros indeseados, puede requerirse la separación por cromatografía en columna, lo cual no es un procedimiento comercialmente viable.
- 5 4. Los bajos rendimientos, especialmente aquellos de las etapas de preparación de los compuestos **b2-b3-b4**, **b2-b7-b8** y **b5-b6**, **b9-b10**, dan como resultado un rendimiento global muy bajo ($\leq 0,5\%$) para la síntesis de *l*-Nebivolol, haciendo a este procedimiento antieconómico.
- 10 5. Puesto que se prepara sólo *l*-Nebivolol y que se requiere una mezcla racémica para la preparación de Nebivolol, son necesarias etapas adicionales para sintetizar la correspondiente forma *d* (por ejemplo, *d*-Nebivolol); y
6. Tras la reacción del intermedio **b2**, se crearon los diastereómeros **b3** y **b7**, los cuales tenían entonces que separarse y tratarse separadamente, proporcionando **b6** y **b11**, combinados más tarde proporcionando **b12**, y requiriendo por tanto múltiples etapas adicionales en el procedimiento.
- 15 c. Publicación de solicitud de patente PCT WO 2004/041805 de Trinka y col., (EGIS GYOGYSZERGYAR RT).
- La patente WO 2004/041805 describe la síntesis enantioselectiva de *d*- y *l*-Nebivolol (véanse los Esquemas 3a-c).

Esquema 3a



- 20 La estrategia de esta ruta está basada en la síntesis y separación de los isómeros de (1',2'-dihidroxi-etil)-6-fluorocroman-4-ona protegidos con isopropilideno **c11**, **c12**, **c13** y **c14** (Esquema 3a). Se sintetizaron estos compuestos partiendo de la acilación de Friedel-Crafts de 4-fluoroanisol **c1** utilizando cloruro de cloroacetilo, dando el compuesto de cloroacetilo **c2**, el cual se transformó adicionalmente con trifenilfosfina seguido de tratamiento con una base libre, formando el compuesto de fosfanilideno estable **c4**. Se hizo reaccionar separadamente entonces el
- 25 compuesto **c4** con gliceraldehídos protegidos **c6** (obtenidos a partir de vitamina C), dando **c11** y **c12**, o con **c8** (obtenido a partir de D-manitol), dando **c13** y **c14** después de la ciclación.

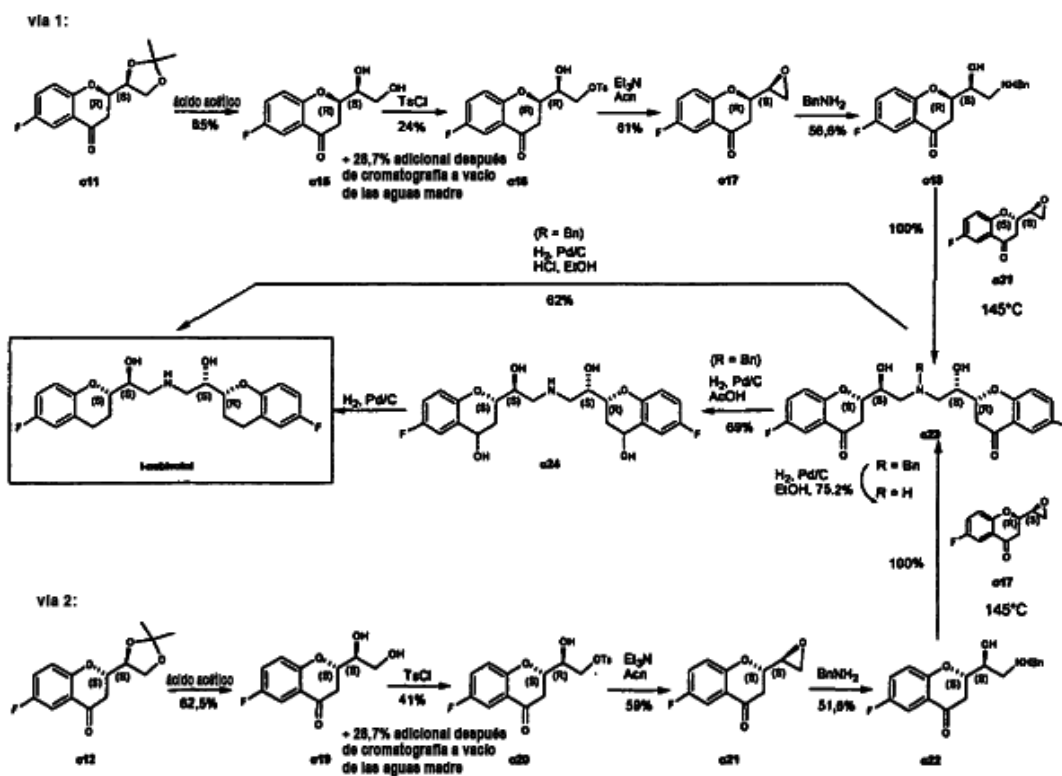
Se transformó adicionalmente cada uno de estos isómeros en cuatro vías y de la misma manera (Esquemas **3b** y **3c**), con lo cual según las vías 1 y 2, se preparó *l*-Nebivolol utilizando **c11** y **c12** como compuestos de partida (Esquema 3b).

Se preparó el *d*-Nebivolol enantiomérico de manera análoga, en la cual los compuestos de partida fueron el isómero *S,R* **c13** y el isómero *R,R* **c14** de (1',2'-dihidroxietyl)-6-fluorocroman-4-ona protegida con isopropilideno (vías 3 y 4, Esquema 3c).

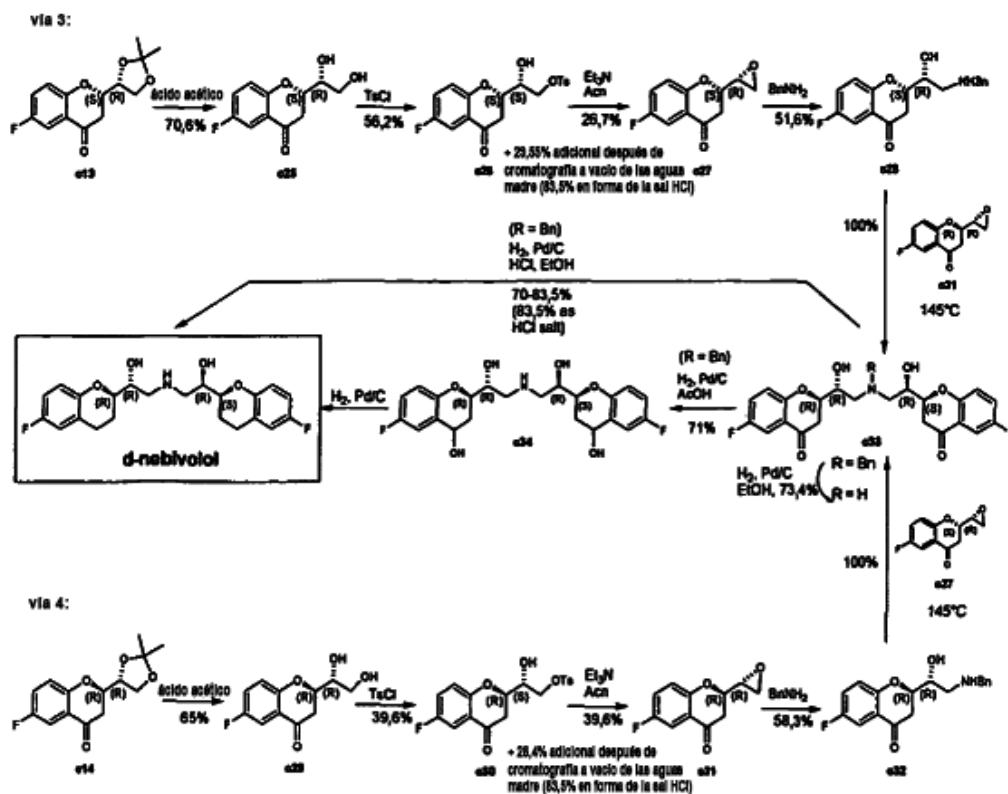
La secuencia de reacción normal para cada vía empezaba con la desprotección de **c11** (vía 1, Esquema 3b), **c12** (vía 2, Esquema 3b), **c13** (vía 3, Esquema 3c), **c14** (vía 4, Esquema 3c), obteniéndose los dioles respectivos **c15**, **c19**, **c25** y **c29**. La tosiliación selectiva del grupo alcohol primario dio los compuestos **c16**, **c20**, **c26** y **c30**, los cuales podían transformarse en los epóxidos **c17**, **c21**, **c27** y **c31** mediante tratamiento con una base. Después de la conversión de estos epóxidos con bencilamina en **c18**, **c22**, **c28** y **c32** y la sustitución con los epóxidos deseados (**c18+c21**, **c22+c17**, **c28+c31**, **c32+c27**), se crearon los compuestos diceto protegidos con bencilo **c23** y **c33**. La desprotección y reducción de los grupos carbonilo pudieron llevarse a cabo en una reacción de un recipiente mediante hidrogenación catalítica, dando *l*-Nebivolol o *d*-Nebivolol.

Se obtuvo Nebivolol racémico preparando una mezcla 1:1 de los intermedios **c23** y **c33** antes de efectuar la última etapa de hidrogenación (rendimiento del 52%).

Esquema 3b



Esquema 3c



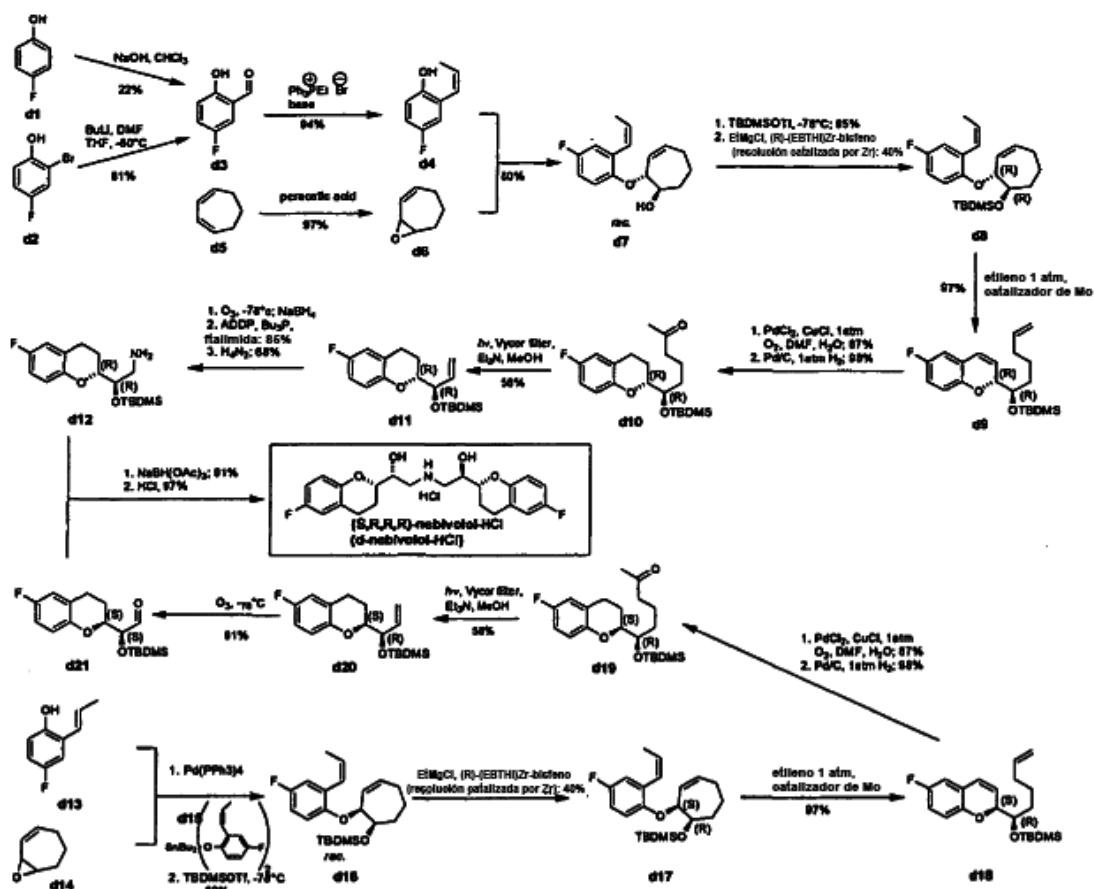
La estrategia descrita en la patente WO 2004/041805 tiene las siguientes desventajas:

- 5 1. Aunque la estrategia está basada en el uso de todos los estereoisómeros para sintetizar *l*-Nebivolol o *d*-Nebivolol, la principal desventaja es que son necesarias hasta 30 etapas para conseguir la mezcla racémica utilizando todos los intermedios, lo cual hace a la producción prolongada y antieconómica.
- 10 2. Las etapas de preparación de los compuestos **c23** a partir de **c18**, **c23** a partir de **c22**, **c33** a partir de **c28** y **c33** a partir de **c32** se llevan a cabo sin el uso de disolvente a 145°C (presuntamente después de fundir el reactante). Dicho procedimiento no es factible a gran escala.

d. Johannes y col., J. Am. Chem. Soc. (1998), 120, 8340-8347

El artículo de Johannes y col. describe una preparación enantioselectiva de *d*-Nebivolol (Esquema 4).

Esquema 4



La estrategia está basada en las síntesis de los fragmentos de cromano quirales **d12** (configuración R,R) y **d21** (configuración S,S) como intermedios clave en vías convergentes que se acoplan al final, dando, después de la desprotección, *d*-Nebivolol. La etapa esencial para las síntesis de estos cromanos quirales es la resolución cinética catalizada por Zr de los intermedios racémicos **d7** y **d16**.

Según la primera vía, el material de partida para la preparación del fragmento de cromano **d12** fue el aldehído salicílico **d3**, el cual se sintetizó mediante formilación del compuesto **d1** o mediante reacción del compuesto litiado **d2** a -60°C con DMF. Se hizo reaccionar entonces el epóxido ciclohepténico alílico, el cual podía obtenerse mediante epoxidación del cicloheptadieno, con el aldehído **d4**, dando el compuesto racémico **d7** mediante una apertura nucleofílica regioselectiva y estereoselectiva del epóxido **d8**. La protección del grupo hidroxilo de **d7** utilizando TBSOT seguido de tratamiento con 5 equiv. de EtMgCl y 10% en moles de (R)-(-EBTHI)-Zr-binol suministró **d8** con 44% de rendimiento y >98% de ee. La reacción de metátesis catalizada por Mo bajo atmósfera de etileno, seguida de oxidación de Wacker del doble enlace terminal y posterior hidrogenación catalítica, dio **d10** con 83% de rendimiento global. Para sintetizar **d11** a partir de **d10**, fue necesaria una escisión fotoquímica de Norrish de tipo II. La siguiente secuencia de tres etapas de escisión ozonolítica, reacción de Mitsunobu utilizando tributilfosfina y ftalida, seguida de hidrazinólisis para retirar el grupo ftalimidilo dio el intermedio **d12**. La segunda vía partía de la síntesis del racemato configurado en cis **d16**, el cual se resolvió entonces en presencia del catalizador de circonio (S)-(-EBTHI)-Zr-bifenol. Se convirtió el compuesto **d17** en el compuesto **d18** mediante una reacción de metátesis catalizada por Mo. La oxidación de Wacker del doble enlace terminal y la posterior hidrogenación catalítica suministraron el intermedio **d19**, el cual se convirtió adicionalmente mediante escisión fotoquímica de Norrish de tipo II y ozonólisis en el aldehído **d21**. Se obtuvo entonces *d*-Nebivolol mediante la aminación reductiva de los compuestos **d12** y **d21**, seguida de retirada de los grupos protectores de sililéter.

La estrategia descrita en el artículo de Johannes y col. tiene las siguientes desventajas:

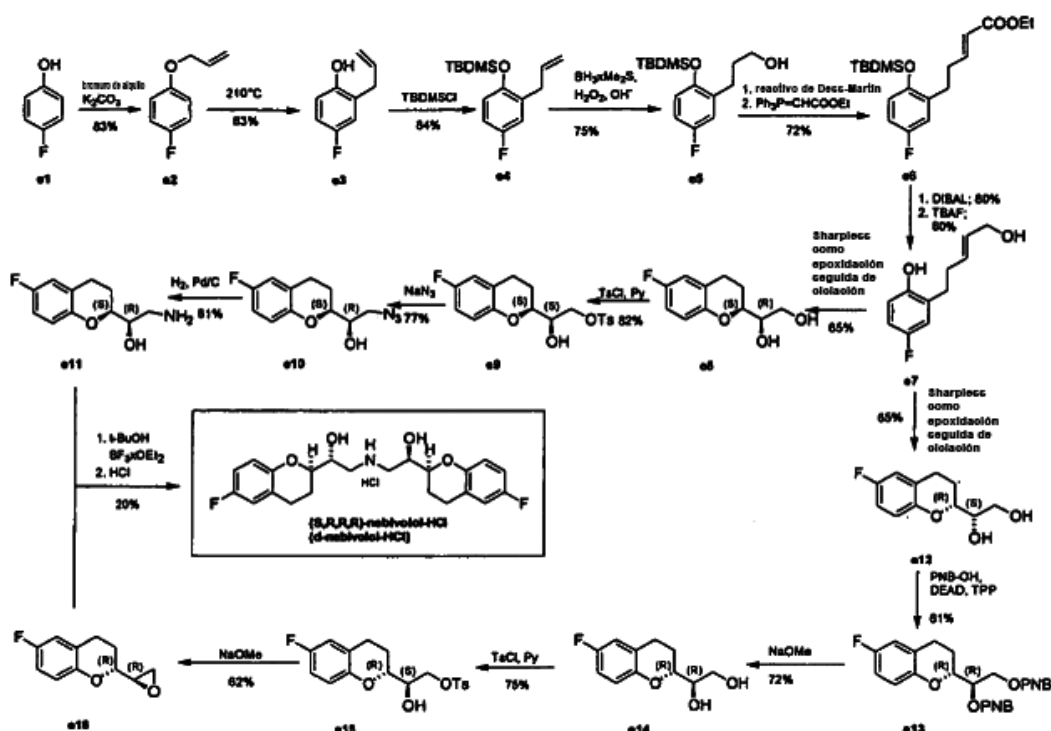
1. La preparación del aldehído **d3** ocurre con bajo rendimiento mediante la formilación de **d1** utilizando cloroformo en presencia de una base o requiere una baja temperatura para la litiación y formilación del compuesto **d2**. Además, el manejo de *n*-Buli durante un procedimiento a escala elevada requiere precauciones especiales.

2. Las etapas de preparación de los compuestos **d8** a partir de **d7** y **d16** y **d17** a partir de **d13/d14** requiere también baja temperatura (-78°C) para la sililación. Además, es necesaria una difícil etapa de resolución utilizando un catalizador de Zr no disponible comercialmente.
3. Las etapas de preparación de los compuestos **d10** a **d11** y **d19** a **d20** requieren un equipo especial para la reacción fotoquímica (escisión de Norrish de tipo 2).
4. La etapa de preparación del compuesto **d12** a partir de **d11** requiere baja temperatura (-78°C) y un equipo especial para la ozonólisis; y
5. Son necesarias 16-20 etapas para la síntesis de un enantiómero de Nebivolol (forma d), pero se requiere la mezcla racémica; por tanto, son necesarias etapas adicionales para sintetizar la forma 1 correspondiente (por ejemplo *l*-Nebivolol).

e. Chandrasekhar y col., Tetrahedron (2000), 56, 6339-6344

El artículo de Chandrasekhar y col. describe otro procedimiento para la síntesis enantioselectiva de *d*-Nebivolol (véase el Esquema 5).

Esquema 5



La base de la estrategia enantioselectiva es la epoxidación asimétrica de Sharpless en un recipiente del alcohol alílico **e7** utilizando (-)-DET y (+)-DET, proporcionando ambos dioles enantioméricos **e8** y **e12** después de una etapa de ciclación.

El compuesto de partida fue el 4-fluorofenol **e1**, el cual se convirtió en primer lugar en el aliléter **e2**. La transposición de Claisen a 210°C, seguida de protección del grupo fenol (**e3**) con TBDMS-Cl dio el intermedio **e4**. Se obtuvo el alcohol primario **e5** mediante hidroborcación y posterior tratamiento oxidativo utilizando H₂O₂. Se convirtió este producto en el éster α,β-insaturado **e6** mediante oxidación en un recipiente con peryodinato de Dess-Martin y olefinación de Wittig. Después de ello, se redujo el compuesto **e6** con DIBAL-H hasta el alcohol alílico **e7**. En esta etapa, se dividió la ruta en dos vías que partían cada una de epoxidación asimétrica de Sharpless y ciclación en un recipiente. En la primera vía, el diol **e8** podía obtenerse con 65% de rendimiento utilizando (-)-DET. La tosilación selectiva del alcohol primario **e8** y la sustitución de **e9** con azida, seguido de reducción catalítica de **e10**, dieron el aminoalcohol **e11**. En la segunda vía, se sintetizó el diol **e12** de manera casi idéntica al diol **e8**, pero con la excepción de que se utilizó (+)-DET para la epoxidación de Sharpless, dando el correspondiente compuesto enantiomérico. La inversión en el carbono C₂ en condiciones de Mitsunobu con ácido p-nitrobenzoico dio el compuesto **e13** protegido con di-PNB. Después de la retirada de los grupos protectores, pudo obtenerse el diol diastereoisomérico **e14**. La tosilación selectiva de **e14** y el tratamiento del **e15** resultante con una base

proporcionaron el epóxido **e16**. La síntesis de clorhidrato de *d*-Nebivolol pudo completarse mediante el acoplamiento del aminoalcohol **e11** con el epóxido **e16**, seguido de transformación en la sal clorhidrato.

La estrategia descrita en el artículo de Chandrasekhar y col. tiene las siguientes desventajas:

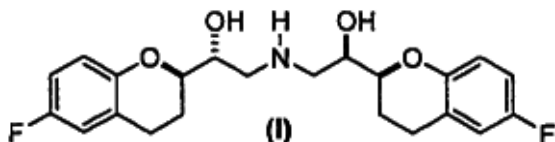
- 5 1. La etapa de preparación del compuesto **e3** a partir de **e2** requiere una alta temperatura para la transposición de Claisen, lo cual no es practicable en un procedimiento a gran escala.
2. Son necesarias hasta 16 etapas para sintetizar sólo un enantiómero de Nebivolol, pero es necesaria la mezcla racémica.
3. La última etapa de acoplamiento proporciona *d*-Nebivolol con un bajo rendimiento (20%).
- 10 4. La epoxidación asimétrica de Sharpless es conocida por dar productos no enantiopuros. Por lo tanto, son probables contaminaciones con otros estereoisómeros. Tal como ya se mencionó en la patente WO 2004/041805, el procedimiento descrito para la medida de la pureza óptica no es suficiente para determinar tales posibles contaminaciones.
- 15 5. Casi todos los intermedios se purificaron mediante cromatografía en columna, porque la mayoría de intermedios son compuestos oleosos.

En resumen, las múltiples etapas (> 13 etapas), el bajo rendimiento, el uso de un catalizador inhabitual, las condiciones de reacción, el equipo especial y la cromatografía en columna para la purificación de los intermedios predominantemente oleosos hacen a las estrategias disponibles y a la mayoría de las etapas demasiado laboriosas y económicamente inadecuadas para un procedimiento comercial.

20 A pesar de los esfuerzos anteriormente descritos, existe la necesidad de un procedimiento nuevo, eficaz y comercialmente factible para la preparación de Nebivolol racémico que tenga un rendimiento global mejorado.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

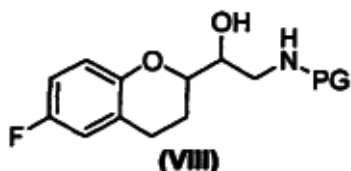
25 La presente invención proporciona nuevos compuestos e intermedios así como procedimientos que pueden utilizarse directamente para la síntesis selectiva de Nebivolol o racemato de $([2S^*[R^*[R^*]]])$ - y $([2R^*[S^*[S^*]]])$ - (\pm) - α, α' -[iminobis(metilen)]bis[6-fluorocromano-2-metanol] de fórmula (1)



y sus compuestos enantioméricos $([2S[2R^*[R^*]]])$ y $([2R^*[S^*[S^*]]])$ puros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 Por consiguiente, un procedimiento para preparar racemato de $[2S^*[R^*[R^*]]]$ - y $[2R^*[S^*[S^*]]]$ - (\pm) - α, α' -[iminobis(metilen)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-metanol] y sales farmacéuticamente aceptables del mismo incluye:

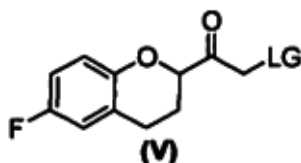
- (a) proporcionar un compuesto de fórmula (VIII)



35 en forma de un compuesto diastereoisoméricamente puro que comprende al menos un 95% de configuración RS/SR o configuración RR/SS,

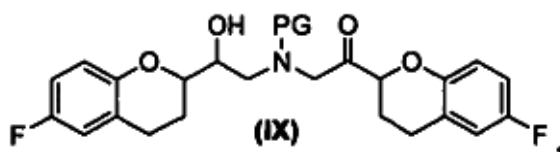
en la cual PG es hidrógeno o un grupo protector de amina, en la cual el grupo protector de amina es al menos uno de un grupo alilo o un grupo arilalquilo C₁;

- (b) proporcionar un compuesto racémico de fórmula (V)

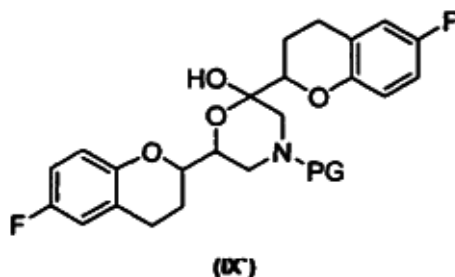


en la cual LG es un miembro seleccionado del grupo consistente en cloro, bromo, yodo, alquilsulfoniloxilo y arilsulfoniloxilo;

- 5 (c) N-alquilar el compuesto de fórmula (VIII) con el compuesto de fórmula (V), en el cual dicha N-alquilación se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte en presencia de una base y opcionalmente en presencia de un catalizador, dando un compuesto de fórmula (IX),



un compuesto de fórmula (IX') que es una forma de semicetal cíclico del compuesto de fórmula (IX)



- 10 o una mezcla de los mismos, en el cual el compuesto de fórmula (IX) y el compuesto de fórmula (IX') son mezclas de diastereómeros;

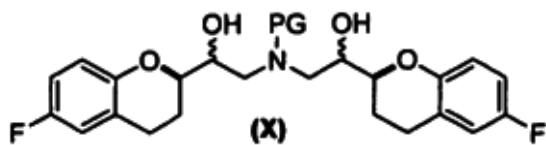
- 15 (d) separar los diastereómeros del compuesto de fórmula (IX) o del compuesto de fórmula (IX'), obteniendo diastereómeros sustancialmente puros de fórmula (IX) o fórmula (IX') que tienen al menos un 50% de configuración RSS/SRR o RRS/SSR en una etapa de epimerización-cristalización simultánea, en el cual la etapa de epimerización-cristalización comprende:

- 20 (1) epimerizar una configuración RSR/SRS del compuesto de fórmula (IX) o (IX'), dando una mezcla de configuración RSS/SRR y configuración RSR/SRS de diastereómeros de fórmula (IX) o fórmula (IX'), o epimerizar una configuración RRR/SSS del compuesto de fórmula (IX) o (IX'), dando una mezcla de configuración RRS/SSR y de configuración RRR/SSS de diastereómeros de fórmula (IX) o fórmula (IX'), a condición de que dicha epimerización se realice en presencia de una base y un disolvente orgánico, en el cual la mezcla se enfría opcionalmente utilizando un gradiente de temperatura y en el cual la configuración RSS/SRR o la configuración RRS/SSR de la mezcla se obtienen en un exceso de al menos dos veces respecto a la configuración RSR/SRS y la configuración RRR/SSS; y

- 25 (2) cristalizar los diastereómeros sustancialmente puros de fórmula (IX) o fórmula (IX') que tienen la configuración RSS/SRR o la configuración RRS/SSR en un exceso de al menos dos veces respecto a la configuración RSR/SRS y la configuración RRR/SSS;

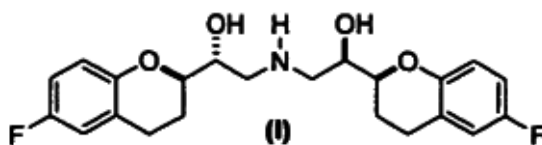
30 separar la mezcla mediante cristalización fraccionada opcionalmente después de la formación de sal o después de la derivatización, obteniendo diastereómeros sustancialmente puros de fórmula (IX) o fórmula (IX') que tienen la configuración RSS/SRR o RRS/SSR;

- (e) reducir los diastereómeros sustancialmente puros de fórmula (IX) o fórmula (IX') que tienen configuración RSS/SRR o configuración RRS/SSR, dando un compuesto de fórmula (X)



en forma de una mezcla diastereoisomérica RSSS/SRRR que tiene una relación de configuración diastereoisomérica RSSS/SRRR a configuración diastereoisomérica SRSR o RRSS, en la cual dicha relación es de al menos 1;

- 5 (f) desproteger el compuesto de fórmula (X), a condición de que PG no sea H, y si PG es H, omitir entonces dicha desprotección, obteniéndose un compuesto de fórmula (I)



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y

- 10 (g) retirar una configuración diastereoisomérica RSRS o RRSS del compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo si está presente mediante recristalización o mediante suspensión, dando racemato de $[2S^*[R^*[R^*[R^*]]]]-$ y $[2R^*[S^*[S^*[S^*]]]]-(\pm)-\alpha,\alpha'$ -[iminobis(metilen)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-metanol] o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Se muestra la realización preferida del procedimiento en las Figuras 7-9.

15 En una realización preferida, el grupo protector es un grupo bencilo. En ciertas realizaciones, el grupo saliente es un grupo cloro o bromo.

En ciertas realizaciones, en la etapa (c) el disolvente orgánico es un disolvente polar aprótico seleccionado del grupo consistente en DMF, DMA y NMP.

20 En ciertas realizaciones, en la etapa (c) la base es al menos una de aminas terciarias, carbonatos de metales alcalinos o hidrogenocarbonatos de metales alcalinos. Preferiblemente, la base es hidrogenocarbonato de sodio. Preferiblemente, se utilizan de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 equivalentes de base.

25 En ciertas realizaciones, en la etapa (c) el catalizador es al menos uno de bromuros de metales alcalinos, yoduros de metales alcalinos, bromuros de tetraalquilamonio o yoduros de tetraalquilamonio. Preferiblemente, el catalizador es bromuro de sodio. En una realización preferida, se utilizan de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,25 equivalentes de catalizador. En otras realizaciones preferidas, se utilizan 0,15 equivalentes de los catalizadores.

En ciertas realizaciones, en la etapa (c) se lleva a cabo dicha N-alquilación a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 80°C.

En ciertas realizaciones, en la etapa (b) se proporciona el compuesto de fórmula (V) en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 equivalentes.

30 En ciertas realizaciones, se lleva a cabo la etapa (d) para la configuración RSR/SRS del compuesto de fórmula (IX) o (IX'). Preferiblemente, se obtiene la configuración RSS/SRR en la mezcla en un exceso de aproximadamente nueve veces de la RSR/SRS.

35 En ciertas realizaciones, en la etapa (d) se enfría la mezcla utilizando un gradiente de temperatura de aproximadamente 70 a aproximadamente 20°C. En una realización preferida, el gradiente de temperatura es de 70 a 40°C.

En ciertas realizaciones, en la etapa (d) el disolvente orgánico es acetonitrilo.

En ciertas realizaciones, en la etapa (d) dicha epimerización se lleva a cabo en presencia de al menos 0,1 equivalentes de base. En ciertas realizaciones, dicha epimerización se lleva a cabo en presencia de al menos 0,25 equivalentes de base.

En ciertas realizaciones, en la etapa (d) la base es un miembro seleccionado del grupo consistente en un alcóxido, una amidina, una guanidina y un fosfaceno. Preferiblemente, la base es una amidina. En una realización preferida, la base es diazabicycloundeceno.

En ciertas realizaciones, en la etapa (d) el agua, si está presente, no puede superar el 1,0%.

5 En ciertas realizaciones, en la etapa (d) el agua, si está presente, no puede superar el 0,1%.

En ciertas realizaciones, en la etapa (e) dicha reducción se lleva a cabo para la configuración RSS/SRR del compuesto de fórmula (IX) o del compuesto de fórmula (IX') en un disolvente con borohidruro alcalino, borohidruro de tetrabutilamonio, Selectride alcalino o borohidruro de cinc, opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis. Preferiblemente, el ácido de Lewis es al menos uno de Ti(O-alkilo)₄, ZnCl₂, haluro alcalino o haluro alcalinotérreo.

10 En ciertas realizaciones, el disolvente es al menos uno de un éter, un alcohol o un hidrocarburo halogenado. En ciertas realizaciones, dicha reducción se lleva a cabo a temperaturas entre aproximadamente -20°C y temperatura ambiente.

En ciertas realizaciones, en la etapa (f) dicha desprotección se lleva a cabo mediante hidrogenación catalítica.

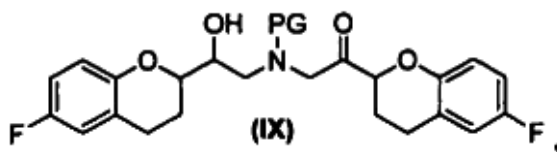
15 En ciertas realizaciones, en la etapa (g) dicha purificación del compuesto de fórmula (I) se realiza mediante una suspensión de su sal clorhidrato en un disolvente. Preferiblemente, la suspensión se lleva a cabo en metanol como disolvente.

Se proporciona adicionalmente un racemato de ([2S*[R*[R*[R*]]]) y ([2R*[S*[S*[S*]]])-(±)-α,α'-[iminobis(metilen)]bis[6-fluorocromano-2-metanol] del compuesto de fórmula (I) preparado mediante el procedimiento descrito anteriormente.

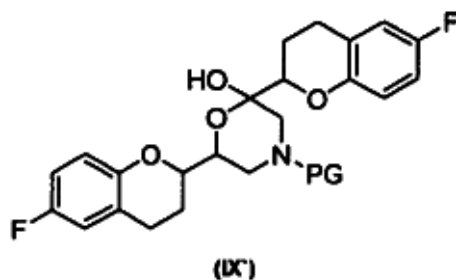
20

Se proporciona también un procedimiento para preparar racemato de [2S*[R*[R*[R*]]]) y [2R*[S*[S*[S*]]])-(±)-α,α'-[iminobis(metilen)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-metanol] y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, comprendiendo el procedimiento:

(a) proporcionar un compuesto de fórmula (IX)



25 un compuesto de fórmula (IX') que es una forma semicetal cíclica del compuesto de fórmula (IX)



o una mezcla de los mismos, en el cual el compuesto de fórmula (IX) y el compuesto de fórmula (IX') son mezclas de diastereómeros;

30 (b) separar los diastereómeros del compuesto de fórmula (IX) o del compuesto de fórmula (IX'), obteniendo diastereómeros sustancialmente puros de fórmula (IX) o fórmula (IX') que tienen al menos un 50% de configuración RSS/SRR o RRS/SSR en una etapa de epimerización-cristalización simultánea, en el cual la etapa de epimerización-cristalización comprende:

(1) epimerizar una configuración RSR/SRS del compuesto de fórmula (IX) o (IX'), dando una mezcla de configuración RSS/SRR y configuración RSR/SRS de diastereómeros de fórmula (IX) o fórmula (IX') o

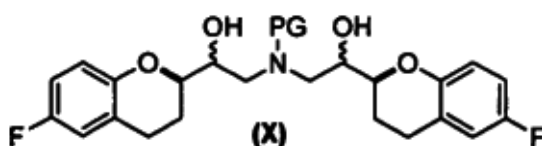
35

epimerizar una configuración RRR/SSS del compuesto de fórmula (IX) o (IX'), dando una mezcla de configuración RRS/SSR y de configuración RRR/SSS de diastereómeros de fórmula (IX) o fórmula (IX'), a condición de que dicha epimerización se realice en presencia de una base y un disolvente orgánico, en el cual la mezcla se enfría opcionalmente utilizando un gradiente de temperatura y en el cual la configuración RSS/SRR o la configuración RRS/SSR de la mezcla se obtienen en un exceso de al menos dos veces respecto a la configuración RSR/SRS y la configuración RRR/SSS; y

- (2) cristalizar diastereómeros sustancialmente puros de fórmula (IX) o fórmula (IX') que tienen la configuración RSS/SRR o la configuración RRS/SSR en un exceso de al menos dos veces respecto a la configuración RSR/SRS y la configuración RRR/SSS;

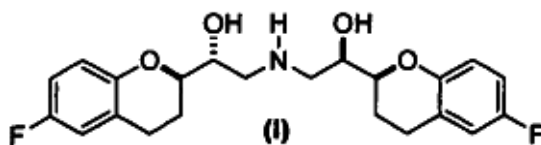
separar la mezcla mediante cristalización fraccionada opcionalmente después de la formación de sal o después de la derivatización, obteniendo diastereómeros sustancialmente puros de fórmula (IX) o fórmula (IX') que tienen la configuración RSS/SRR o la configuración RRS/SSR;

- (c) reducir los diastereómeros sustancialmente puros de fórmula (IX) o fórmula (IX') que tienen una configuración RSS/SRR o RRS/SSR, dando un compuesto de fórmula (X)



en forma de una mezcla diastereoisomérica RSSS/SRRR que tiene una relación de configuración diastereoisomérica RSSS/SRRR a configuración diastereoisomérica SRSR o RRSS, en la cual dicha relación es de al menos 1;

- (d) desproteger el compuesto de fórmula (X), a condición de que PG no sea H y, si PG es H, omitir entonces dicha desprotección, obteniendo un compuesto de fórmula (I)

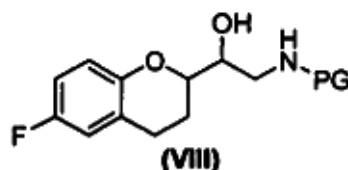


o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y

- (e) retirar una configuración diastereoisomérica SRSR o RRSS del compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo si está presente mediante recrystalización o mediante una suspensión, dando racemato de [2S*[R*[R*[R*]]]- y [2R*[S*[S*[S*]]]-(+)-α,α'-[iminobis(metilen)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-metanol] o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

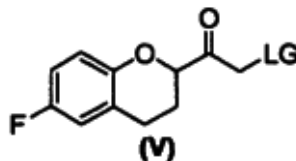
Se proporciona adicionalmente un procedimiento para preparar racemato de [2S*[R*[R*[R*]]]- y [2R*[S*[S*[S*]]]-(+)-α,α'-[iminobis(metilen)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-metanol] y sales farmacéuticamente aceptables del mismo que incluye

- (a) proporcionar un compuesto de fórmula (VIII)



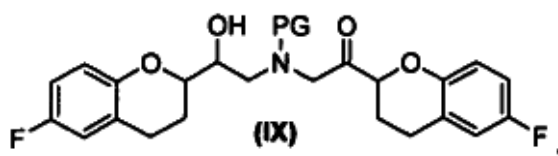
en forma de un compuesto diastereoisoméricamente puro que comprende al menos un 95% de configuración RS/SR o configuración RR/SS, en el cual PG es hidrógeno o un grupo protector de amina, en el cual el grupo protector de amina es al menos uno de un grupo alilo o un grupo arilalquilo C₁;

- (b) proporcionar un compuesto racémico de fórmula (V)

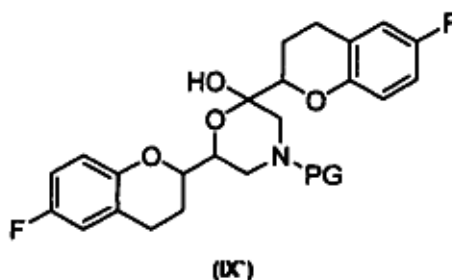


en la cual LG es un miembro seleccionado del grupo consistente en cloro, bromo, yodo, alquilsulfoniloxilo y arilsulfoniloxilo;

- 5 (c) N-alquilar el compuesto de fórmula (VIII) con el compuesto de fórmula (V), en el cual dicha N-alquilación se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte en presencia de una base y opcionalmente en presencia de un catalizador, dando un compuesto de fórmula (IX)

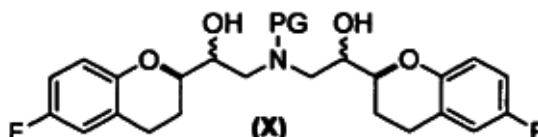


un compuesto de fórmula (IX') que es una forma semicetal cíclica del compuesto de fórmula (IX)



- 10 o una mezcla de los mismos, en la cual el compuesto de fórmula (IX) y el compuesto de fórmula (IX') son mezclas de diastereómeros;

- 15 (d) separar los diastereómeros del compuesto de fórmula (IX) o el compuesto de fórmula (IX') mediante cristalización fraccionada después de la formación de sal o después de la derivatización para obtener PG siendo entonces omitido el H de dicha desprotección, para obtener una composición de fórmula (I) de diastereómeros sustancialmente puros de fórmula (IX) o fórmula (IX'), los cuales tienen al menos un 50% de configuración RSS/SRR o RRS/SSR;
- (e) reducir los diastereómeros sustancialmente puros de fórmula (IX) o fórmula (IX') que tienen una configuración RSS/SRR o RRS/SSR, dando un compuesto de fórmula (X)



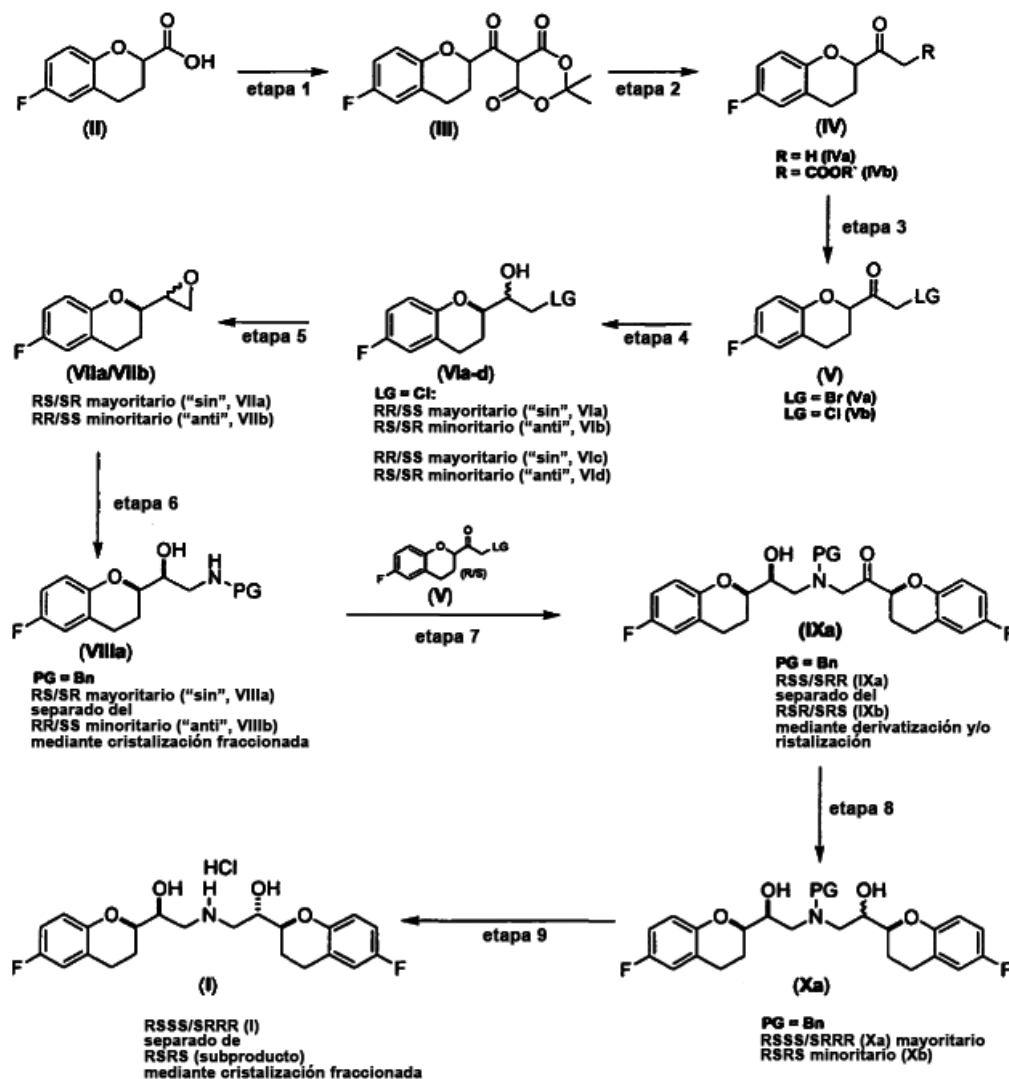
- 20 en forma de una mezcla diastereomérica RSSS/SRRR que tiene una relación de configuración diastereomérica RSSS/SRRR a configuración diastereomérica SRSR o RRSS en la que dicha relación es de al menos 1;

- 25 (f) desproteger el compuesto de fórmula (X), a condición de que PG no sea H y, si PG es H, omitir entonces dicha desprotección, obteniendo un compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y

- (g) retirar una configuración diastereomérica RSRS o RRSS del compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo si está presente mediante recrystalización o mediante suspensión, dando racemato de [2S*[R*[R*[R*]]]- y [2R*[S*[S*[S*]]]-](±)-α,α'-[iminobis(metilen)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-metanol] o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 Se muestra la realización preferida del procedimiento en el Esquema 6a.

Esquema 6a



El compuesto de partida es el ácido 6-fluorocromano-2-carboxílico II, el cual se convierte mediante transformaciones apropiadas (etapas 1, 2 y 3) en el compuesto V portador de un grupo saliente adecuado (LG). Una reducción selectiva del compuesto V, seguida por formación de epóxido y sustitución con una amina protegida, da el compuesto VIIIa después de cristalización fraccionada. En este caso, puede cambiarse el orden de las transformaciones sin necesidad de formación de epóxido. El acoplamiento del compuesto VIIIa con el compuesto V da una mezcla diastereoisomérica de compuestos IXa y Xb, tras lo cual se aísla selectivamente el compuesto IXa y se reduce casi selectivamente a una mezcla de compuestos Xa (mayoritario) y Xb (minoritario). Se desprotege entonces esta mezcla y, después de la formación de sal utilizando HCl, se cristaliza selectivamente el clorhidrato de Nebivolol racémico I. El rendimiento global es del 8%, sin embargo, no se tomaron en cuenta las cantidades adicionales de compuesto V utilizadas para la etapa 7.

En una realización preferida, el grupo protector es un grupo bencilo. En ciertas realizaciones, el grupo saliente es un grupo cloro o un grupo bromo.

En ciertas realizaciones del procedimiento, en la etapa (b) el compuesto de fórmula (V) se proporciona en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 equivalentes.

En ciertas realizaciones del procedimiento, en la etapa (c) el disolvente orgánico es un disolvente aprótico polar seleccionado del grupo consistente en DMF, DMA y NMP.

5 En ciertas realizaciones del procedimiento, en la etapa (c) la base es al menos una de aminas terciarias, carbonatos de metales alcalinos o hidrogenocarbonatos de metales alcalinos. Preferiblemente, la base es hidrogenocarbonato de sodio. Preferiblemente, se utilizan de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 equivalentes de base.

10 En ciertas realizaciones del procedimiento, en la etapa (c) el catalizador es al menos uno de bromuros de metales alcalinos, yoduros de metales alcalinos, bromuros de tetraalquilamonio o yoduros de tetraalquilamonio. Preferiblemente, el catalizador es bromuro de sodio. Preferiblemente, se utilizan de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,25 equivalentes del catalizador y, lo más preferible, se utilizan 0,15 equivalentes de los catalizadores.

En ciertas realizaciones, en la etapa (c) dicha N-alkilación se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 80°C.

15 En ciertas realizaciones, en la etapa (d) se lleva a cabo la cristalización fraccionada en un disolvente. Preferiblemente, el disolvente es acetonitrilo. Preferiblemente, se utiliza una amina libre para la cristalización fraccionada. En ciertas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 0,4/n a aproximadamente 0,6/n equivalentes del reactivo sililante y n es la cantidad de grupos sililo transferidos por el reactivo sililante. Preferiblemente, el reactivo sililante es al menos uno de cloruro de trimetilsililo (TMSCI), HMDS o BSU.

20 En ciertas realizaciones, en la etapa (d) se utiliza un reactivo de sililación para la derivatización antes de la cristalización fraccionada en el disolvente. Preferiblemente, la derivatización se lleva a cabo en presencia de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes de una base. Preferiblemente, la base es imidazol.

En ciertas realizaciones, en la etapa (d) se lleva a cabo dicha separación de los diastereómeros del compuesto de fórmula (IX) o del compuesto de fórmula (IX') en acetonitrilo, MTBE, ciclohexano o mezclas de los mismos.

25 En ciertas realizaciones, en la etapa (e) se lleva a cabo dicha reducción para la configuración RSS/SRR del compuesto de fórmula (IX) o del compuesto de fórmula (IX') en un disolvente con borohidruro alcalino, borohidruro de tetrabutilamonio, SELECTRIDE alcalino o borohidruro de cinc, opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis. En ciertas realizaciones, el ácido de Lewis es al menos uno de Ti(O-alkilo)₄, ZnCl₂, haluro alcalino o haluro alcalinotérreo. Preferiblemente, el disolvente es al menos uno de un éter, un alcohol o un hidrocarburo halogenado.

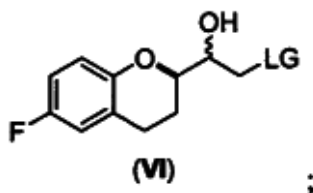
30 En ciertas realizaciones, dicha reducción se lleva a cabo a temperaturas de entre aproximadamente -20°C y aproximadamente temperatura ambiente.

En ciertas realizaciones, en la etapa (f) dicha desprotección se lleva a cabo mediante hidrogenación catalítica.

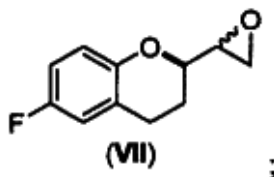
35 En ciertas realizaciones, en la etapa (g) dicha purificación del compuesto de fórmula (I) se realiza mediante una suspensión de su sal clorhidrato en un disolvente. Preferiblemente, la suspensión se lleva a cabo en metanol como disolvente.

En ciertas realizaciones, dicha provisión del compuesto de fórmula (VIII) incluye:

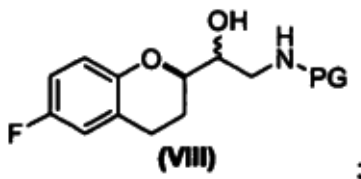
40 (i) reducir el compuesto racémico de fórmula (V) en un disolvente y opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis, en la cual LG es bromo o cloro, dando una mezcla diastereomérica de compuestos de fórmula (VI)



(ii) crear una mezcla de diastereómeros de un compuesto de fórmula (VII)



- (iii) hacer reaccionar los diastereómeros del compuesto de fórmula (VII) con NH_2PG , dando una mezcla de diastereómeros del compuesto de fórmula (VIII)



5 y

- (iv) separar los diastereómeros del compuesto de fórmula (VIII) de la mezcla de diastereómeros mediante cristalización fraccionada, opcionalmente después de la formación de una sal. En una realización preferida, PG es un grupo bencilico.

10 En ciertas realizaciones, se aísla al menos uno de los diastereómeros del compuesto de fórmula VIII que tiene una configuración RR/SS o RS/SR.

15 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento de reciclado de diastereómeros indeseados producidos durante el procedimiento que reduce los costes y hace más eficaz el procedimiento de preparación de Nebivolol. Específicamente, durante las preparaciones selectivas de los compuestos **VIIIa** y **Xa**, se crean diastereómeros indeseados como productos minoritarios. Por tanto, el reciclado del desecho presenta una ventaja económica y ecológica frente a procedimientos previos de preparación de Nebivolol.

También la alquilación del compuesto **VIIIa** con el compuesto **V** crea una mezcla diastereoisomérica (una mezcla 1/1 de **IXa** y **IXb**), en la cual la etapa de reciclado posibilita la transformación de la forma **IXb** indeseada mediante escisión selectiva en el compuesto **VIIIa**, o mediante una etapa de epimerización adecuada en una mezcla de compuestos **IXa** y **IXb**, seguido del aislamiento selectivo del diastereómero **IXa** deseado.

20 En ciertas realizaciones del procedimiento, se realiza el reciclado de la configuración RR/SS del compuesto de fórmula (VIII), en el cual dicho reciclado comprende:

proporcionar a la configuración RR/SS del compuesto de fórmula (VIII) un grupo protector; e

invertir la configuración del alcohol, proporcionando la configuración SR/RS de fórmula (VIII).

25 En ciertas realizaciones, en la etapa i) se selecciona el agente reductor de borohidruro alcalino, borohidruro de tetraalquilamonio, borohidruro de cinc, triacetoxiborohidruro alcalino, SUPERHYDRIDE, RED-AL, SELECTRIDE alcalino (tri(*sec*-butil)borohidruro alcalino) o borohidruros coordinados. En ciertas realizaciones, en la etapa i) se lleva a cabo la reducción en condiciones de Meerwein-Ponndorf-Verley. En ciertas realizaciones, se lleva a cabo en la etapa i) dicha reducción mediante hidrogenación catalítica. En ciertas realizaciones, en la etapa i) el ácido de Lewis es un miembro seleccionado del grupo consistente en cloruros alcalinos o alcalinotérreos, cloruro de cinc, alcóxido de titanio (IV) y trialcóxido de aluminio. En ciertas realizaciones, en la etapa i) dicha reducción se lleva a cabo en condiciones que dan un isómero RR/SS del compuesto de fórmula (VI) en exceso. En ciertas realizaciones, en la etapa i) se lleva a cabo dicha reducción a una temperatura de entre aproximadamente -78°C y aproximadamente temperatura ambiente. Preferiblemente, se lleva a cabo dicha reducción a una temperatura de entre -20°C y temperatura ambiente. En ciertas realizaciones, en la etapa i) el disolvente es un miembro seleccionado del grupo consistente en alcoholes, éteres, hidrocarburos halogenados y disolventes aromáticos.

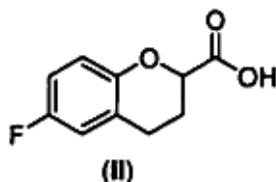
En ciertas realizaciones, en la etapa ii) se lleva a cabo dicha creación de la mezcla de diastereómeros del compuesto de fórmula (VII) en un disolvente y en presencia de una base. Preferiblemente, el disolvente es un alcohol y la base es un alcoholato alcalino. Preferiblemente, se utilizan de 1,0 a 2,0 equivalentes de base.

40 En ciertas realizaciones, en la etapa ii) se lleva a cabo dicha creación de la mezcla de diastereómeros del compuesto de fórmula (VII) a temperaturas de entre 0 y 40°C.

En ciertas realizaciones, en la etapa iv) se lleva a cabo la cristalización fraccionada en tolueno, acetonitrilo, alcohol C₁-C₃, éter o mezclas de los mismos. Preferiblemente, el alcohol C₁-C₃ es 2-propanol y el éter es al menos uno de diisopropiléter o MTBE.

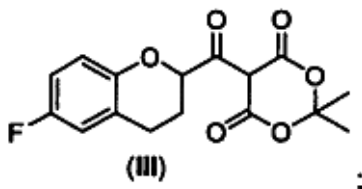
En ciertas realizaciones, dicha provisión del compuesto racémico de fórmula (V) comprende:

- 5 (1) transformar un compuesto de fórmula (II)



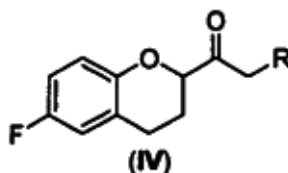
en un derivado de ácido activado;

- (2) hacer reaccionar el derivado de ácido activado con ácido de Meldrum en presencia de una base, dando un compuesto de fórmula (III)



10

- (3) convertir el compuesto de fórmula (III) en un compuesto de fórmula (IV)



en la cual R es hidrógeno o COOR' y en la cual R' es alquilo C₁-C₆ o arilalquilo C₁; y

- 15 (4) halogenar el compuesto de fórmula (IV) y opcionalmente realizar la hidrólisis y descarboxilación, dando el compuesto de fórmula (V).

En ciertas realizaciones, en la etapa (1) se transforma el ácido carboxílico en el correspondiente cloruro de ácido.

20 En ciertas realizaciones, en la etapa (2) la base es una amina terciaria. En ciertas realizaciones, se utilizan de 1 a 3 equivalentes de ácido de Meldrum. En ciertas realizaciones, en la etapa (2) la temperatura de reacción está entre aproximadamente -10 y aproximadamente +30°C.

25 En ciertas realizaciones, en la etapa (3) se hidroliza el compuesto de fórmula (III) en una mezcla de ácido orgánico y agua, dando un compuesto de fórmula (IV) en la cual R es H. En una realización preferida, el ácido orgánico es ácido acético y la hidrólisis se lleva a cabo a temperatura de reflujo. En ciertas realizaciones, en la etapa (3) se prepara el compuesto de fórmula (IV) que tiene R como COOR' y R' como alquilo C₁-C₆ o arilalquilo C₁ mediante alcoholisis del compuesto de fórmula (III). Preferiblemente, se lleva a cabo la alcoholisis con etanol y *tert*-butanol. Preferiblemente, se lleva a cabo la alcoholisis a temperaturas de entre aproximadamente 70 y aproximadamente 80°C.

En ciertas realizaciones, en la etapa (3) el disolvente es al menos uno de alcohol o tolueno.

30 En ciertas realizaciones, en la etapa (4) antes de llevar a cabo la halogenación, se transforma el compuesto de fórmula (IV) en la cual R es H en el correspondiente sililolétero que tiene un doble enlace terminal mediante sililación. En ciertas realizaciones, la sililación se realiza mediante una desprotonación controlada cinéticamente

utilizando LDA seguido de siliación a aproximadamente -78 a aproximadamente -40°C. Preferiblemente, se realiza la siliación de -78 a -70°C. En una realización preferida, el reactivo de siliación es TMSCl.

En ciertas realizaciones, en la etapa (4) después de la transformación en silenoléter, se lleva a cabo la halogenación utilizando un reactivo bromante. Preferiblemente, el reactivo de bromación es NBS.

5 En ciertas realizaciones, en la etapa (4) se halogena en primer lugar el compuesto de fórmula (IV) en la cual R es COOR' y se transforma entonces en el compuesto de fórmula (V) mediante hidrólisis de éster seguida de descarboxilación. Preferiblemente, se realiza la halogenación en presencia de un catalizador. En ciertas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 equivalentes de NBS, NCS o SO₂Cl₂ como reactivos de halogenación. En ciertas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 0,2 equivalentes a 0,4 equivalentes de Mg(ClO₄)₂ como catalizador.

10 En ciertas realizaciones, en la etapa (4) se lleva a cabo dicha halogenación a temperaturas de entre 0°C y aproximadamente temperatura ambiente.

15 En ciertas realizaciones, en la etapa (4) después de dicha halogenación, se lleva a cabo la hidrólisis del éster seguida de descarboxilación en una disolución acuosa de ácido orgánico. Preferiblemente, el ácido orgánico es al menos uno de ácido trifluoroacético, ácido fórmico y ácido acético. Preferiblemente, la hidrólisis y descarboxilación se llevan a cabo a temperaturas de entre aproximadamente 75 y aproximadamente 90°C.

En ciertas realizaciones, el procedimiento incluye adicionalmente reciclar una configuración RSR/SRS o RRR/SSS del compuesto de fórmula (IX) o (IX'), en el cual dicho reciclado comprende:

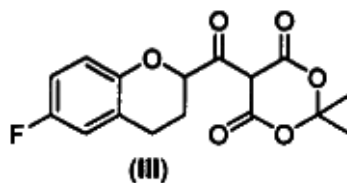
20 epimerizar la configuración RSR/SRS o RRR/SSS del compuesto de fórmula (IX) o (IX'), dando una mezcla de configuración RSS/SRR que contiene la configuración RSR/SRS de diastereómeros de fórmula (IX) o fórmula (IX') o la configuración RRS/SSR que contiene la configuración RRR/SSS de diastereómeros de fórmula (IX) o fórmula (IX'), y separar la mezcla mediante cristalización fraccionada después de la formación de sal o después de la derivatización, obteniéndose diastereómeros sustancialmente puros de fórmula (IX) o fórmula (IX') que tienen configuración RSS/SRR o RRS/SSR.

25 En ciertas realizaciones, el procedimiento incluye adicionalmente reciclar una configuración RSR/SRS o RRR/SSS del compuesto de fórmula (IX) o (IX'), en el cual dicho reciclado comprende:

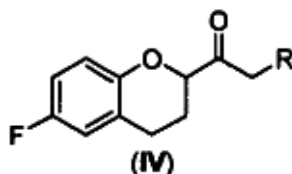
escindir la configuración RSR/SRS o RRR/SSS del compuesto de fórmula (IX) o (IX'), dando una mezcla que comprende la configuración RS/SR o RR/SS de diastereómeros de fórmula (VIII); y

separar la configuración RS/SR o RR/SS de diastereómeros de fórmula (VIII).

30 Se proporciona adicionalmente un compuesto de fórmula (III)

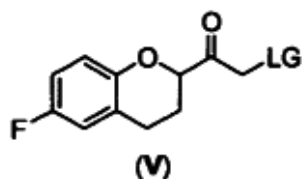


Se proporciona adicionalmente un compuesto de fórmula (IV)



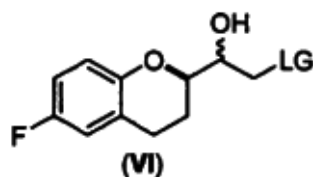
en la cual R es hidrógeno o COOR' y R' es alquilo C₁-C₆ o arilalquilo C₁.

35 Se proporciona adicionalmente un compuesto de fórmula (V)



en la cual LG es bromo o cloro.

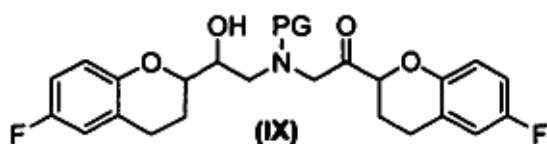
Se proporciona adicionalmente un compuesto de fórmula (VI)



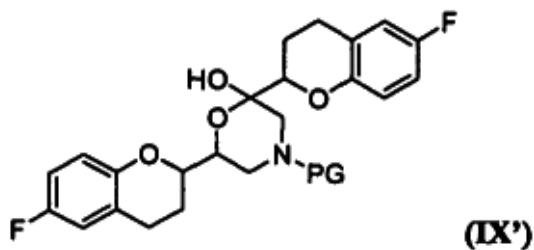
5

en la cual LG es bromo o cloro.

Se proporciona adicionalmente un compuesto de fórmula (IX)



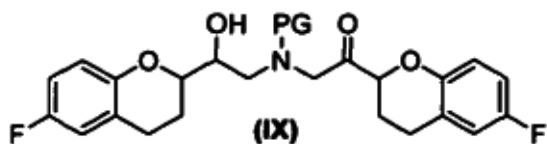
o su forma semicetal cíclica que tiene la fórmula (IX')



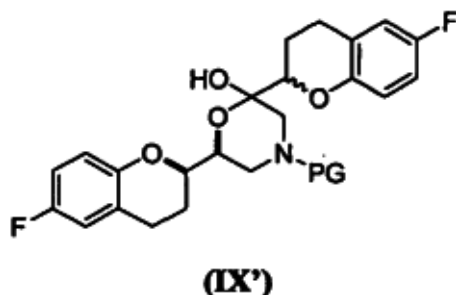
10

en la cual PG es un grupo protector seleccionado de hidrógeno, alilo y arilalquilo C₁.

Se proporciona adicionalmente un compuesto de fórmula (IX) que tiene la configuración RSS/SRR



o su correspondiente forma semicetal cíclica (IX')



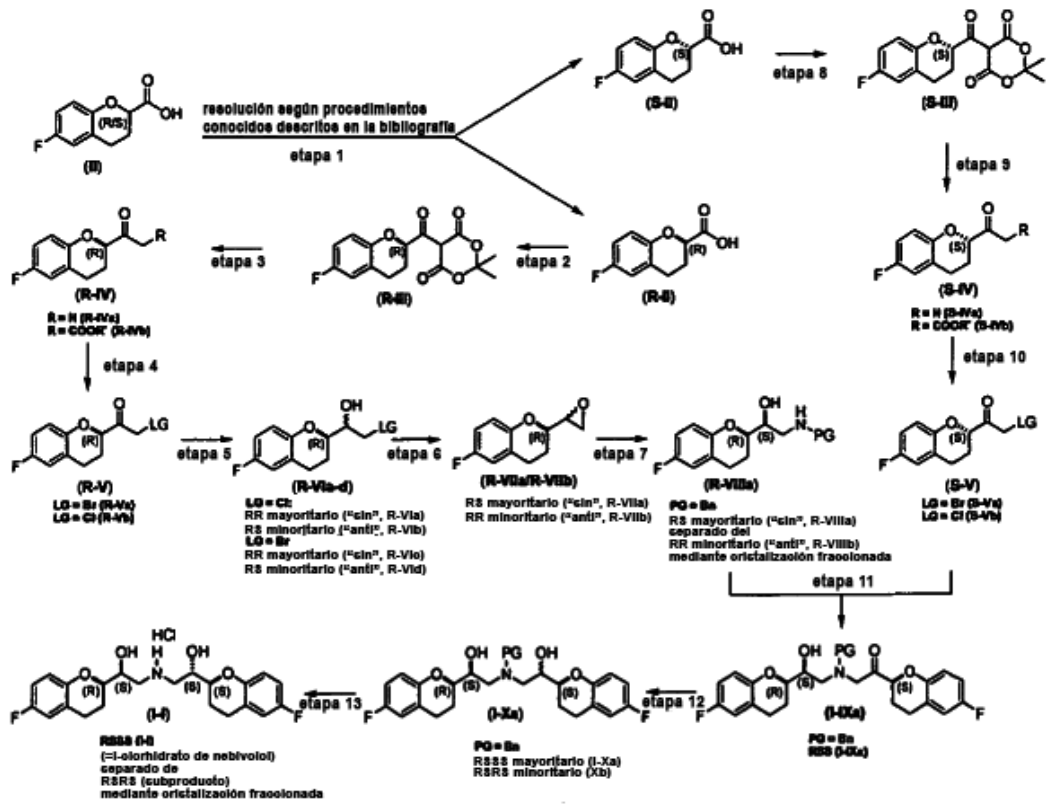
en la cual PG es un grupo bencílico.

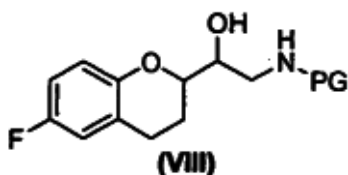
Se proporciona también un procedimiento para preparar racemato de [2S*[R*[R*[R*]]]- y [2R*[S*[S*[S*]]]- (±)-α,α'-[iminobis(metilen)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-metanol] y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, comprendiendo el procedimiento: proporcionar un compuesto de fórmula (IX); y reducir el compuesto de fórmula (IX), para obtener un compuesto de fórmula (X) que tiene como máximo un 50% de un estereoisómero el cual presenta la configuración RSRS. Este procedimiento comprende adicionalmente proporcionar un compuesto de fórmula (VIII) y un compuesto de fórmula (V).

Según la invención, puede obtenerse también Nebivolol enantioméricamente puro (1-Nebivolol o *d*-Nebivolol), por ejemplo, después de la resolución del compuesto II (véanse los Esquemas 6b y 6c). Cada uno de los enantiómeros (S-II y R-II) puede transformarse mediante los mismos procedimientos tales como se han descrito para el correspondiente compuesto racémico II (compárese con el Esquema 6a), dando los primeros intermedios clave S-V y R-V. El clorhidrato de *l*-Nebivolol (Esquema 6B) puede prepararse entonces mediante la síntesis de R-VIIIa, partiendo de R-V, seguido de acoplamiento con S-V (etapa 11), reducción selectiva (etapa 12), desprotección y formación de sal (etapa 13). El clorhidrato de *d*-Nebivolol puede prepararse de la misma manera, con la excepción de que, en contraposición con la síntesis de 1-Nebivolol, el intermedio enantiomérico S-VIIIa se preparará a partir de S-V y se acoplará entonces con R-V (Esquema 6c, etapa 11). La reducción selectiva (etapa 12) seguida de desprotección y formación de sal darán el clorhidrato de *d*-Nebivolol.

Resultará evidente para un especialista en la materia que pueden utilizarse diversos cambios y modificaciones de estas rutas para las síntesis enantioselectivas de *l*- o *d*-Nebivolol. Por lo tanto, la utilización de intermedios para la síntesis enantioselectiva de *l*- o *d*-Nebivolol, preparados según los Esquemas 6b y 6c, no está limitada a las rutas descritas. Por ejemplo, pueden utilizarse también los epóxidos R-VIIa, R-VIIb, S-VIIa y S-VIIb (preparados a partir de los intermedios clave R-V o S-V) directamente para la síntesis de cada enantiómero de Nebivolol, por ejemplo, según la ruta descrita en el Esquema 2. Que los epóxidos R-VIIa, R-VIIb, S-VIIa y S-VIIb se preparen como compuestos mayoritarios o minoritarios depende del agente reductor.

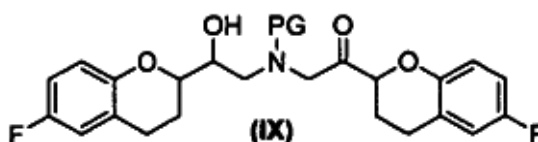
Esquema 6b



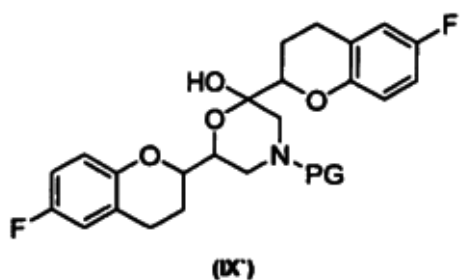


en la cual PG es hidrógeno o un grupo protector de amina, en el cual el grupo protector de amina es al menos uno de un grupo alilo o un grupo arilalquilo C₁ y en el cual el compuesto de fórmula (VIII) es un compuesto enantiomérico que presenta la configuración RS o SR;

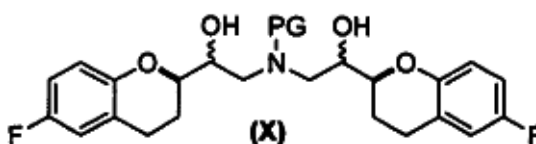
- 5 (e) realizar la N-alkilación de (i) la configuración RS del compuesto de fórmula (VII) con la configuración S del compuesto de fórmula (V) o (ii) la configuración SR del compuesto de fórmula (VIII) con la configuración R del compuesto de fórmula (V), a condición de que dicha N-alkilación se lleve a cabo en un disolvente orgánico inerte en presencia de una base y, opcionalmente en presencia de un catalizador, dando una forma enantiomérica RSS o SRR de un compuesto de fórmula (IX)
- 10



o una forma enantiomérica RSS o SRR de un compuesto de fórmula (IX') que es una forma semicetal cíclica del compuesto de fórmula (IX)



- 15 (f) reducir al menos una de las formas enantioméricas RSS o SRR del compuesto de fórmula (IX) o fórmula (IX'), dando al menos una forma enantiomérica RSSS o SRRR de un compuesto de fórmula (X)



- 20 (g) desproteger al menos una de las formas enantioméricas RSSS o SRRR del compuesto de fórmula (X), a condición de que PG no sea H y, si PG es H, omitir entonces dicha desprotección, obteniendo el compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y
- (h) retirar la configuración diastereoisomérica RSRs del compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo si está presente como un subproducto mediante recristalización o mediante suspensión, dando al menos uno de los enantiómeros ([2S*[R*[R*[R*]]]]) y ([2R*[S*[S*[S*]]]]) del compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y
- 25 (i) combinar opcionalmente el enantiómero ([2S*[R*[R*[R*]]]]) y ([2R*[S*[S*[S*]]]]) del compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, formando racemato de ([2S*[R*[R*[R*]]])- y ([2R*[S*[S*[S*]]])-(±)-α,α'-[imino-bis(metilen)]bis[6-fluorocromano-2-metanol] del compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

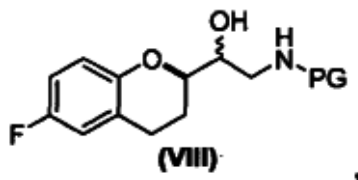
Se proporciona también un procedimiento para preparar racemato de $[2S^*[R^*[R^*[R^*]]]]-$ y $[2R^*[S^*[S^*[S^*]]]]-$ (\pm)- α,α' -[iminobis(metilen)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-metanol] y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, comprendiendo el procedimiento:

- 5 (a) proporcionar un compuesto de fórmula (VIII) en forma de diastereómero que tiene configuración RR/SS, en la cual PG es hidrógeno o un grupo protector de amina, en el cual el grupo protector de amina es al menos uno de un grupo alilo o un grupo arilalquilo C_1 ;
- (b) proporcionar un compuesto racémico de fórmula (V) en la cual LG es un miembro seleccionado del grupo consistente en cloro, bromo, yodo, alquilsulfoniloxilo y arilsulfoniloxilo;
- 10 (c) N-alquilar el compuesto de fórmula (VIII) con el compuesto de fórmula (V), en el cual dicha N-alquilación se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte en presencia de una base y, opcionalmente en presencia de un catalizador, dando un compuesto de fórmula (IX), un compuesto de fórmula (IX') que es una forma semicetal cíclica del compuesto de fórmula (IX) o una mezcla de los mismos, en el cual el compuesto de fórmula (IX) y el compuesto de fórmula (IX') son mezclas de diastereómeros que presentan configuración RRR/SSS y RRS/SSR;
- 15 (d) separar los diastereómeros del compuesto de fórmula (IX) o del compuesto de fórmula (IX') mediante cristalización fraccionada después de la formación de sal o después de la derivatización, obteniendo diastereómeros sustancialmente puros de fórmula (IX) o fórmula (IX') que tienen al menos un 50% de configuración RRR/SSS o RRS/SSR;
- 20 (e) reducir los diastereómeros sustancialmente puros de fórmula (IX) o fórmula (IX') que tienen configuración RRS/SSR, dando un compuesto de fórmula (X) en forma de una mezcla diastereomérica RSSS/SRRR la cual tiene una relación de configuración diastereomérica RSSS/SRRR a configuración diastereomérica SRSR o RRSS, en la cual dicha relación es de al menos 1;
- 25 (f) desproteger el compuesto de fórmula (X), a condición de que PG no sea H, obteniendo un compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y
- (g) retirar la configuración diastereomérica RSRS del compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo si está presente mediante recristalización o mediante suspensión, dando racemato de $[2S[2R^*[R[R^*]]]]-$ y $[2R[2S^*[S[S^*]]]]-$ (\pm)- α,α' -[iminobis(metilen)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-metanol] o sales farmacéuticamente
- 30 aceptables del mismo.

En ciertas realizaciones, el procedimiento comprende adicionalmente escindir la configuración RRR/SSS del compuesto de fórmula (IX) o del compuesto de fórmula (IX'), dando el compuesto de fórmula (VIII) en forma de un diastereómero que tiene la configuración RR/SS.

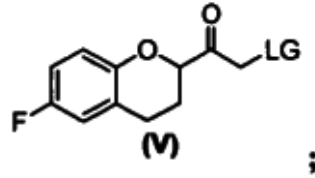
- 35 En una variante, el procedimiento comprende adicionalmente epimerizar la configuración RRR/SSS del compuesto de fórmula (IX) o del compuesto de fórmula (IX'), dando tales mezclas de diastereómeros que tienen la configuración RRR/SSS y RRS/SSR del compuesto de fórmula (IX) o el compuesto de fórmula (IX'). En aún otra variante de la variante anterior, el procedimiento comprende adicionalmente escindir la configuración RRR/SSS del compuesto de fórmula (IX) o del compuesto de fórmula (IX'), dando el compuesto de fórmula (VIII) en forma de un diastereómero que tiene la configuración RR/SS.

- 40 Se proporciona también un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (VIII)



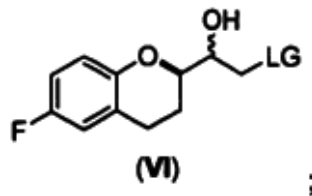
incluyendo el procedimiento:

- (i) proporcionar un compuesto racémico de fórmula (V)

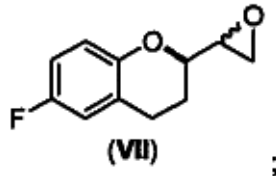


5

- (ii) reducir el compuesto racémico de fórmula (V) en un disolvente y opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis, en la cual LG es bromo o cloro, dando una mezcla diastereomérica de un compuesto de fórmula (VI)



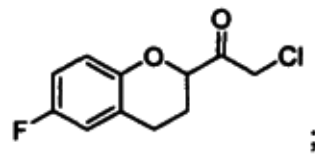
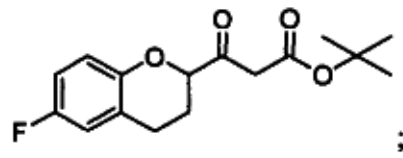
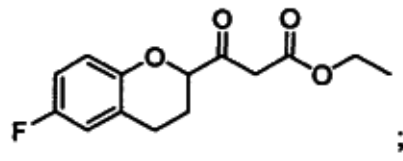
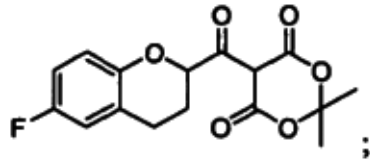
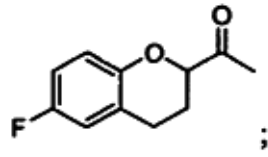
- (iii) crear una mezcla de diastereómeros de un compuesto de fórmula (VII)

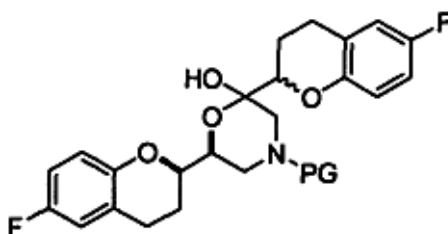
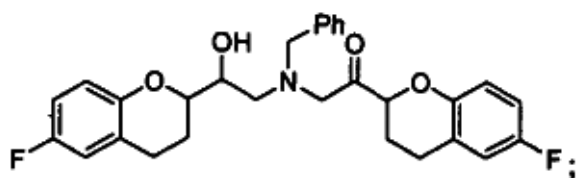
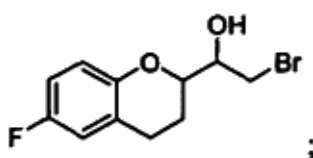
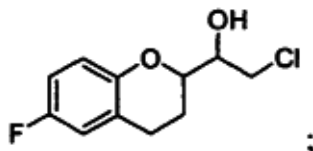
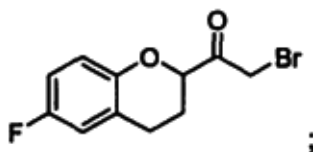


10

- (iv) hacer reaccionar los diastereómeros del compuesto de fórmula (VII) con NH_2PG , dando el compuesto de fórmula (VIII) en forma de una mezcla de diastereómeros; y
- (v) separar opcionalmente los diastereómeros del compuesto de fórmula (VIII) de la mezcla de diastereómeros mediante cristalización fraccionada.

Los compuestos novedosos descubiertos por los inventores incluyen los siguientes





BREVE DESCRIPCIÓN DE VARIAS VISTAS DE LOS DIBUJOS

- 5 La invención se describirá junto con los siguientes dibujos, en los cuales los números de referencia iguales designan elementos iguales y en los cuales:
- La Figura 1 exhibe la fórmula estructural del *d*-Nebivolol y la Figura 1B exhibe la fórmula estructural del Nebivolol racémico.
- 10 La Figura 2 es una representación esquemática con numeración atómica de la molécula del compuesto VIIIa (elipsoides de 50% de probabilidad; parámetros de desplazamiento arbitrarios dados a los átomos de H por claridad).
- La Figura 3 es una gráfica de RMN-¹³C del compuesto IXa en forma semicetal cíclica.
- La Figura 4 es una gráfica de RMN-¹³C del compuesto IXb en forma semicetal cíclica.
- 15 La Figura 5 es una representación esquemática con numeración atómica de la molécula del compuesto IXb en forma semicetal cíclica.
- La Figura 6 es un esquema que demuestra un procedimiento de preparación de Nebivolol racémico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- La Figura 7 es un esquema que demuestra el procedimiento de epimerización-cristalización simultánea de la invención.
- La Figura 8 es un esquema que demuestra el ejemplo preferido del procedimiento de epimerización-cristalización simultánea de la invención, en el cual el grupo protector es un grupo bencilo.
- 5 La Figura 9 es un esquema que demuestra un procedimiento de preparación de Nebivolol racémico y sus sales farmacéuticamente aceptables, en el cual la etapa 7b exhibe la etapa de epimerización-cristalización simultánea de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

10 La presente invención proporciona nuevos compuestos y procedimientos para la síntesis de Nebivolol racémico y sus sales farmacéuticamente aceptables, así como un Nebivolol enantioméricamente puro y sus sales farmacéuticamente aceptables. Esta invención venía promovida por el deseo de crear un procedimiento más eficaz para que tuviera menos etapas de reacción para evitar las etapas de separación de enantiómeros antes de preparar una mezcla racémica. Se describe un ejemplo de separación de enantiómeros en la patente WO 2004/041805 (Esquema 3b). Puesto que todos los enantiómeros se separaron durante las etapas tempranas del procedimiento, 15 fueron necesarias hasta 30 etapas en cuatro vías convergentes para producir Nebivolol racémico. Por tanto, el procedimiento de preparación de Nebivolol racémico basado en dicha estrategia es complicado e ineficaz. Esta invención ofrece una solución al posibilitar la preparación selectiva de los intermedios tal como se exhibe en el Esquema 6a, en el cual cada uno de los intermedios se obtiene en forma de mezcla racémica sin resolución previa de los enantiómeros que se forman durante el procedimiento.

20 Adicionalmente, esta invención ofrece la posibilidad de preparar Nebivolol enantioméricamente puro, por ejemplo después de la resolución de los compuestos racémicos seleccionados, por ejemplo el compuesto II (Esquemas 6b y 6c).

25 Esta invención proporciona también un procedimiento de preparación de Nebivolol racémico en el cual se reduce al mínimo la formación de diastereómeros indeseados (por ejemplo, SRSS/RSRR) en las etapas finales, facilitando la purificación y aumentando la eficacia. Sorprendentemente, los inventores han descubierto que la preparación efectiva de Nebivolol puede utilizar ventajosamente las diferencias de solubilidad de otros compuestos de Nebivolol diastereoméricos en forma de sus sales HCl. Específicamente, los inventores observaron que la forma meso de Nebivolol racémico (como la sal HCl) presentando la configuración RSRS tiene una solubilidad aumentada en comparación con la solubilidad del clorhidrato de Nebivolol, mientras que la segunda forma meso que presenta la configuración RRSS tiene una solubilidad comparable con la del clorhidrato de Nebivolol. Solubilidad de las sales de HCl en MeOH: Nebivolol igual a 1,5%, la forma RRSS-meso igual a 1,0% y la forma RSRS-meso superior a 15%. En una realización preferida de esta invención, se proporciona una preparación selectiva de Nebivolol racémico que puede contener sólo un diastereómero seleccionado (por ejemplo, la forma RSRS-meso) como una posible impureza, la cual puede retirarse fácilmente mediante una sencilla recristalización debido a la mayor solubilidad. Por 35 lo tanto, se evita una purificación difícil y de bajo rendimiento del producto final mediante esta estrategia sintética, debido a que se evita la formación de los diastereómeros de Nebivolol poco solubles (SRRS/RSSR, RRSS, SRSS/RSRR y RRRR/SSSS).

40 Otro aspecto de la presente invención es proporcionar una síntesis diastereoselectiva del intermedio **VIIIa** que contiene la configuración sin preferida. Este compuesto es un intermedio útil en la estrategia sintética anteriormente descrita para la preparación selectiva de Nebivolol racémico, puesto que puede crear como contaminante sólo el diastereómero que tiene la configuración RSRS, el cual puede retirarse fácilmente en las etapas finales (Esquema 6a, etapas 8 y 9).

Es aún otro aspecto de la presente invención proporcionar un procedimiento eficaz para la reducción selectiva del compuesto **IXa**, en el cual se reduce al mínimo la formación del isómero RSRS indeseado.

45 Los inventores han descubierto que la eficacia del procedimiento aumenta adicionalmente al proporcionar procedimientos de reciclado para la reutilización de los diastereómeros indeseados, los cuales pueden producirse durante las síntesis de los intermedios.

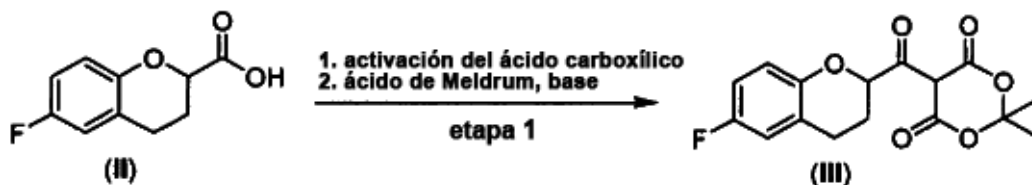
Se describirá ahora con detalle el procedimiento de preparación de Nebivolol racémico (tal como se muestra en el Esquema 6a).

50 El material de partida para el presente procedimiento es el compuesto **II**, un ácido racémico que puede prepararse mediante diferentes rutas según los procedimientos dados a conocer en la patente de EE.UU. nº 5.171.865 (véase también la equivalente EP 0331078) y la patente de EE.UU. nº 4.985.574 (véase también la equivalente EP 0264586).

55 La etapa 1 implica la preparación de (\pm)-5-[6-fluorocroman-2-carbonil]-2,2-dimetil[1,3]dioxano-4,6-diona (compuesto **III**) a partir del compuesto **II** tal como se muestra en el Esquema 7.

Inicialmente, se transforma el ácido racémico **II** en un derivado de ácido activado, el cual se hace reaccionar entonces con ácido de Meldrum en un disolvente orgánico y en presencia de una base, dando el correspondiente meldrumato acilado **III** en forma de un compuesto novedoso y un intermedio útil en la síntesis de Nebivolol. La acilación del ácido de Meldrum puede llevarse a cabo de manera similar a un procedimiento convencional, por ejemplo, tal como se da a conocer en J. Org. Chem. 43(10), 1978, 2087.

Esquema 7



El grupo carboxílico puede activarse de manera convencional, por ejemplo en forma de un haluro de ácido carboxílico, utilizando $\text{P}(\text{Hal})_5$, $\text{P}(\text{Hal})_3$, $\text{SO}(\text{Hal})_2$, $(\text{COHal})_2$, en forma de un anhídrido de ácido carboxílico, en forma de un éster activado, etc. Se prefiere la activación en forma de haluro de ácido, y el cloruro es el haluro de ácido más preferido, el cual se prepara con 1 a 5 equivalentes de SOCl_2 , preferiblemente con 1-3 equivalentes, en presencia de cantidades catalíticas de DMF. Esta reacción puede llevarse a cabo sin la utilización de ningún disolvente o en un disolvente tal como, por ejemplo, benceno, benceno sustituido con alquilo o halógeno, hidrocarburos halogenados, etc. Los bencenos sustituidos con alquilo o halógeno son disolventes preferidos y el tolueno es el disolvente más preferido.

La temperatura de reacción puede estar en un intervalo de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente. En una realización preferida, la temperatura de reacción está en el intervalo de 60 a 90°C en tolueno como disolvente. El cloruro de acilo puede obtenerse con rendimiento casi cuantitativo mediante la evaporación del disolvente junto con el exceso de reactivo de cloración.

La acilación del ácido de Meldrum puede realizarse en el mismo disolvente que se utilizó para la activación del ácido carboxílico. Los hidrocarburos halogenados son los disolventes preferidos, y el cloruro de metileno es el más preferido. Normalmente, se utiliza el ácido de Meldrum en proporciones molares de 1 a 3 mol por mol del compuesto **II**, preferiblemente a 1 a 1,5 mol por mol del compuesto **II**. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica, preferiblemente en presencia de una base orgánica tal como, por ejemplo, amina terciaria y lo más preferiblemente en presencia de piridina. En ciertas realizaciones, se utilizan de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1,5 a 3 equivalentes, de piridina como base. La temperatura de reacción puede estar en el intervalo entre aproximadamente -10 (pero no por debajo del punto de fusión del disolvente puro, por ejemplo benceno) y aproximadamente +30°C, preferiblemente entre 0°C y temperatura ambiente. La reacción llevada a cabo en este intervalo de temperatura (0°C-TA) se completará normalmente al cabo de 2 horas.

Al final de la reacción, se hidroliza la mezcla y se extrae con agua o una disolución acuosa diluida de un ácido inorgánico, preferiblemente una disolución acuosa de clorhidrato al 5 a 10%.

Después de la separación de las fases, se evapora el disolvente orgánico y el residuo puede utilizarse directamente para la siguiente etapa o purificarse mediante recristalización o mediante suspensión en un disolvente orgánico. Preferiblemente, se purifica el residuo mediante suspensión en un éter, y lo más preferiblemente en metil-*tert*-butiléter (MTBE) o en diisopropiléter.

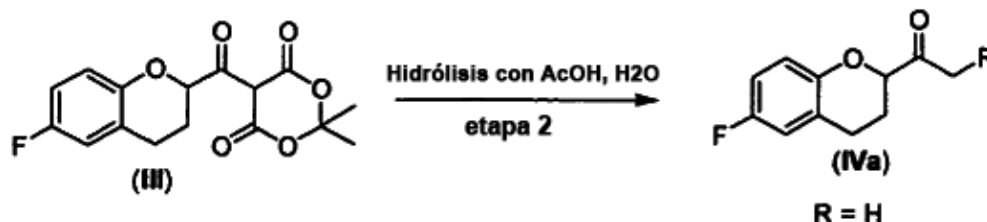
Si se desea la preparación de Nebivolol enantioméricamente puro, puede lograrse mediante la resolución del compuesto **II** utilizando, por ejemplo, (+)-deshidroabietilamina tal como se describe en la patente de EE.UU. nº 6.545.040.

La etapa 2 implica la preparación del compuesto **IV**, Esquema 6a, en el cual R es H, proporcionando (±)-1-(6-fluorocroman-2-il)etanona (compuesto **IVa**, Esquema 8, ruta A), o COOR' , en la cual R' es alquilo o alquilo sustituido, proporcionando éster alquílico del ácido (±)-3-(6-fluorocroman-2-il)-3-oxopropiónico (compuesto **IVb**, Esquema 9, ruta B).

Los ácidos de Meldrum acilados son intermedios adecuados para la preparación de la correspondiente metilcetona después de hidrólisis y descarboxilación, o para la preparación de los correspondientes β-cetoácidos después de alcoholisis y descarboxilación. Las reacciones pueden llevarse a cabo de manera similar a un procedimiento convencional, por ejemplo, tal como se da a conocer en J. Org. Chem. 43(10), 1978, 2087 y Synth. Commun., 10, 1980, 221.

Ruta A:

Esquema 8



5 La hidrólisis y descarboxilación del compuesto III para proporcionar el compuesto IVa (Esquema 8) como un compuesto novedoso e intermedio útil para la síntesis de Nebivolol pueden llevarse a cabo en una disolución acuosa ácida a temperatura de reflujo. Puede utilizarse un ácido mineral o un ácido orgánico, prefiriéndose ácido acético. Puede utilizarse agua en exceso, se prefieren volúmenes iguales de agua y ácido acético. El compuesto puede utilizarse directamente como producto bruto o puede purificarse adicionalmente mediante cromatografía en columna.

10 Ruta B:

Esquema 9



15 La reacción del compuesto III con alcoholes da el correspondiente β -cetoéster IVb como compuesto novedoso e intermedio útil para la síntesis de Nebivolol, en la cual R' es alquilo o alquilo sustituido. Esta alcoholisis puede llevarse a cabo con alcoholes primarios, secundarios o terciarios, preferiblemente con alcoholes primarios y terciarios, y lo más preferiblemente con etanol o *tert*-butanol. Como disolvente, puede utilizarse el alcohol mismo o un disolvente aromático inerte. El etanol es el disolvente preferido para la síntesis del correspondiente éster etílico y el tolueno es el disolvente preferido para la síntesis del éster *tert*-butílico. La temperatura de reacción puede estar en el intervalo de la temperatura de reflujo para alcoholes de bajo punto de ebullición hasta la temperatura de reflujo para tolueno o la temperatura de reflujo para el correspondiente azeótropo de tolueno/alcohol. Las temperaturas preferidas para la preparación de β -cetoéster etílico, así como para β -cetoéster *tert*-butílico, están en el intervalo de aproximadamente 70 a aproximadamente 80°C. Después de completada la reacción, puede procesarse la mezcla de reacción de la manera habitual, por ejemplo, mediante un procedimiento extractivo, y puede utilizarse directamente el producto bruto para la siguiente etapa o purificarse mediante cromatografía en columna.

25 La etapa 3 implica la preparación del compuesto V a partir del compuesto IV, por ejemplo, (\pm)-2-bromo-1-(6-fluorocroman-2-il)etanona (compuesto Va) y (\pm)-2-cloro-1-(6-fluorocroman-2-il)etanona (compuesto Vb) (Esquemas 10 y 11 a-c).

30 El compuesto IV preparado según la etapa 2 puede utilizarse para la síntesis del compuesto V que tiene un grupo saliente (LG) adecuado. Los ejemplos no limitantes de grupos salientes adecuados incluyen derivados de ácidos alquil- y arilsulfónicos sustituidos y no sustituidos y átomos de halógeno. En una realización preferida, los grupos salientes son átomos de halógeno y los grupos salientes más preferidos son bromo (compuesto Va) y cloro (compuesto Vb).

Los compuestos Va y Vb pueden prepararse mediante la ruta A del Esquema 10 o la ruta B de los Esquemas 11 a-c tal como se describe a continuación.

35 Ruta A:

La síntesis de la bromocetona (compuesto Va) mediante bromación directa de la metilcetona (compuesto IVa) utilizando bromo o NBS conduce en la mayoría de casos a una bromación competitiva del anillo aromático. Sin embargo, después de la conversión previa de la metilcetona IVa en el correspondiente silienoléter que tiene un doble enlace terminal, es posible la preparación selectiva del compuesto Va (véase el Esquema 10).

40

Esquema 10

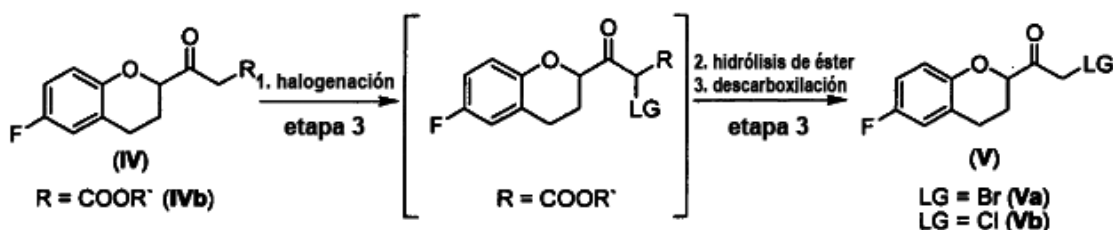


En un procedimiento general, puede obtenerse el sililenoléter mediante desprotonación controlada cinéticamente utilizando una base fuerte seguida de sililación. Los ejemplos de disolvente incluyen éteres o mezclas de éteres con tales disolventes, en los cuales están comúnmente disponibles disoluciones de bases fuertes. La preparación preferida de sililenoléter utiliza diisopropilamida de litio (LDA) como base, cloruro de trimetilsililo (TMSCl) como reactivo de sililación y tetrahidrofurano (THF) como éter. La reacción empieza a -78°C con la adición del compuesto **IVa** a una mezcla de 1 a 1,5 equivalentes de LDA y 1 a 2 equivalentes de TMSCl. Se prefieren 1,2 equivalentes de LDA y 1,6 equivalentes de TMSCl. Después de dejar calentar la reacción a temperatura ambiente, se procesa en primer lugar la mezcla mediante un procedimiento extractivo y entonces se concentra. La bromación puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado con N-bromosuccinimida (NBS), 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína o perbromuro de bromhidrato de piridina de 0°C a temperatura ambiente. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, preferiblemente cloruro de metileno. Después completada la reacción, se procesa la mezcla mediante un procedimiento extractivo y el producto puede purificarse mediante cromatografía en columna o mediante recristalización. Puesto que se observó la creación de subproductos mediante bromación no selectiva, dando como resultado una purificación difícil, se desarrolló una preparación más selectiva y eficaz del compuesto **V** (véase la ruta B, Esquema 11a).

Ruta B:

La ruta B es una preparación alternativa de los compuestos halogenados **Va** y **Vb**, la cual da una mejor selectividad que la de la ruta A (véase el Esquema 11a).

Esquema 11a

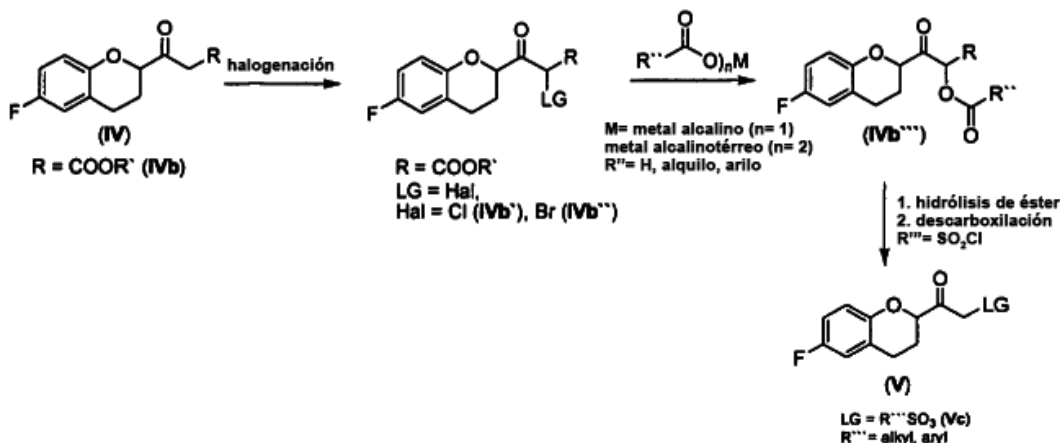


Ventajosamente, en la ruta B, la reacción puede llevarse a cabo a temperaturas mayores más convenientes mediante la halogenación sucesiva del β -cetoéster **IVb**, seguido de hidrólisis y descarboxilación. La halogenación puede realizarse con un reactivo de halogenación adecuado con o sin catalizador. Los reactivos de halogenación típicos para la preparación de los correspondientes bromuros o cloruros incluyen, por ejemplo, NBS, NCS y SO_2Cl_2 . Un ejemplo no limitante de catalizador incluye $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$. Los disolventes adecuados para esta reacción incluyen acetonitrilo, ésteres o hidrocarburos halogenados; se prefieren acetonitrilo, acetato de etilo y cloruro de metileno. En ciertas realizaciones, pueden utilizarse de 1,0 a 1,5 equivalentes del reactivo de halogenación y 0,3 equivalentes del catalizador. La reacción procede a entre 0°C y temperatura ambiente hasta la conversión completa al cabo de 3-4 horas. Deben evitarse temperaturas superiores para la halogenación debido a las posibles reacciones secundarias, y temperaturas menores pueden prolongar el tiempo de reacción. Las posteriores hidrólisis y descarboxilación de éster para crear el compuesto **V** pueden realizarse en disolución acuosa o no acuosa ácida a mayores temperaturas. Pueden utilizarse ácidos minerales o ácidos orgánicos.

El compuesto **IVb** en forma del éster etílico o *tert*-butílico puede utilizarse como material de partida, prefiriéndose el éster *tert*-butílico. En el caso de utilizar el éster etílico, pueden llevarse a cabo preferiblemente la hidrólisis y descarboxilación del correspondiente β -cetoéster etílico con una disolución acuosa de ácido trifluoroacético. Cuando se utiliza la forma de éster *tert*-butílico, se lleva a cabo preferiblemente la hidrólisis y descarboxilación del correspondiente β -cetoéster *tert*-butílico en una mezcla de ácido fórmico y ácido acético, y preferiblemente en presencia de agua. La temperatura de reacción para la hidrólisis y descarboxilación de éster está en el intervalo de aproximadamente 60 a aproximadamente 100°C , preferiblemente de 75 - 90°C . La purificación del compuesto **V** puede realizarse tal como se menciona anteriormente para el compuesto **Va**. Puesto que el compuesto **Vb** muestra una mayor estabilidad al almacenamiento que el compuesto **Va**, se prefiere el compuesto **Vb**.

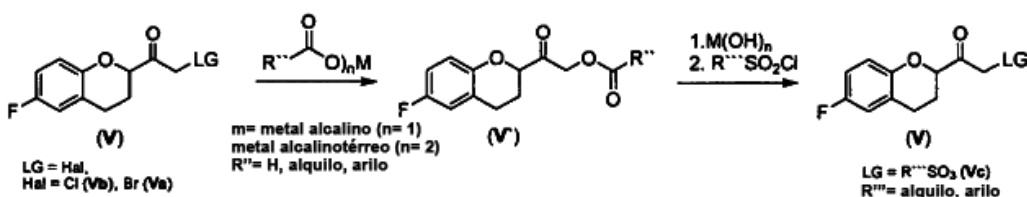
5 El compuesto **V** que tiene derivados de ácido alquil- y arilsulfónico sustituidos o no sustituidos como grupos salientes puede prepararse, por ejemplo, mediante transformación del compuesto **IVb'** o **IVb''** (LG = halógeno) con sales de ácidos carboxílicos hasta el compuesto **IVb'''** seguido en primer lugar por hidrólisis de éster y entonces descarboxilación y sulfonilación utilizando los correspondientes cloruros de ácido alquil- o arilsulfónico (véase el Esquema 11b). Como alternativa, el compuesto **Vc** puede prepararse mediante una transformación similar partiendo directamente de las halocetonas **Va** o **Vb** (véase el Esquema 11c).

Esquema 11b:



10

Esquema 11c:

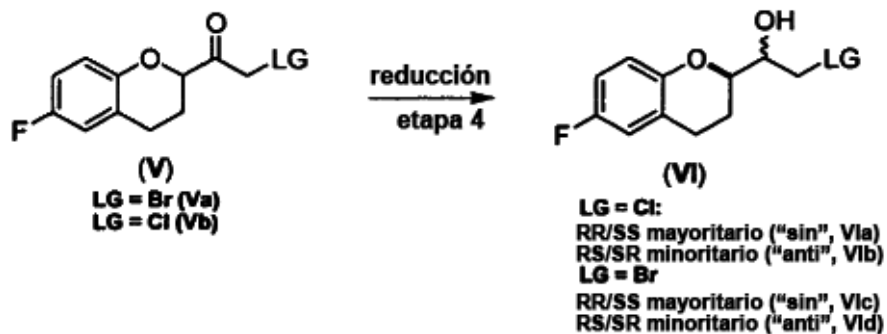


15 La etapa 4 implica la preparación del compuesto **VI** tal como se muestra en el Esquema 12 siguiente. Los ejemplos no limitantes de compuesto **VI** incluyen (\pm)-2-cloro-1-[6-fluoro-(2R*)-croman-2-il]-(1R*)-etan-1-ol (intermedio **VIa**), (\pm)-2-cloro-1-[6-fluoro-(2R*)-croman-2-il]-(1S*)-etan-1-ol (intermedio **VIb**), (\pm)-2-bromo-1-[6-fluoro-(2R*)-croman-2-il]-(1R*)-etan-1-ol (intermedio **VIc**) y (\pm)-2-bromo-1-[6-fluoro-(2R*)-croman-2-il]-(1S*)-etan-1-ol (intermedio **VI'd**).

20 Pueden utilizarse una variedad de agentes reductores para la preparación de alcoholes halometílicos (compuesto **VI**) a partir de halometilcetonas racémicas (compuesto **V**) (véase el Esquema 12). En general, pueden crearse dos diastereómeros racémicos que tienen la configuración sin (RR/SS) o anti (RS/SR). Con respecto a la estrategia sintética del Nebivolol tal como se exhibe en el Esquema 6(a), se prefieren los procedimientos de reducción que dan el alcohol halometílico de configuración sin (RR/SS) en exceso. Sorprendentemente, hay sólo unas pocas investigaciones sobre la reducción selectiva de halometilcetonas que tienen un centro quiral sustituido con alcoxilo en la posición α (por ejemplo, Tetrahedron Letters 40 (1999), 2863-2864). Antes de esta invención, no se apreciaba utilizar la influencia de un centro quiral sustituido con alcoxilo en la posición α de halometilcetonas sobre la creación de un nuevo centro quiral, y la diastereoselectividad para tales reacciones no está bien establecida.

25

Esquema 12



En general, no hay limitaciones al uso de los agentes de reducción, por ejemplo reactivos de reducción de borohidruro o hidruro de aluminio, así como los reactivos que son útiles para las reducciones de Meerwein-Ponndorf-Verley. Los ejemplos no limitantes de agentes de reducción incluyen LiBH_4 , NaBH_4 , $\text{KBH}_4\text{N}(\text{nBu})_4\text{BH}_4$, $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, $\text{NaH}(\text{Oac})_3$, Superhydride®, Red-Al, Selectride de Li, BH_3xSMe_2 o similares. En el caso de hidrogenación catalítica, los catalizadores adecuados son catalizadores que no dan reacciones secundarias con compuestos halogenados (por ejemplo, el catalizador tal como se da a conocer y se cita en la patente WO 03/064357). La reducción puede llevarse a cabo en ausencia o en presencia de un ácido de Lewis tal como, por ejemplo, MgCl_2 , CaCl_2 , BaCl_2 , ZnCl_2 , $\text{Al}(\text{O-alkilo})_3$, $\text{Ti}(\text{O-alkilo})_4$, BF_3xOEt_2 y similares. Los disolventes adecuados incluyen éteres, alcoholes, hidrocarburos halogenados o disolventes aromáticos halogenados o alquilados y similares, con la excepción de que los disolventes halogenados son inadecuados para reducciones catalíticas. Las halometilcetonas preferidas del compuesto **V** portan cloro o bromo como el sustituyente "LG". La reducción se lleva a cabo convenientemente a temperaturas de entre aproximadamente -78°C y aproximadamente temperatura ambiente, preferiblemente entre -20°C y temperatura ambiente. La Tabla 2 muestra los resultados representativos para la reducción de clorometilcetona **Vb** (LG = Cl).

Tabla 2:

Reactivo (eq.)	Catalizador (eq.)	Disolvente	Temperatura ($^\circ\text{C}$)	Tiempo (h)	Relación RR/SS//RS/SR
LiBH_4 (1)	Ninguno	THF	-20 a -15	1	58,3//41,7
LiBH_4 (1)	Ninguno	MeOH	-20 a -15	1	60,2//39,8
LiBH_4 (1)	Ninguno	iPrOH	-20 a -15	1	51,0//49,0
LiBH_4 (1)	Ninguno	CH_2Cl_2	-20 a -15	3	42,8//57,2
LiBH_4 (1)	Ninguno	Tolueno	-20 a TA	Una noche	41,5//58,5
LiBH_4 (1)	Ninguno	DME	-20 a -15	1	53,8//46,2
LiBH_4 (1)	ZnCl_2 (2)	THF	-20 a -15	1	56,9//43,1
LiBH_4 (1)	ZnCl_2 (2)	MeOH	-20 a -15	1	63,7//36,3
LiBH_4 (1)	ZnCl_2 (2)	iPrOH	-20 a -15	1	60,3//39,7
LiBH_4 (1)	ZnCl_2 (2)	CH_2Cl_2	-20 a TA	Una noche	59,3//40,7
LiBR_4 (1)	ZnCl_2 (2)	Tolueno	-20 a TA	Una noche	53,0//47,0
LiBH_4 (1)	ZnCl_2 (2)	DME	-20 a -15	2	46,7//53,3
LiBH_4 (1)	$\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (2)	THF	-20 a -15	1	48,8// 51,2
LiBH_4 (1)	$\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (2)	MeOH	-20 a -15	1	59,3//40,7
LiBH_4 (1)	$\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (2)	iPrOH	-20 a -15	1	47,3//52,7
LiBH_4 (1)	$\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (2)	CH_2Cl_2	-20 a -15	1	35,6//64,4
LiBH_4 (1)	$\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (2)	Tolueno	-20 a -15	1	38,1//61,9

ES 2 391 830 T3

Reactivo (eq.)	Catalizador (eq.)	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Relación RR/SS//RS/SR
LiBH ₄ (1)	Ti(OiPr) ₄ (2)	DME	-20 a -15	1	43,4//56,6
LiBH ₄ (1)	MgCl ₂ (2)	THF	-20 a -15	3	57,8//42,2
LiBH ₄ (1)	MgCl ₂ (2)	MeOH	-20 a -15	1,5	59,5//40,5
LiBH ₄ (1)	MgCl ₂ (2)	iPrOH	-20 a -15	1,5	41,1//58,9
LiBH ₄ (1)	MgCl ₂ (2)	CH ₂ Cl ₂	-20 a -15	2,5	44,3//55,7
LiBH ₄ (1)	MgCl ₂ (2)	Tolueno	-20 a -15	2,5	42,9//57,1
LiBH ₄ (1)	MgCl ₂ (2)	DME	-20 a -15	1	52,4//47,6
LiBH ₄ (1)	Al(OiPr) ₃ (2)	THF	-20 a -15	1	54,7//45,3
LiBH ₄ (1)	Al(OiPr) ₃ (2)	MeOH	-20 a -15	1	59,7//40,3
Reactivo (eq.)	Catalizador (eq.)	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Relación RR/SS//RS/SR
LiBH ₄ (1)	Al(OiPr) ₃ (2)	iPrOH	-20 a -15	1	50,5//49,5
LiBH ₄ (1)	Al(OiPr) ₃ (2)	CH ₂ Cl ₂	-20 a -15	1	41,9//58,1
LiBH ₄ (1)	Al(OiPr) ₃ (2)	Tolueno	-20 a -15	1	39,6//60,4
LiBH ₄ (1)	Al(OiPr) ₃ (2)	DME	-20 a -15	1	51,1//48,9
LiBH ₄ (1)	BF ₃ xOEt ₂ (2)	THF	-20 a TA	Una noche	61,5//38,5*
LiBH ₄ (1)	BF ₃ xOEt ₂ (2)	MeOH	-20 a TA	Una noche	56,3//43,7*
LiBH ₄ (1)	BF ₃ xOEt ₂ (2)	iPrOH	-20 a TA	Una noche	55,4//44,6*
LiBH ₄ (1)	BF ₃ xOEt ₂ (2)	CH ₂ Cl ₂	-20 a -15	3	44,9//55,1
LiBH ₄ (1)	BF ₃ xOEt ₂ (2)	Tolueno	-20 a TA	Una noche	45,6//54,6*
LiBH ₄ (1)	BF ₃ xOEt ₂ (2)	DME	-20 a -15	1	46,0//54,0
NaBH ₄ (1)	Ninguno	THF	-20 a -15	1	51,8//48,2
NaBH ₄ (1)	Ninguno	MeOH	-20 a -15	1	60,2//39,8
NaBH ₄ (1)	Ninguno	iPrOH	-20 a TA	22,25	59,1//40,9
NaBH ₄ (1)	Ninguno	CH ₂ Cl ₂	-20 a TA	21	50,9//49,1*
NaBH ₄ (1)	Ninguno	Tolueno	-20 a TA	21	51,7//48,3*
NaBH ₄ (1)	Ninguno	DME	-20 a -15	1	54,7//45,3
NaBH ₄ (1)	Ninguno	EtOH	-78 a TA	3	56,8//43,2
NaBH ₄ (0,5)	Ninguno	iPrOH	TA	0,5	50,4//49,6
NaBH ₄ (1)	ZnCl ₂ (2)	THF	-20 a -15	1	58,3//41,7
NaBH ₄ (1)	ZnCl ₂ (2)	MeOH	-20 a -15	1	63,4//36,6
NaBH ₄ (1)	ZnCl ₂ (2)	iPrOH	-20 a TA	18	59,7//40,3
NaBH ₄ (1)	ZnCl ₂ (2)	CH ₂ Cl ₂	-20 a TA	21	63,8//36,2*
NaBH ₄ (1)	ZnCl ₂ (2)	Tolueno	-20 a TA	21	61,5//38,5*

ES 2 391 830 T3

Reactivo (eq.)	Catalizador (eq.)	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Relación RR/SS//RS/SR
NaBH ₄ (1)	ZnCl ₂ (2)	DME	-20 a -15	2	49,3//50,7
NaBH ₄ (1)	Ti(OiPr) ₄ (2)	THF	-20 a -15	1	42,8//57,2
NaBH ₄ (1)	Ti(OiPr) ₄ (2)	MeOH	-20 a -15	1	58,8//41,2
NaBH ₄ (1)	Ti(OiPr) ₄ (2)	iPrOH	-20 a -15	3	46,4//63,6
NaBH ₄ (1)	Ti(OiPr) ₄ (2)	CH ₂ Cl ₂	-20 a TA	18	38,4//61,6
NaBH ₄ (1)	Ti(OiPr) ₄ (2)	Tolueno	-20 a TA	18	41,4//58,6
NaBH ₄ (1)	Ti(OiPr) ₄ (2)	DME	-20 a -15	1	44,9//55,7
NaBH ₄ (1)	MgCl ₂ (2)	THF	-20 a TA	18	44,4//55,6*
NaBH ₄ (1)	MgCl ₂ (2)	MeOH	-20 a -15	2	58,1//41,99
NaBH ₄ (1)	MgCl ₂ (2)	iPrOH	-20 a -15	2	53,4//46,6
NaBH ₄ (1)	MgCl ₂ (2)	CH ₂ Cl ₂	-20 a TA	18	58,2//41,8*
NaBH ₄ (1)	MgCl ₂ (2)	Tolueno	-20 a TA	18	47,9//52,1
NaBH ₄ (1)	MgCl ₂ (2)	DME	-20 a -15	1	47,8//52,2
NaBH ₄ (1)	Al(OiPr) ₃ (2)	THF	-20 a TA		46,5//53,5
NaBH ₄ (1)	Al(OiPr) ₃ (2)	MeOH	-20 a -15	1	59,6//40,4
NaBH ₄ (1)	Al(OiPr) ₃ (2)	iPrOH	-20 a -15	3	48,6//51,4
NaBH ₄ (1)	Al(OiPr) ₃ (2)	CH ₂ Cl ₂	-20 a -15	3	55,0//45,0*
NaBH ₄ (1)	Al(OiPr) ₃ (2)	Tolueno	-20 a -15	3	52,0//48,0*
NaBH ₄ (1)	Al(OiPr) ₃ (2)	DME	-20 a -15	1	50,4//49,6
NaBH ₄ (1)	BF ₃ xOEt ₂ (2)	THF	-20 a TA	20	52,3//47,7*
NaBH ₄ (1)	BF ₃ xOEt ₂ (2)	MeOH	-20 a TA	20	57,0//43,0*
NaBH ₄ (1)	BF ₃ xOEt ₂ (2)	iPrOH	-20 a TA	20	53,4//46,6*
NaBH ₄ (1)	BF ₃ xOEt ₂ (2)	CH ₂ Cl ₂	-20 a TA	20	60,0//40,0*
NaBH ₄ (1)	BF ₃ xOEt ₂ (2)	Tolueno	-20 a TA	20	61,5//38,5*
NaBH ₄ (1)	BF ₃ xOEt ₂ (2)	DME	-20 a -15	1	41,7//58,3
NaBH ₄ (1)	MgCl ₂ (2)	MeOH	0 a 5	0,5	54,0//46,0
NaBH ₄ (1)	MgCl ₂ (2)	MeOH	-78 a TA	0,5	65,9//34,1
NaBH ₄ (1)	MgCl ₂ (2)	THF	0 a TA	22	41,0//59,0
NaBH ₄ (1)	CaCl ₂ (2)	MeOH	0 a 5	0,5	47,0//53,0
NaBH ₄ (1)	BaCl ₂ (2)	MeOH	0 a 5	0,5	50,0//50,0
NaBH ₄ (11,1)	CeCl ₃ (2)	MeOH	0 a 5	2	36,9//63,1
NaBH ₄ (1)	ZnCl ₂ (2)	MeOH	0 a 5	0,5	61,0//39,0
NaBH ₄ (1)	ZnCl ₂ (2)	MeOH	-78 a TA	2	64,7//35,5
NaBH ₄ (1)	ZnCl ₂ (2)	THF	-10	0,25	57,0//43,0

ES 2 391 830 T3

Reactivo (eq.)	Catalizador (eq.)	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Relación RR/SS//RS/SR
NaBH ₄ (1)	ZnCl ₂ (2)	Et ₂ O	-10	0,25	56,0//44,0
NaBH ₄ (1)	ZnCl ₂ (2)	DME	-10	0,25	50,0//50,0
NaBH ₄ (1)	ZnCl ₂ (2)	EtOH	-20 a -15	1	64,0//36,0
NaBH ₄ (1)	ZnCl ₂ (1,5)	EtOH	-20 a -15	1,5	64,2//35,8
NaBH ₄ (1)	ZnCl ₂ (1,0)	EtOH	-20 a -15	1,5	64,7//35,3
NaBH ₄ (1)	ZnCl ₂ (0,5)	EtOH	-20 a -15	1,5	64,9//35,1
NaBH ₄ (1)	ZnCl ₂ (0,3)	EtOH	-20 a -15	1,5	63,8//36,2
NaBH ₄ (1)	ZnCl ₂ (0,2)	EtOH	-20 a -15	1,5	63,2//36,8
NaBH ₄ (1)	ZnCl ₂ (0,1)	EtOH	-20 a -15	1,5	63,0//37,0
NaBH ₄ (1)	Ninguno	EtOH	-20 a -15	1,0	54,7//45,3
Bu ₄ NH ₄ (1)	ZnCl ₂ (2)	MeOH	-20 a -15	1	63,9//36,1
Bu ₄ NH ₄ (1)	Al(OiPr) ₃ (2)	MeOH	-20 a -15	1	60,5//39,5
Bu ₄ NH ₄ (1)	ZnCl ₂ (2)	EtOH	-20 a -15	1	62,7//37,3
Zn(BH ₄) ₂ (1,0)	Ninguno	Et ₂ O	-78 a TA	3	64,9//34,1
Zn(BH ₄) ₂ (1,4)	Ninguno	Et ₂ O	-78	0,5	59,1//40,9
Zn(BH ₄) ₂ (1,4)	Ninguno	THF/Et ₂ O (1/1)	-78	0,5	59,4//40,6
Zn(BH ₄) ₂ (1,4)	Ninguno	THF/Et ₂ O (1/2)	-78	0,5	58,4//41,6
Zn(BH ₄) ₂ (1,4)	Ninguno	THF/Et ₂ O (2/1)	-78	0,5	62,2//37,8
Bu ₄ NBH ₄ (1,1)	Ninguno	THF	-78	2	59,8//40,2
Bu ₄ NBH ₄ (1,3)	Ninguno	CH ₂ Cl ₂	-78	2	39,2//60,8
Bu ₄ NBH ₄ (1,1)	Ninguno	THF/CH ₂ Cl ₂ (1/1)	-78	2	66,7//33,3
Bu ₄ NBH ₄ (1,1)	Ninguno	THF/CH ₂ Cl ₂ (1/1)	0	2	52,2//47,8
Bu ₄ NBH ₄ (1,1)	ZnCl ₂ (2)	THF/CH ₂ Cl ₂ (1/1)	-78	2	60,7//39,3
NaBH(Oac) ₃ (2)	ZnCl ₂ (2)	THF/Et ₂ O (2/1)	0 a TA	22	52,2//47,8*
BH ₃ xSMe ₂ (1,1)	Ninguno	THF/CH ₂ Cl ₂ (1/1)	-78	2	57,7//42,3
BH ₃ xSMe ₂ (1,1)	ZnCl ₂ (2)	THF/CH ₂ Cl ₂ (1/1)	-78	2	61,8//38,2
Red-Al (1,3)	Ninguno	CH ₂ Cl ₂ /tolueno (1/1)	-78	3	52,9//48,0
Red-Al (1,3)	ZnCl ₂ (2)	CH ₂ Cl ₂ /tolueno (1/1)	-78	3	54,1//45,9*
Superhydride® (1,1)	Ninguno	THF/CH ₂ Cl ₂ (1/1)	-78	2	35,5//64,4
Superhydride® (1,1)	ZnCl ₂ (2)	THF/CH ₂ Cl ₂ (1/1)	-78	2	37,4//62,6
DIBAH (1,1)	Ninguno	THF/CH ₂ Cl ₂ (1/1)	-78	2	60,1//39,9*
Li(tBuO) ₃ AlH	Ninguno	THF/CH ₂ Cl ₂ (1/1)	-78	2	44,4//55,6

ES 2 391 830 T3

Reactivo (eq.)	Catalizador (eq.)	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Relación RR//SS//RS/SR
Li(tBuO) ₃ AlH	ZnCl ₂ (2)	THF/CH ₂ Cl ₂ (1/1)	-78	2	56,6//43,4
Al(OiPr) ₃ (0,5) iPrOH (7,0)	CH ₃ SO ₃ H (0,5)	Tolueno	35-45	1,5	27,9//72,1
Al(OiPr) ₃ (0,5) binaftol iPrOH (5,0)	Ninguno	Tolueno	20-25	16	25,6//74,4
DIBAH (2,0) Acetona (2,0)	Ninguno	THF	20-25	16	27,6//72,4
DIBAH (2,0) acetona (2,0)	Ninguno	THF/tolueno (1/1)	20-25	16	27,6//72,4
Al(OtBu) ₃ (0,5) D/L-fenetilalcohol (2,0)	Ninguno	Tolueno	20-25	2	28,0//72,0
Al(OtBu) ₃ (0,1) D/L-fenetilalcohol (2,0)	Ninguno	Tolueno	20-25	6	28,0//72,0
Al(OsBu) ₃ (0,5) sBuOH (7,0)	CH ₃ SO ₃ H (0,5)	Tolueno	20-25	1	25,7//74,3
Al(OiPr) ₃ (0,5) Ciclohexanol (7,0)	CH ₃ SO ₃ H (0,5)	Tolueno	20-25	5	19,6//80,4
Al(OtBu) ₃ (0,5) Ciclohexanol (7,0)	CH ₃ SO ₃ H (0,5)	Tolueno	20-25	3	18,4//81,6
Al(OtBu) ₃ (0,5) Ciclohexanol (7,0)	CH ₃ SO ₃ H (0,5)	Tolueno	0-5	6	14,5//85,5
Al(OtBu) ₃ (0,5) 3-pentanol (7,0)	CH ₃ SO ₃ H (0,5)	Tolueno	0-5	3	18,0//82,0
Al(OtBu) ₃ (0,5) 9- hidroxifluoreno (3,4)	CH ₃ SO ₃ H (0,5)	Tolueno	0-5	4,5	27,1//72,9
Al(OtBu) ₃ (0,5) Difenilcarbinol (7,0)	CH ₃ SO ₃ H (0,5)	Tolueno	0-TA	31	11,7//88,3
En la Tabla 2, la conversión incompleta se marca con el símbolo “*”					

La relación de configuraciones diastereoisoméricas RR/SS a RS/SR es de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 2, preferiblemente de 1,1 a 2, y lo más preferiblemente de 1,2 a 2.

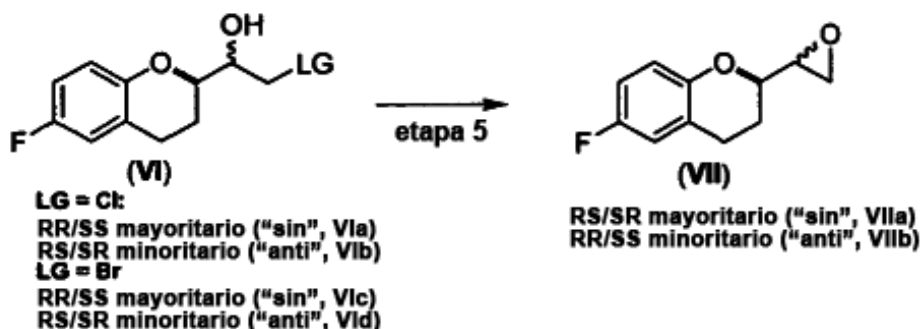
Se observó que las reducciones diastereoselectivas a temperaturas superiores a -20°C dan la mejor relación para el diastereómero (compuesto **VIa**, configuración sin RR/SS) cuando se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, con NaBH₄ en MeOH o EtOH en presencia de un catalizador, por ejemplo, ZnCl₂ (0,1-2,0 equivalentes). La creación del diastereómero que tiene la configuración anti (compuesto **VIb**, RS/SR) está favorecida por el uso de reducción de Meerwein-Ponndorf-Verley. En este caso, la relación de RS/SR a RR/SS es de hasta 9.

Después de la conversión casi completa, la reacción puede procesarse de manera conocida en la materia, concentrando la mezcla de reacción y disolviendo el residuo en un disolvente inmiscible con agua, preferiblemente tolueno o MTBE, seguido de lavado sucesivo con una disolución acuosa ácida, preferiblemente una disolución de HCl 2 N, seguido de lavado con agua y/o una disolución alcalina, preferiblemente una disolución de NaHCO₃. La mezcla de producto diastereoisomérico puede purificarse mediante cromatografía en columna o utilizarse directamente para la siguiente etapa.

Se observó que, en contraposición con la reducción del compuesto **Vb**, la reducción del compuesto **Va** procede con ciclización parcial hasta los correspondientes epóxidos (compuestos **VIIa** y **VIIb**, véase a continuación).

La etapa 5 implica la preparación del compuesto **VII** a partir del compuesto **VI** tal como se muestra en el Esquema 13. Los ejemplos no limitantes de compuesto **VII** incluyen (±)-6-fluoro-[(2R*)-oxiran-2-il]-(2S*)-cromano (compuesto **VIIa**) y (±)-6-fluoro-[(2R*)-oxiran-2-il]-(2R*)-cromano (compuesto **VIIb**).

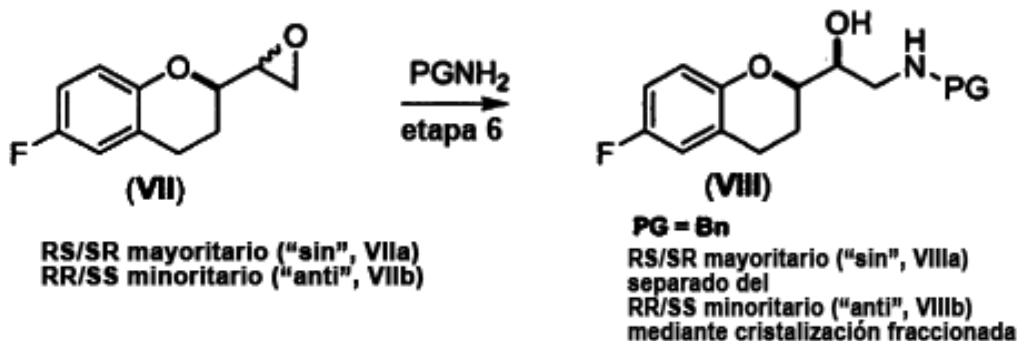
Esquema 13



La creación de los epóxidos del compuesto **VII** a partir de alcoholes halometílicos del compuesto **VI** se lleva a cabo convenientemente en disolventes tales como, por ejemplo, éteres o alcoholes con una base tal como, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, alcóxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, aminas terciarias o hidruros alcalinos. Se prefiere la utilización de alcóxidos alcalinos en alcoholes como disolvente, y lo más preferido es la utilización de metóxido de sodio en metanol como disolvente. La temperatura para esta reacción puede estar en el intervalo entre aproximadamente 0 y aproximadamente 40°C, preferiblemente entre 15 y 25°C. Pueden utilizarse de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes de base y se prefieren 1,1 equivalentes. Después de completada la reacción, se neutraliza normalmente la base en exceso mediante la adición de un ácido, preferiblemente ácido acético. Se concentra entonces la mezcla y se disuelve el residuo en un disolvente adecuado, por ejemplo, un éter o un hidrocarburo halogenado. El lavado de esta disolución con una disolución acuosa semisaturada de cloruro de sodio y la concentración de la fase orgánica da los epóxidos del compuesto **VII**. Si la reacción se lleva a cabo utilizando una mezcla de alcoholes halometílicos diastereoméricos de fórmula **VI**, entonces se creará la correspondiente mezcla de epóxidos diastereoméricos de fórmula **VII**. La mezcla diastereomérica de epóxidos puede utilizarse directamente para la siguiente etapa o separarse mediante cromatografía en columna. En una realización preferida del procedimiento, se utiliza la mezcla para la siguiente etapa sin separación de los diastereómeros.

La etapa 6 implica la preparación del compuesto **VIII** a partir del compuesto **VII** tal como se muestra en el Esquema 14 y la separación de los diastereómeros. Los ejemplos no limitantes del compuesto **VIII** incluyen (±)-2-bencilamino-1-[6-fluoro-(2R*)-croman-2-il]-(1S*)-etan-1-ol (compuesto **VIIIa**) y (±)-2-bencilamino-1-[6-fluoro-(2R*)-croman-2-il]-(1R*)-etan-1-ol (compuesto **VIIIb**).

Esquema 14



Los ejemplos de grupos protectores (PG) adecuados incluyen hidrógeno o un grupo protector de amina adecuado. Se prefieren grupos que permitan la etapa de alquilación posterior (etapa 7) y que puedan retirarse fácilmente en la etapa final mediante un simple procedimiento de desprotección. Por lo tanto, el PG preferido es un grupo alilo, un grupo arilmetilo sustituido o no sustituido. Si PG es un grupo bencilo, entonces la preparación de los compuestos **VIII** puede llevarse a cabo de la misma manera como se describe en la patente EP 0145067, pero sin ninguna separación previa de la mezcla diastereomérica de los compuestos **VIIa** y **VIIb**. Ventajosamente, los inventores han descubierto que no es necesaria una separación cromatográfica de los compuestos oleosos **VIIa** y **VIIb** en este procedimiento, y que la mezcla diastereomérica puede separarse mediante cristalización fraccionada después de la conversión en **VIIIa** y **VIIIb**. Por lo tanto, en una realización preferida del procedimiento, se hace reaccionar la mezcla de **VIIa** y **VIIb** con bencilamina, dando la correspondiente mezcla diastereomérica de los compuestos **VIIIa** y **VIIIb**, la cual se separa adicionalmente mediante cristalización fraccionada. Puesto que los compuestos **VIIIa** y **VIIIb** tienen propiedades básicas, la cristalización fraccionada puede llevarse a cabo no sólo con la amina libre, sino también con una sal apropiada. El compuesto **VIIIa**, así como el compuesto **VIIIb**, son intermedios útiles para la preparación de Nebivolol y, por lo tanto, este procedimiento puede utilizarse para la preparación selectiva de ambos isómeros en un procedimiento a escala comercial.

Con respecto a la presente estrategia para la preparación de Nebivolol, lo más preferido es la preparación y aislamiento selectivos del compuesto **VIIIa**.

En una preparación normal, se trata una mezcla diastereomérica equimolar o enriquecida de los compuestos **VHa** (sin) y **VHb** (anti) a una relación de sin/anti mayor o igual a 1, producida según las etapas 4 y 5, con bencilamina en exceso (≥ 3 equivalentes) en un alcohol C_1-C_3 como disolvente a temperaturas en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 50°C . En una realización preferida, la reacción se lleva a cabo a 40°C con 3 equivalentes de bencilamina en 2-propanol.

Después de la conversión completa, se enfría la mezcla de reacción para iniciar la cristalización. Se encontró que el disolvente de reacción preferido es adecuado para la cristalización fraccionada. Pueden obtenerse recogidas adicionales mediante cristalización adicional de las aguas madre concentradas del mismo alcohol o mezcla de este alcohol con éteres, preferiblemente diisopropiléter. Puede obtenerse un enriquecimiento adicional de la relación diastereomérica con respecto al compuesto **VIIIa** mediante recristalización o mediante suspensión en alcoholes C_1-C_3 , éteres, tolueno, acetonitrilo o mezclas de los mismos.

Empezando con una mezcla diastereomérica de los compuestos **VIIa** y **VIIb** a una relación de aproximadamente 57/43, pudo obtenerse el compuesto **VIIIa** según el procedimiento anteriormente mencionado que contenía un 5% o menos del compuesto **VIIIb**.

Se confirmó la configuración relativa del compuesto **VIIIa** preferido (véase la Figura 2) mediante la medición de los rayos X simple tal como se muestra en la Tabla 3 siguiente.

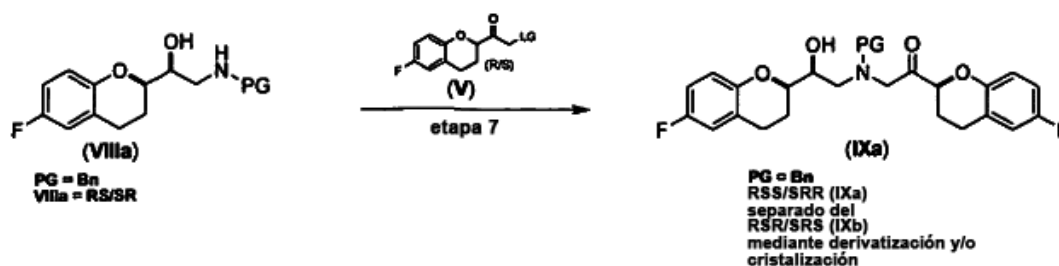
Tabla 3: Datos cristalográficos del compuesto VIIIa

Cristalizado a partir de	Diisopropiléter/CH ₂ Cl ₂
Fórmula empírica	C ₁₈ H ₂₀ FNO ₂
Peso de fórmula [g·mol ⁻¹]	301,36
Color del cristal, forma	Incoloro, prisma
Dimensiones del cristal [mm]	0,15 x 0,20 x 0,25
Temperatura [K]	160 (1)
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c (nº 14)
Z	4
Reflexiones para la determinación de celda	4489
Intervalo de 2θ para la determinación de celda [°]	4-60
Parámetros de celda unitaria	
a [Å]	4,5882 (1)
b [Å]	26,3162 (5)
c [Å]	12,4357 (3)
α [Å]	90
β [Å]	92,288 (1)
γ [Å]	90
V [Å ³]	1500,34 (6)
F (000)	640
D _x [g·cm ⁻³]	1,334
μ (Mo Kα) [mm ⁻¹]	0,0947
Tipo de barrido	Φ y ω
2θ _(máx) [°]	60
Reflexiones totales medidas	35736
Reflexiones independientes de la simetría	4388
R _{int}	0,061
Reflexiones con I > 2σ(I)	3005
Reflexiones utilizadas en el refinado	4386
Parámetros refinados	208
R(F) final [I > 2σ(I) reflexiones]	0,0480

wR(F ²) (todos los datos)	0,1162
Pesos	$w = [\sigma^2(F_o^2) + (0,0419P)^2 + 0,2604P]^{-1}$ en el cual $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
Bondad del ajuste	1,036
Coefficiente de extinción secundaria	0,012 (2)
$\Delta_{\text{máx}}/\sigma$ final	0,001
$\Delta\rho(\text{máx}; \text{mín}) [e \text{ \AA}^{-3}]$	0,24; -0,19
$\sigma(d_{(C-C)}) [A]$	0,002

5 La etapa 7 implica la preparación del compuesto **IX** a partir de los compuestos **VIII** y **V** y la separación de los diastereómeros del compuesto **IX**. Los ejemplos no limitantes del compuesto **IX** incluyen (\pm)-2-{bencil-[2-(6-fluoro-(2R*)-croman-2-il)-(2S*)-hidroxietil]amino}-1-(6-fluoro-(2S*)-croman-2-il)etanona (compuesto **IXa**) (Esquema 15) y (\pm)-2-{bencil-[2-(6-fluoro-(2R*)-croman-2-il)-(2S*)-hidroxietil]amino}-1-(6-fluoro-(2R*)-croman-2-il)etanona (compuesto **IXb**) (véase el Esquema 17).

Esquema 15



10 La reacción del diastereómero racémico preferido del compuesto **VIIIa** con el compuesto racémico **V**, el cual tiene un grupo saliente reactivo apropiado (LG), da una mezcla diastereomérica de los nuevos compuestos **IXa** e **IXb**. Esta mezcla puede separarse mediante cromatografía en columna o mediante cristalización fraccionada, obteniéndose el compuesto deseado **IXa** en forma de un intermedio adecuado para la síntesis de Nebivolol racémico. Puesto que los compuestos **IXa** e **IXb** tienen propiedades básicas, puede llevarse a cabo la cristalización fraccionada utilizando la amina libre o una sal apropiada.

15 Tal como se ha descrito en la etapa 3 anterior, los grupos salientes adecuados (LG) del compuesto **V** incluyen halógeno, grupos alquilsulfoniloxilo, grupos arilsulfoniloxilo sustituidos o no sustituidos o similares. Son grupos salientes preferidos halógeno, y los grupos salientes más preferidos son bromo (compuesto **Va**) y cloro (compuesto **Vb**). Se describen los grupos protectores (PG) en la etapa 6; el grupo bencilo es el grupo protector más preferido.

20 Las reacciones de alquilación se llevan a cabo convenientemente en un disolvente orgánico inerte adecuado o mezcla de tales disolventes y en presencia de una base y una cantidad adecuada de catalizador. Los disolventes ejemplares incluyen hidrocarburos sustituidos o halogenados tales como cloruro de metileno, dicloroetano, etc.; éteres, por ejemplo, THF, dioxano, dimetoxietano y disolventes apróticos polares, por ejemplo, DMF, DMA, NMP, DMSO y similares. Son disolventes preferidos los disolventes apróticos polares. Pueden utilizarse 1,0-1,5 equivalentes de compuesto **V**, y se prefieren 1,1 equivalentes. Las bases ejemplares incluyen aminas terciarias, por ejemplo, trietilamina, piridina, carbonatos metálicos alcalinos, hidrogenocarbonatos metálicos alcalinos o hidruro de sodio. Son bases preferidas los hidrogenocarbonatos metálicos alcalinos y la más preferida es el hidrogenocarbonato de sodio. Pueden utilizarse 1,5-2,5 equivalentes de base, y se prefieren 2,0 equivalentes de base. Los catalizadores ejemplares para la aceleración de la reacción incluyen haluros metálicos alcalinos o haluros de tetraalquilamonio. Si el grupo saliente es cloruro, entonces se prefieren los correspondientes bromuros o yoduros y, los más preferidos, el bromuro de sodio o el yoduro de sodio. Pueden utilizarse al menos 0,1 equivalentes del

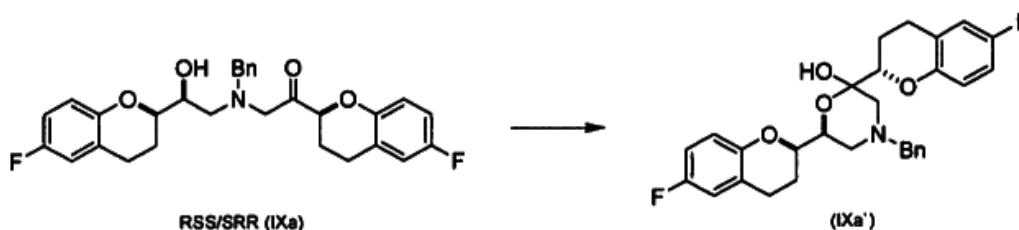
catalizador y se prefieren 0,15 equivalentes. En una realización preferida, la reacción puede llevarse a cabo a temperaturas de entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 80°C. Temperaturas inferiores pueden prolongar el tiempo de reacción y temperaturas superiores pueden causar reacciones secundarias. Después de completar la reacción, la mezcla puede procesarse mediante un procedimiento extractivo como es conocido en la materia. La evaporación del disolvente después de la extracción y cristalización de la mezcla diastereomérica utilizando un antidisolvente adecuado suministra los compuestos diastereoméricos **IXa** y **IXb**, los cuales pueden separarse mediante cromatografía en columna o cristalización fraccionada con un disolvente adecuado. Puesto que los compuestos **IXa** e **IXb** tienen propiedades básicas, la cristalización fraccionada puede llevarse a cabo con la mezcla de amina libre o con sales apropiadas. Ventajosamente, la separación de una mezcla de compuestos **IXa** e **IXb** podría efectuarse mediante cristalización fraccionada de las aminas libres con acetonitrilo como disolvente.

La derivatización adecuada de los compuestos **IXa** y **IXb** puede ser también útil para la separación de la mezcla diastereomérica. Sorprendentemente, los inventores han descubierto que el diastereómero **IXb** puede silitarse selectivamente en presencia del diastereómero **IXa**. Debido a la mayor solubilidad del compuesto silitado **IXb** en comparación con los compuestos no silitados, puede aumentar significativamente la eficacia de la cristalización fraccionada. En general, la silitación puede llevarse a cabo en disolventes orgánicos o mezcla de disolventes tales como éteres, ésteres, hidrocarburos halogenados, disolventes aromáticos (por ejemplo, tolueno, clorobenceno, etc.), disolventes apróticos polares (por ejemplo, DMF, DMSO) con un reactivo silitante, si es necesario en presencia de una base. Los disolventes orgánicos preferidos incluyen acetonitrilo, THF y MTBE y mezclas de los mismos. Si son necesarias bases, entonces pueden utilizarse aminas, por ejemplo, trietilamina, piridina, imidazol, etc., carbonatos de metales alcalinos o hidrogenocarbonatos de metales alcalinos. Las aminas son disolventes orgánicos preferidos y la más preferida es el imidazol. Pueden utilizarse 1,0-2,0 equivalentes de base, y se prefieren 1,5 equivalentes. Como reactivo de silitación, pueden utilizarse TMSCl, HMDS, BSU, etc., pero se prefiere TMSCl. Para una separación exitosa de los diastereómeros, es importante utilizar el reactivo de silitación en relaciones molares de 0,40/n a 0,60/n con respecto a la cantidad total de ambos diastereómeros, en la cual n es la cantidad posible de grupos sililo transferidos por reactivo de silitación. Menos equivalentes pueden dar una separación insuficiente y más equivalentes pueden dar como resultado la pérdida de rendimiento. La reacción se lleva a cabo normalmente en un intervalo de temperatura de entre aproximadamente 0°C y normalmente temperatura ambiente. Una temperatura inferior puede prolongar el tiempo de reacción y temperaturas superiores pueden causar una selectividad insuficiente.

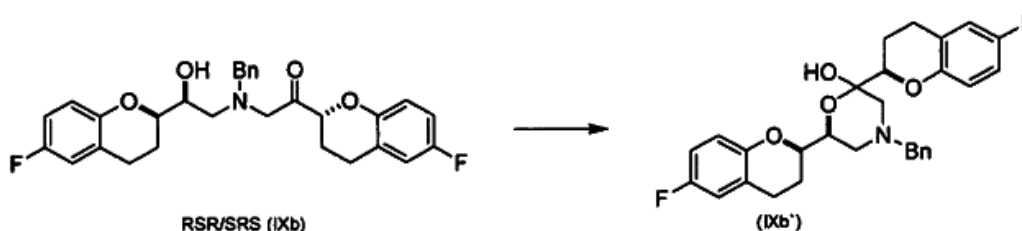
Con respecto a la presente estrategia para la preparación de Nebivolol, se prefiere el aislamiento del compuesto **IXa** a partir de una mezcla consistente en **IXa** e **IXb** mediante cristalización fraccionada o mediante derivatización selectiva de **IXb**, seguido de cristalización de **IXa**. El término "diastereómeros sustancialmente puros" tal como se utiliza en la presente memoria significa al menos 50% puros, preferiblemente 80% puros y más preferiblemente 95% puros.

Las medidas de RMN de los diastereómeros separados han indicado que ambos isómeros se ciclan a una forma semicetal. Los espectros de RMN-¹³C mostraron que, en lugar de picos de carbonilo, estaban presentes nuevos picos a 94,616 y 94,707 respectivamente, los cuales indicaban un átomo de carbono de la forma semicetal cíclica (véanse los Esquemas 16 y 17 y las Figuras 3 y 4).

Esquema 16



Esquema 17



Se confirmó la configuración relativa del compuesto **IXb'** mediante medida de rayos X simple tal como se muestra a continuación:

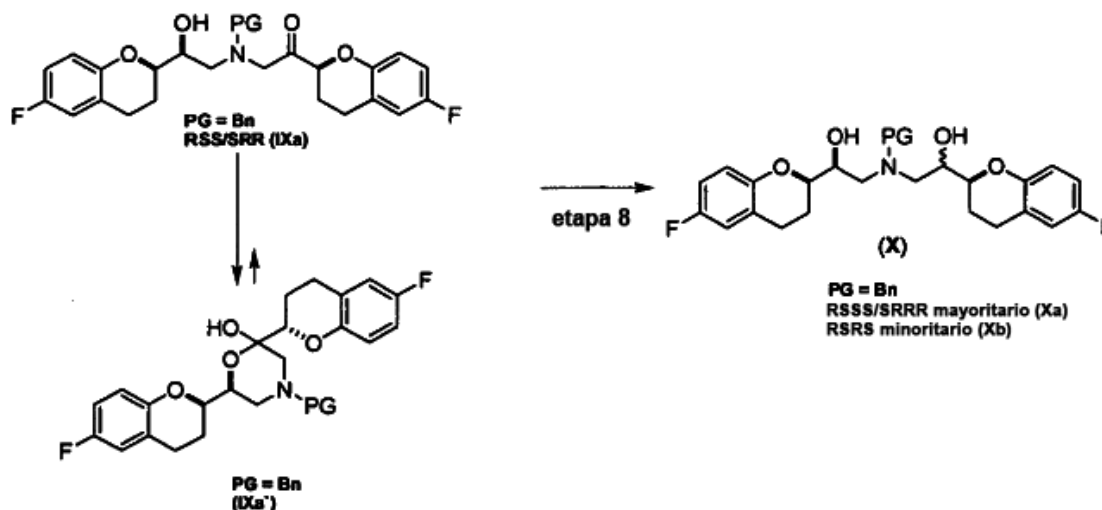
Tabla 4: Datos cristalográficos del compuesto **IXb'**

Cristalizado a partir de	MeCN
Fórmula empírica	C ₂₉ H ₂₉ F ₂ NO ₄
Peso de fórmula [g·mol ⁻¹]	493,55
Color del cristal, forma	Incoloro, prisma
Dimensiones del cristal [mm]	0,25 x 0,25 x 0,28
Temperatura [K]	160 (1)
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n (n° 14)
Z	4
Reflexiones para la determinación de celda	5882
Intervalo de 2θ para la determinación de celda [°]	4-55
Parámetros de celda unitaria	
a [Å]	14,0502(3)
b [Å]	11,3937(3)
c [Å]	15,5302(3)
α [°]	90
β [°]	100,145(1)
γ [°]	90
V [Å ³]	2447,3(1)
F (000)	1040
D _x [g·cm ⁻³]	1,339
μ (Mo Kα) [mm ⁻¹]	0,0986
Tipo de barrido	Φ y ω
2θ _(máx) [°]	55
Reflexiones totales medidas	54789
Reflexiones independientes de la simetría	5601
R _{int}	0,057
Reflexiones con I > 2σ(I)	4092
Reflexiones usadas en el refinado	5598
Parámetros refinados	330
R(F) final [I > 2σ(I) reflexiones]	0,0468

wR(F ²) (todos los datos)	0,1252
Pesos	$w = [\sigma^2(F_o^2) + (0,0616P)^2 + 0,3697P]^{-1}$ en el cual $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
Bondad del ajuste	1,052
Coefficiente de extinción secundaria	0,012 (2)
$\Delta_{\text{máx}}/\sigma$ final	0,001
$\Delta\rho(\text{máx}; \text{mín})$ [e Å ⁻³]	0,27; -0,21
$\sigma(d_{(C-C)})$ [Å]	0,002

La etapa 8 implica la preparación del compuesto **X** tal como se muestra en el Esquema 18. Los ejemplos no limitantes del compuesto **X** incluyen (\pm)-[2R*[R*[R*(S*)]]]- α,α' -[[fenilmetil]imino]bis(metilen)-bis[6-fluorocromano-2-metanol] (intermedio **Xa**) y (\pm)-[2R*[S*[R*(S*)]]]- α,α' -[[fenilmetil]imino]bis(metilen)bis[6-fluorocromano-2-metanol] (compuesto **Xb**). Puede utilizarse una variedad de agentes reductores para la reducción del compuesto **IXa**, tras lo cual pueden crearse dos diastereómeros racémicos que tienen la configuración RSSS/SRRR (compuesto **Xa**) o la configuración RSRS (compuesto **Xb**). Con respecto a la estrategia sintética de Nebivolol tal como se exhibe en los Esquemas 6a y 18, se prefieren procedimientos de reducción que den el compuesto **Xa** en exceso. Hay pocas investigaciones de las reducciones selectivas de compuestos 1-hidroxi-5-ceto quirales controladas por centros estereogénicos en posiciones remotas de la cadena (distancia de cuatro o más centros atómicos; Tetrahedron Letters 35 (1994) 4891-4894, Tetrahedron Letters 40 (1999) 593-596, J. Org. Chem. 63 (1998), 7964-7981). En contraposición con estas investigaciones, el compuesto **IXa** contiene tres centros asimétricos especialmente en posición 1-2, así como 1-5 y 1-6, los cuales pueden controlar la diastereoselectividad en la reducción del grupo ceto.

Esquema 18



El PG puede ser hidrógeno o un grupo protector de amina apropiado tal como se ha definido anteriormente. Se prefieren los mismos grupos protectores que ya se han descrito para las etapas 6a-c y 7.

No hay en principio ninguna limitación en el uso de agentes de reducción de borohidruro o hidruro de aluminio, los cuales pueden seleccionarse, por ejemplo, de LiBH₄, NaBH₄, KBH₄, N(nBu)₄BH₄, Zn(BH₄)₂, NaH(Oac)₃, Superhydride®, Red-Al, Selectride de Li, BH₃xSMe₂ o similares, o aquellos reactivos que son útiles para reducciones de Meerwein-Pondorf-Verley. Sin embargo, debe considerarse que las reducciones de Meerwein-Pondorf-Verley son reversibles (oxidación de Oppenauer). Puesto que el compuesto **Xa** contiene dos grupos alcohol secundario que pueden estar en equilibrio de oxidación/reducción con el reactivo de reducción, puede crearse una mezcla de tres diastereómeros (Nebivolol bencilado (RSSS/SRRR) y las dos formas meso del mismo (RSRS y RRSS)).

Para evitar tales reacciones secundarias, el grupo hidroxilo del compuesto **IXa** puede protegerse antes de la reducción de Meerwein-Ponndorf-Verley. Otra posibilidad es la destilación continua de la cetona (por ejemplo, acetona si se usa isopropanol como donante de hidruro).

- 5 La hidrogenación catalítica del compuesto **IXa** puede ser una opción adicional, pero si PG es un grupo protector lábil de la reducción (por ejemplo bencilo) entonces debe tenerse en cuenta la desprotección.

- 10 Las reducciones pueden llevarse a cabo en ausencia o en presencia de un ácido de Lewis seleccionado de $MgCl_2$, $CaCl_2$, $BaCl_2$, $ZnCl_2$, $Al(O\text{-alquilo})_3$, $Ti(O\text{-alquilo})_4$, $BF_3 \cdot OEt_2$ o similares. Son disolventes adecuados éteres, alcoholes, hidrocarburos halogenados o similares, con la excepción de que los disolventes halogenados son inadecuados para reducciones catalíticas. La reducción se lleva a cabo convenientemente de $-20^\circ C$ a temperatura ambiente. Aunque temperaturas inferiores pueden aumentar la selectividad, aumentará el tiempo de reacción, y una temperatura superior puede causar pérdida de selectividad. La Tabla 5 muestra los resultados típicos para la reducción selectiva del compuesto **IXa**.

Tabla 5:

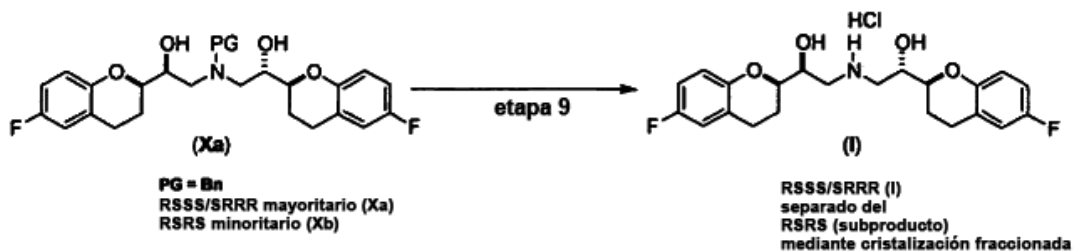
Reactivo (eq.)	Catalizador (eq.)	Disolvente	Temperatura [°C]	Tiempo [h]	Relación Xa/Xb RSSS/SRRR//RSRS
$NaBH_4$ (1)	Ninguno	THF/EtOH/ H_2O	TA	3	50//50
$LiBH_4$ (1)	Ninguno	THF	0-5	5	70//30
$LiBH_4$ (1)	$Ti(OiPr)_4$ (2)	THF	-20 a TA	3	78//22
$LiBH_4$ (1)	$Ti(OiPr)_4$ (2)	THF	0-5	2	82//18
$Zn(BH_4)_2$ (1)	Ninguno	Et_2O /THF	TA	3	77//23*
KBH_4 (1)	$ZnCl_2$ (2)	MeOH /THF	0-5	2	83//17*
K-Selectride (2)	Ninguno	THF	0-5	3	84//16
K-Selectride (4)	$Ti(OiPr)_4$ (2)	DCM/THF	0-5	3	83//17*
KBH_4 (1)	LiCl	THF	0-5	18	70//30
Bu_4BH_4 (1)	Ninguno	THF	0-TA	24	94,4//5,6
KBH_4 (1)	$Ti(OiPr)_4$ (2) Diglima (3)	THF	0-TA	26	94,5//4,5
KBH_4 (1)	$Ti(OiPr)_4$ (2)	DME	0-TA	26	94,5//4,5
En la Tabla 2, la conversión incompleta se marca con el símbolo “**”					

- 15 La relación de configuraciones diastereoméricas RSSS/SRRR a RSRS es de aproximadamente 1 a aproximadamente 20, preferiblemente de 2 a 20, y lo más preferiblemente de 4 a 20.

- 20 Después de la conversión completa, puede realizarse el procedimiento de procesamiento de manera normal. La mezcla de producto diastereomérico puede separarse mediante cromatografía en columna o mediante cristalización fraccionada. Puesto que los compuestos **Xa** y **Xb** tienen propiedades básicas, la formación de sal previa a la cristalización fraccionada es una opción adicional. La mezcla de producto diastereoisomérico puede utilizarse también como producto bruto sin purificación adicional para la siguiente etapa.

La etapa 9 implica la preparación de clorhidrato de $(\pm)\text{-}[2R^*[R^{**}[R^*(S^*)]]]\text{-}\alpha,\alpha'\text{-[iminobis(metilen)]bis[6-fluorocromano-2-metanol]}$ (compuesto **I**) y la separación del subproducto clorhidrato de $(\pm)\text{-}[2R^*[S^*[R^*(S^*)]]]\text{-}\alpha,\alpha'\text{-[iminobis(metilen)]bis[6-fluorocromano-2-metanol]}$ tal como se muestra en el Esquema 19.

Esquema 19



Las etapas finales para la preparación de clorhidrato de Nebivolol racémico incluyen desprotección, formación de sal y purificación mediante cristalización fraccionada para retirar los subproductos, principalmente el diastereómero indeseado que tiene la configuración RSRS.

5 El PG puede tener el mismo significado que ya se ha descrito anteriormente, y si el PG es distinto de hidrógeno, puede llevarse a cabo la desprotección mediante procedimientos conocidos. Puesto que los grupos bencilo son los más preferidos, la desprotección puede llevarse a cabo mediante hidrogenación catalítica. Si el compuesto **Xa** contiene el compuesto **Xb** como subproducto, entonces puede realizarse la purificación mediante cristalización fraccionada. Ya que los compuestos **Xa** y **Xb** tienen propiedades básicas después de la desprotección, puede realizarse la cristalización fraccionada después de una formación de sal apropiada. Se ha encontrado que una mezcla consistente en Nebivolol y su diastereómero RSRS puede separarse fácilmente mediante cristalización fraccionada después de la formación de la sal HCl o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable.

15 El compuesto I puede convertirse en su sal de adición de ácido no tóxica farmacéuticamente aceptable creada mediante tratamiento con ácidos apropiados tales como, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido halohídrico, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico y similares, y ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxopropanoico, etanodioico, propanodioico, butanodioico, (Z)-2-butenodioico, (E)-2-butenodioico, 2-hidroxiбутanodioico, 2,3-dihidroxiбутanodioico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxi-benzoico, 4-amino-2-hidroxi-benzoico y ácidos similares.

Se prefiere la creación de sal usando HCl para cristalización fraccionada, proporcionando fácilmente la sal HCl de Nebivolol farmacéuticamente aceptable. La cristalización fraccionada puede realizarse generalmente en disolventes adecuados en los cuales el Nebivolol es menos soluble que su diastereómero RSRS. Se prefieren alcoholes como disolventes para cristalización fraccionada y el metanol es el disolvente más preferido.

25 ETAPAS PARA EL RECICLADO DE DIASTEREÓMEROS

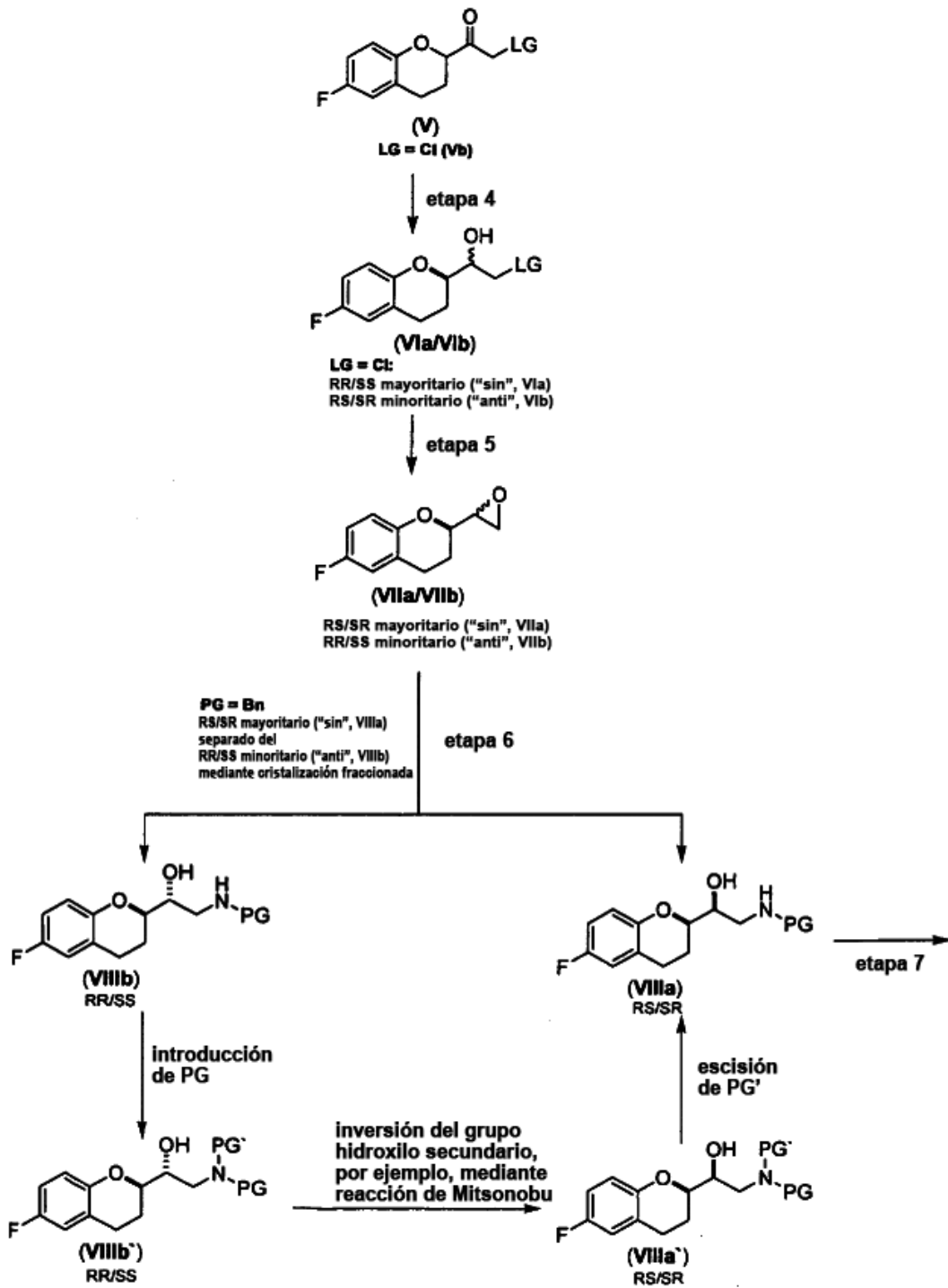
Esta invención incluye también etapas para el reciclado de diastereómeros formados durante el procedimiento.

I. Opciones de reciclado para los intermedios formados en la etapa 5 y etapa 6

Se ilustra un ejemplo no limitante de reciclado en el Esquema 20 utilizando Cl como grupo saliente.

30 La etapa de reciclado puede realizarse usando, por ejemplo, una reacción de Mitsunobu para la inversión del grupo alcohol secundario para el reciclado del diastereómero **VIII(b)** indeseado creado en la etapa 6. Sin embargo, puede requerirse una protección adecuada (PG') del nitrógeno. Tal como apreciará un especialista en la materia, los ejemplos de grupos protectores PG' adecuados incluyen la creación de los correspondientes carbamatos utilizando, por ejemplo, cloroformatos de alquilo o la creación de las correspondientes amidas utilizando cloruros o anhídridos de ácido carboxílico. El grupo protector puede introducirse después de la separación de la mezcla diastereoisomérica mediante cristalización fraccionada seguida del aislamiento del diastereómero indeseado de las aguas madre.

Esquema 20



II. Opción de reciclado para los compuestos creados en la etapa 7

En la etapa 7, se crea una mezcla de dos diastereómeros (compuestos **IXa** e **IXb**) que se separa mediante cristalización fraccionada. Hay dos opciones para el reciclado del diastereómero **IXb** indeseado (Esquema 21, Tablas 6, 7, 8). La primera es una epimerización del diastereómero **IXb** indeseado, dando de nuevo una mezcla consistente en **IXa** e **IXb** que puede separarse mediante el procedimiento anteriormente descrito.

Tabla 6: Estudios de epimerización en diversos disolventes que contienen un 10% de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), partiendo de una relación de **IXa/IXb** de aproximadamente 23/77.

Disolvente	Temperatura [°C]	Relación de compuestos IXa/IXb	Relación de compuestos IXa+IXb/VIIIa
MeOH	TA	69/31	20/80
DMF	TA	53/47	85/15
Acn	TA	53/47	71/29
THF	40	53/47	61/39
AcOEt	40	54/46	74/26
Tolueno	40	55/45	81/19

Se analizaron las mezclas después de 40 h mediante HPLC. Los resultados de la Tabla 6 muestran que la escisión de los compuestos **IXa/IXb** en metanol hasta el compuesto **VIIIa** es más rápida que la epimerización. La epimerización en todos los demás disolventes daba después de 40 h una mezcla casi 1/1 de los diastereómeros **IXa** e **IXb**, mientras que la tendencia a la escisión hasta el compuesto **VIIIa** se suprimía perfectamente, particularmente con DMF y tolueno como disolvente. Se muestran en las Tablas 7 y 8 investigaciones adicionales de la epimerización en DMF y tolueno.

Tabla 7: Estudios de epimerización en DMF que contiene 5% de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) a 30°C, partiendo de una relación de **IXa/IXb** de aproximadamente 23/77. Se analizaron las mezclas mediante HPLC

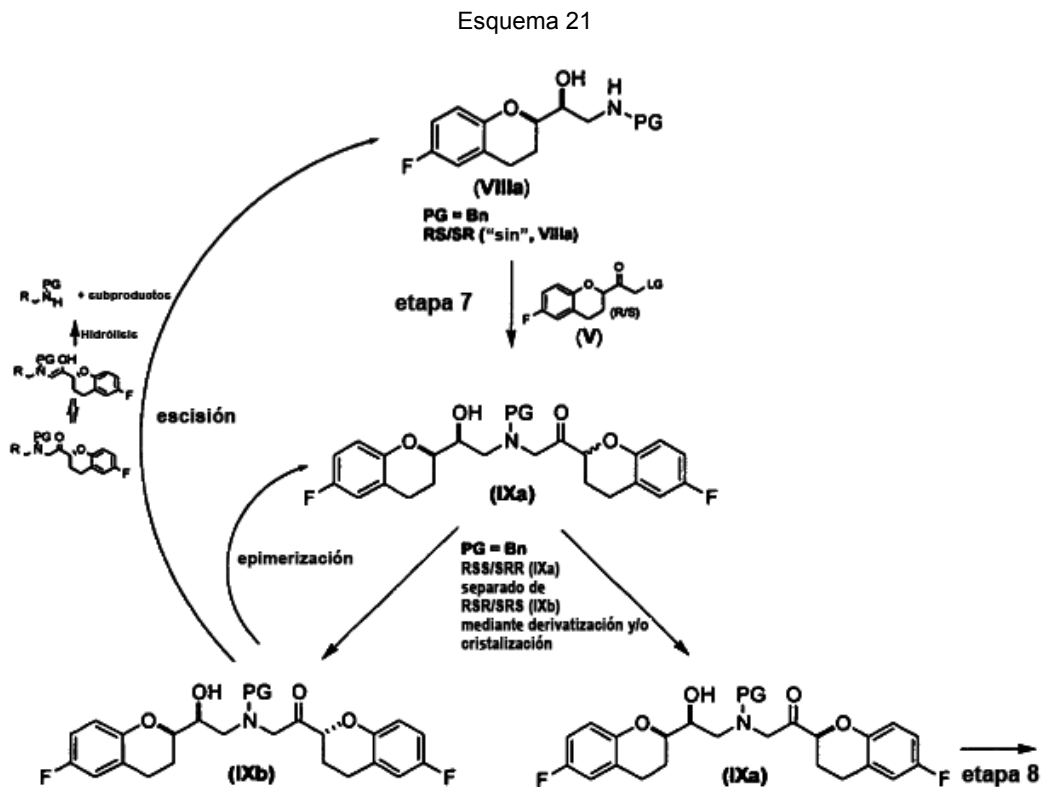
Tiempo [h]	Relación de compuestos IXa/IXb	Relación de compuestos IXa+IXb/VIIIa
1	28/72	98,3/1,7
2,5	31/69	97,4/2,6
5,5	37/63	95,6/4,4
22,5	50/50	91,3/8,7
45,5	54/46	87,8/12,2

Tabla 8: Estudios de epimerización en tolueno que contiene un 5% de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) a 30°C, partiendo de una relación **IXa/IXb** de aproximadamente 23/77. Se analizaron las mezclas mediante HPLC.

Tiempo [h]	Relación de compuestos IXa/IXb	Relación de compuestos IXa+IXb/VIIIa
1	24/76	99,7/0,3
5,5	27/73	99,4/0,6
22,5	33/67	98,3 /1,7
45,5	43/58	96,0/4,0

La segunda opción de reciclado incluye la escisión del diastereómero **IXb** indeseado, dando una mezcla de compuesto **VIIIa** y algunos subproductos. La escisión puede realizarse mediante tautomería de la aminocetona a la forma de enamina, seguida de hidrólisis usando procedimientos conocidos en la materia. El compuesto **VIIIa** podría aislarse entonces y reintroducirse en el procedimiento de nuevo tal como se muestra en el Esquema 21.

5

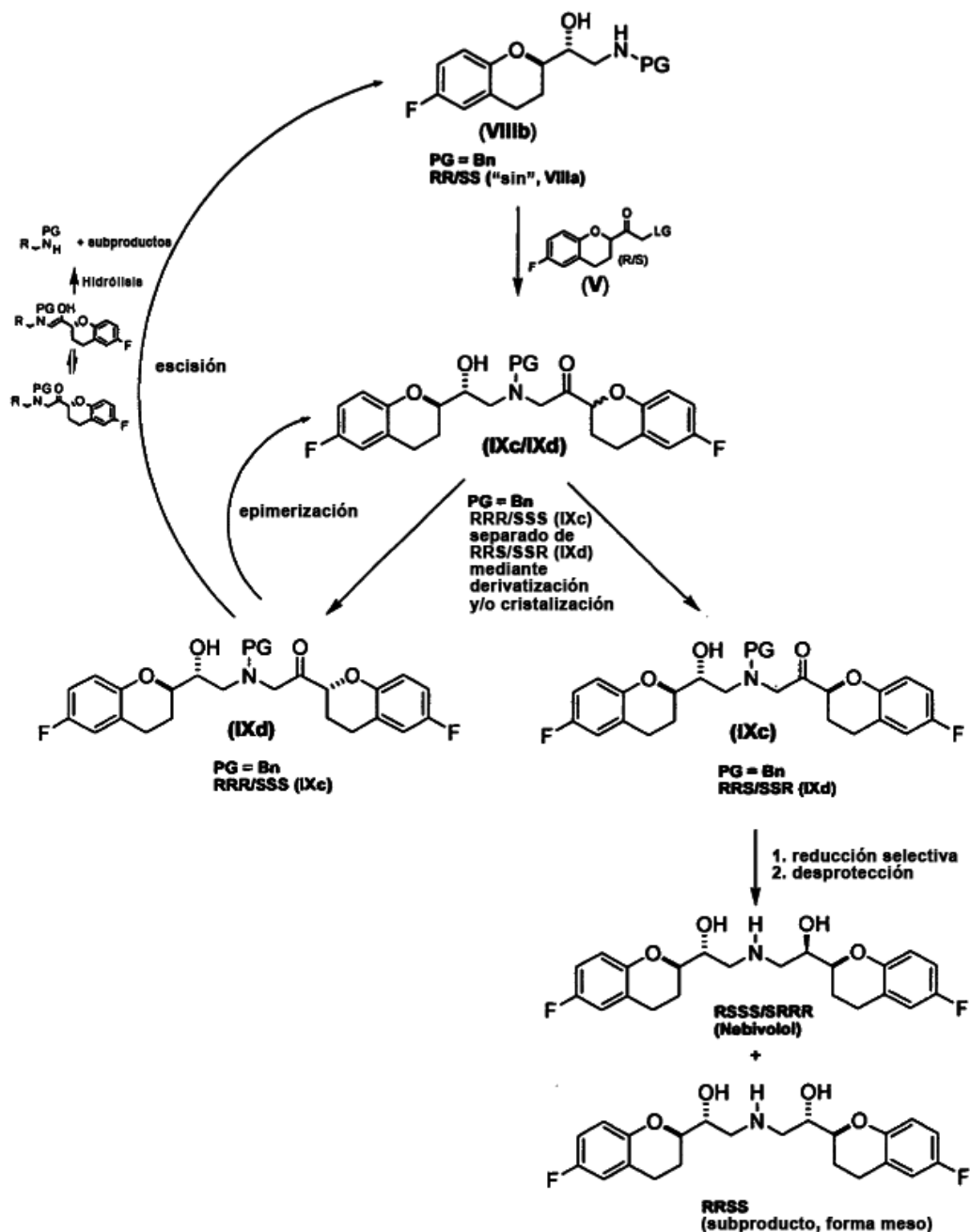


III. Síntesis alternativa de Nebivolol usando el diastereómero **VIIIb**

10

Aunque según la estrategia sintética anteriormente descrita se prefiere producir el diastereómero **VIIIa** como intermedio, también puede utilizarse el diastereómero **VIIIb** indeseado como intermedio para la preparación de Nebivolol racémico como se muestra en el Esquema 22.

Esquema 22



Son también posibles otros procedimientos de reciclado similares. Por ejemplo, en contraposición con la ruta que usa el compuesto **VIIIa** preferido, el uso del compuesto **VIIIb** suministrará después de la etapa de alquilación una mezcla diastereomérica de compuestos **IXc** e **IXd**. La reducción del compuesto **IXd** dará, después de la desprotección, Nebivolol y la segunda forma meso que tiene la configuración **RRSS** (en contraposición, la ruta preferida produce la forma meso que tiene la configuración **RSRS**). Tal como se ha mencionado anteriormente, la forma meso que tiene la configuración **RSRS** es más soluble que la segunda forma meso (**RRSS**), y por lo tanto el Nebivolol contaminado con el diastereómero **RSRS** (según la ruta preferida) puede purificarse fácilmente mediante recristalización. En el caso de contaminación con **RRSS** del Nebivolol, la purificación podría llevarse a cabo también mediante recristalización, pero debido a la solubilidad similar del diastereómero **RRSS** en comparación con la solubilidad del Nebivolol, la purificación es más difícil y tiene que tenerse en cuenta la pérdida de rendimiento.

5

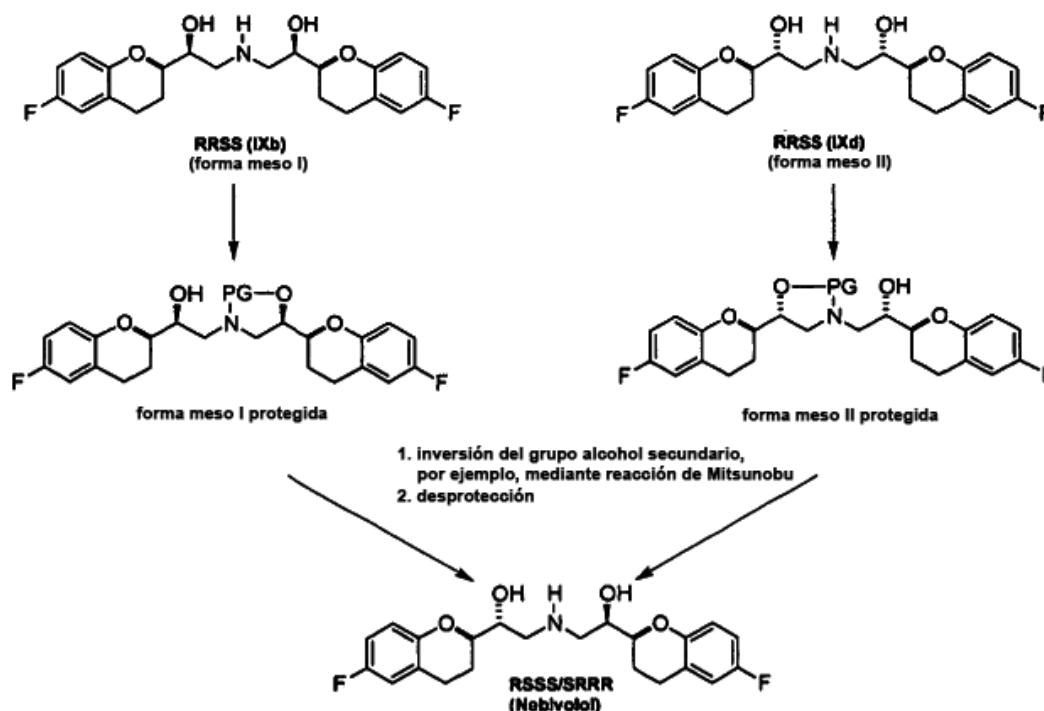
10

IV. Reciclado de las formas meso de Nebivolol (RSRS y RRSS)

Ambas formas meso de Nebivolol obtenidas según los procedimientos descritos anteriormente pueden convertirse directamente en Nebivolol después de una protección adecuada (por ejemplo, carbamato cíclico, grupo sililo cíclico, etc.), seguida de inversión del grupo alcohol secundario (por ejemplo, mediante reacción de Mitsunobu) y desprotección tal como se muestra en el Esquema 23.

5

Esquema 23



Las reacciones de protección, desprotección e inversión pueden efectuarse mediante procedimientos conocidos en la materia.

10

Aunque estos procedimientos reducen los costes y potencian la eficacia al reciclar el diastereómero indeseado, siguen requiriendo etapas adicionales para el reciclado y aislamiento de los compuestos deseados. Para reducir los costes y el impacto ambiental, se logra una mejora adicional para la preparación del compuesto **IXa/IXa'** tal como se describe a continuación.

15

Se descubrió adicionalmente que, en ciertas condiciones, puede lograrse un enriquecimiento adicional que favorece la formación de **IXa** mediante la epimerización de la mezcla equimolar de **IXa** e **IXb**, lo cual da como resultado un procedimiento más eficaz que los procedimientos de reciclado descritos anteriormente. Dicho aumento de la relación de diastereómero deseado a diastereómero indeseado en la mezcla da como resultado la mejora del rendimiento y el rendimiento en volumen y facilita el aislamiento de **IXa** mediante cristalización fraccionada. Finalmente, se reducen también los desechos y el tiempo de producción mediante este procedimiento.

20

Por consiguiente, esta invención proporciona nuevos procedimientos y condiciones para aumentar la relación diastereoisomérica de **IXa** e **IXb** en la etapa 7 (Figura 6) de aproximadamente 1:1 hasta 9:1 antes de llevar a cabo el aislamiento de **IXa** (véanse las Figuras 7-9).

25

Puede obtenerse un aumento de la relación diastereoisomérica utilizando un procedimiento de epimerización-cristalización simultánea que comprende la epimerización de una mezcla consistente en los compuestos **IXa** e **IXb** en una relación de aproximadamente 1:1 en presencia de una base adecuada y en un disolvente orgánico en el cual la solubilidad del compuesto **IXa** sea ligeramente peor que la solubilidad del compuesto **IXb**.

30

La Figura 7 muestra el procedimiento de epimerización-cristalización simultánea, el cual es un procedimiento dinámico para enriquecer la relación diastereoisomérica y obtener el diastereómero deseado (los compuestos **IX** se ilustran en formas acíclicas).

Puede ser un grupo protector (PG) cualquier grupo protector de amina apropiado. El PG se selecciona preferiblemente de un grupo alilo o un grupo arilmetilo sustituido o no sustituido; el PG más preferido es un grupo bencilo (Bn). Las bases adecuadas para la epimerización pueden seleccionarse de alcóxidos, amidinas, guanidinas o fosfacenos, siendo las bases preferidas las amidinas tales como, por ejemplo, diazabicicoundeceno (DBU), diazabiciclononeno (DBN) y la base más preferida es DBU. La base puede utilizarse a al menos 0,05 equivalentes y se prefieren 0,25 equivalentes. La epimerización se lleva a cabo preferiblemente en un intervalo de temperatura entre 20 y 70°C y lo más preferiblemente entre 40 y 70°C. Pueden utilizarse también a temperaturas inferiores, pero prolongan el tiempo de reacción, y a temperaturas superiores pueden causar una mayor tasa de degradación. La epimerización puede llevarse a cabo en condiciones isotérmicas, pero se prefiere un lento enfriamiento de la mezcla dentro del intervalo de temperaturas descrito. El disolvente orgánico puede seleccionarse de disolventes en los cuales puede crearse una suspensión dentro del intervalo de temperaturas descrito para llevar a cabo el procedimiento de cristalización-epimerización simultánea de la invención. Los disolventes adecuados se seleccionan generalmente de disolventes apróticos, por ejemplo, disolventes aromáticos, éteres, ésteres, amidas o nitrilos o de disolventes próticos tales como, por ejemplo, alcoholes. Se excluyen preferiblemente los disolventes ácidos, los cuales inactivan la base mediante la formación de sal. Se prefieren los disolventes apróticos y el disolvente más preferido es acetonitrilo. Ya que la presencia de agua puede causar la degradación de los compuestos **IXa** e **IXb**, se prefiere adicionalmente utilizar disolventes en los cuales la cantidad de agua sea menor de un 1,0% y lo más preferiblemente menor de un 0,1%.

La reacción se lleva a cabo convenientemente mediante enfriamiento lento de una suspensión que contiene cantidades equimolares de los compuestos **IXa** e **IXb** en presencia de una base. El compuesto **IXa**, en el cual la cantidad del diastereómero indeseado es $\leq 1\%$, puede aislarse con rendimientos de hasta un 74% y en sólo una etapa sin necesidad de varias recristalizaciones, derivatizaciones selectivas ni etapas de reciclado adicional tales como se han descrito anteriormente.

Por tanto, el procedimiento de epimerización-cristalización simultánea comprende simultáneamente (a) una epimerización de la mezcla consistente en los compuestos **IXa** e **IXb** en presencia de una base adecuada y en un disolvente orgánico y (b) la cristalización favorecida de **IXa** a partir de la mezcla. Es necesario que, durante la epimerización, se retire el compuesto **IXa** del equilibrio mediante cristalización simultánea. Los estudios de epimerización se realizaron en disolución y no en suspensión.

El procedimiento de epimerización-cristalización simultánea para la síntesis del compuesto **IXa** es superior a los procedimientos de cristalización y reciclado anteriormente descritos debido a que la preparación de **IXa** según el procedimiento de derivatización selectiva proporcionaba **IXa** sólo con un 41% de rendimiento en comparación con el rendimiento del 74% según el procedimiento de epimerización-cristalización simultánea. Para obtener el mismo rendimiento con el procedimiento anterior es, por tanto necesario llevar a cabo varias etapas de reciclado que requieren más tiempo y productos químicos y producen más desechos. Además, las pequeñas cantidades de los compuestos **IXa/IXb** perdidas en el nuevo procedimiento durante el aislamiento de **IXa** pueden recuperarse fácilmente de las aguas madre y reutilizarse para el siguiente proceso de epimerización. Recuperar el material perdido y utilizarlo en el siguiente procedimiento de epimerización aumenta adicionalmente la eficacia del procedimiento de epimerización-cristalización simultánea.

Se describirá ahora el procedimiento de epimerización-cristalización simultánea empleando la Figura 8 como ejemplo. La Figura 8 muestra la epimerización de una mezcla de compuestos **IXa** e **IXb**, en los cuales PG es un grupo bencilo (Bn). Los compuestos **IXa** e **IXb** se ilustran en la forma de cadena abierta (acíclica). En disolución, está presente un equilibrio de las formas acíclicas **IXa** e **IXb** con las correspondientes formas cíclicas **IXa'** e **IXb'**. Para la epimerización, se requiere la forma acíclica, la cual tiene un protón ácido en el centro quiral en posición α al grupo carbonilo.

Se calienta una suspensión de una mezcla consistente en una relación casi equimolar de los compuestos **IXa** e **IXb** en acetonitrilo a una temperatura interna de 70°C. Después de enfriar a 60°C, se añade DBU (0,25 eq.) y se lleva a cabo la epimerización enfriando la mezcla a 40°C usando el gradiente de temperatura descrito en la Tabla 9.

Tabla 9

Tiempo [h]	Temperatura interna [°C]
0	60
0,5	55
1,5	50
5,5	50
5,75	45

8,5	45
8,75	40
13,5	40

5 Se detiene la reacción añadiendo ácido acético (0,25 eq.) y se enfría la mezcla a 25°C. Se aísla el producto bruto mediante filtración y se purifica adicionalmente formando una suspensión en acetonitrilo. Se realiza la filtración después de acabar el procedimiento de epimerización-cristalización simultánea, aislándose **IXa**. La siguiente suspensión en acetonitrilo es sólo una etapa de purificación adicional para retirar las impurezas restantes y pequeñas cantidades del diastereómero indeseado. La Tabla 10 muestra el éxito de la epimerización controlada mediante controles regulares durante el proceso (IPC) (determinada mediante HPLC).

Tabla 10

IPC	Tiempo [h]	Temperatura [°C]	Relación de IXa/IXb
1	0	-	50,8/49,2 (material de partida)
2	0,5	55,5	56,1/43,9
3	1,5	50	62,9/37,1
4	2,5	50	66,3/33,7
5	3,5	50	71,0/ 29,0
6	4,5	50	75,1/24,9
7	5,5	50	78,7/21,3
8	7,5	45	85,0/15,0
9	8,5	45	87,3/12,7
10	9,5	40	82,0/18,0
11	10,5	40	85,2/14,8
12	11,5	40	89,7/10,3
13	13,5	40	89,2/10,8

10 Puesto que la descomposición de **IXa/IXb** durante la epimerización está fomentada por el H₂O, se prefiere que el material de partida, así como el acetonitrilo, sean casi anhidros (Tabla 11). Se incubó una mezcla de **IXa/IXb** a 50°C en presencia de 0,25 eq. de DBU y diversas cantidades de H₂O. Se determinó periódicamente la cantidad de **IXa/IXb** restante mediante HPLC. Se demuestran los resultados en la Tabla 11.

Tabla 11

% de H ₂ O en ACN (v/v)	2 h	7 h	22 h
0,01	91%	86%	73%
0,2	91%	86%	75%
1,0	89%	81%	66%

15 Las temperaturas superiores a 70°C durante más de 30 min deben evitarse, puesto que **IXa/IXb** no son completamente estables por encima de 70°C. Se controlaron la descomposición y epimerización agitando una suspensión de **IXa** en ACN durante 21 h a la temperatura apropiada tal como se muestra en la Tabla 12.

Tabla 12

Temperatura [°C]	Descomposición [%]	Epimerización [%] ¹⁾ (IXa→IXb)
75-78	6,8	5,6
65	0,8	0,2
50	No detectada	No detectada

¹⁾ Puesto que la velocidad de descomposición de **IXa** e **IXb** puede ser diferente, sigue siendo desconocido si el cambio de relación está causado por una descomposición más rápida de **IXa** que por epimerización.

La Figura 9 demuestra un procedimiento de preparación de Nebivolol racémico y sus sales farmacéuticamente aceptables en el cual la etapa 7b exhibe la etapa de epimerización-cristalización simultánea de la invención.

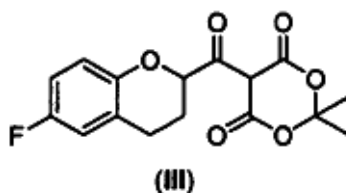
Los parámetros para la etapa de epimerización-cristalización simultánea de la invención se seleccionaron basándose en la verificación de que la solubilidad del compuesto **IXa** es menor que la solubilidad del compuesto **IXb**. Por tanto, se descubrió que **IXa** puede cristalizarse favorablemente y con ello retirarse del equilibrio, mientras que en disolución el equilibrio de ambos diastereómeros puede regenerarse mediante la epimerización del diastereómero **IXb** indeseado en presencia de una base. Se investigó el equilibrio a diferentes temperaturas con una cierta base en un cierto disolvente y ciertas velocidades de enfriamiento. El enfriamiento es necesario para completar la cristalización y para optimizar el rendimiento. Puesto que el enfriamiento reduce la solubilidad de ambos diastereómeros, se obtuvieron las condiciones para una cristalización adicional favorable al diastereómero deseado. Debido a que la epimerización es más lenta a temperaturas inferiores, el ajuste del equilibrio es también más lento. Se obtuvo una relación de epimerización equilibrada entre la velocidad de epimerización para ajustar el equilibrio en disolución y de enfriamiento de la mezcla para favorecer la cristalización de **IXa**. Por lo tanto, es necesario un gradiente de temperatura (tal como se ha descrito en la Tabla 9 y en los ejemplos 19 y 20 que siguen) para mantener una relación equilibrada entre la velocidad de epimerización y las etapas de cristalización. Puesto que las temperaturas superiores pueden causar también la degradación de los compuestos **IXa** e **IXb**, lo cual está más favorecido en presencia de agua, han de encontrarse condiciones para el procedimiento de epimerización-cristalización en las cuales la degradación se reduzca al mínimo para evitar la pérdida de rendimiento.

La invención se ilustrará con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos, pero debe entenderse que no se considera que la presente invención esté limitada a ellos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1:

Etapas 1: Preparación de (±)-5-[6-fluorocroman-2-carbonil]-2,2-dimetil[1,3]dioxano-4,6-diona (compuesto **III**).

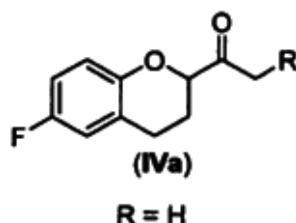


Se añadió cloruro de tionilo (109,21 g, 918 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 20-25°C a una suspensión de ácido 6-fluorocromano-2-carboxílico (90,00 g, 459 mmol) y DMF (1,68 g, 23 mmol) en tolueno (635 ml). Después de ello, se calentó la suspensión a una temperatura interna de 60-70°C, tras lo cual se obtuvo una disolución amarilla transparente con desprendimiento simultáneo de gas. Se completó la reacción al cabo de 70 min a esta temperatura, y se concentró entonces la mezcla al vacío (temperatura de baño 45-50°C, presión ≤35 mbar (3,5 kPa)), proporcionando el cloruro de ácido cromano-2-carboxílico en forma de un aceite amarillo (112,65 g). Se disolvió el producto bruto en cloruro de metileno (65 ml) y se añadió lentamente en atmósfera de nitrógeno a una disolución de ácido de Meldrum (70,90 g, 482 mmol) y piridina (72,62 g, 918 mmol) en cloruro de metileno (261 ml) a una temperatura interna de 0-10°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción a 20-25°C durante 50 min y se agitó a esta temperatura durante 30 min adicionales. Se añadieron entonces cloruro de metileno (325 ml) y agua (325 ml) a la suspensión marrón creada. Se agitó la mezcla bifásica durante 5 min, se separó y se extrajo posteriormente la fase orgánica dos veces con agua (200 ml cada vez), y entonces con disolución acuosa de HCl 2 N (250 ml) y finalmente con agua (250 ml). Después de secar sobre Na₂SO₄, se filtró la fase orgánica y se concentró al vacío (≤

50 mbar (5,0 kPa)), dando un aceite marrón viscoso (170,76 g) que cristalizó después de 10 min a temperatura ambiente. Se recogió el sólido a 20-25°C en diisopropiléter (500 ml) durante 2 h. Después de filtrar la suspensión, se lavó el producto húmedo con diisopropiléter (70 ml) y se secó al vacío (13 h a 40°C), dando un sólido de color amarillo ocre (rendimiento: 114,71 g, pureza por HPLC: 96,98%).

5 Ejemplo 2:

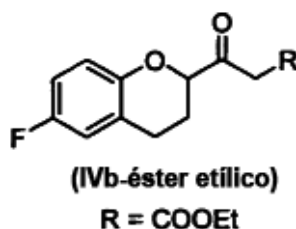
Etapa 2, ruta A: Preparación de (±)-1-(6-fluorocroman-2-il)etanona (compuesto **IVa**)



10 Se reprodujo el ejemplo 1 usando 16 g de ácido 6-fluorocromano-2-carboxílico y se utilizó directamente el residuo obtenido después del procesamiento y la evaporación del cloruro de metileno en la etapa 2, ruta A. Se calentó durante 70 min a reflujo una mezcla del producto bruto así obtenido (compuesto **III**) con agua (40 ml) y ácido acético (40 ml) y se enfrió entonces a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla de reacción con cloruro de metileno (40 ml) y se lavó la fase orgánica dos veces con disolución acuosa de NaOH 1 N (20 ml cada vez). Después de secar sobre MgSO₄, se filtró la fase orgánica y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre sílice usando acetato de etilo/ciclohexano (1/3 en volumen) como eluyente. La recogida de la segunda fracción y la evaporación del disolvente dieron el producto en forma de un aceite amarillo (rendimiento: 11,89 g, pureza por HPLC: 98,76%).

Ejemplo 3:

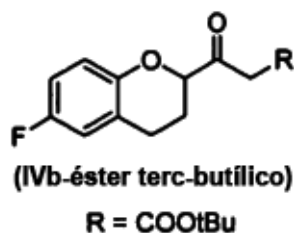
Etapa 2, ruta B: Preparación de éster etílico del ácido (±)-3-(6-fluorocroman-2-il)-3-oxopropiónico (compuesto **IVb** en forma de éster etílico).



20 Se reprodujo el ejemplo 1 usando 16 g de ácido 6-fluorocromano-2-carboxílico y se utilizó directamente el residuo obtenido después del procesamiento y la evaporación del cloruro de metileno para la etapa 2, ruta B. Se calentó a reflujo durante 75 min una suspensión de este producto bruto (compuesto **III**) en etanol (150 ml), tras lo cual se obtuvo una disolución transparente. Después de enfriar la disolución a temperatura ambiente y evaporar el disolvente, se repartió el residuo entre cloruro de metileno (80 ml) y agua (80 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase orgánica con una disolución acuosa de NaOH 1 N (40 ml). Se secó la disolución de cloruro de metileno sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo/ciclohexano (1/4 en volumen) como eluyente. La recogida de la primera fracción y la evaporación del disolvente dieron el producto en forma de un aceite amarillo-marrón (rendimiento: 11,89 g, pureza por HPLC: 92,45%).

Ejemplo 4:

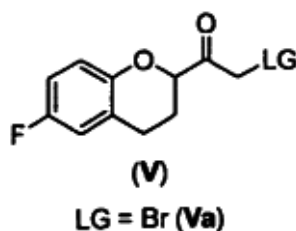
Etapa 2, ruta B: Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (±)-3-(6-fluorocroman-2-il)-3-oxopropiónico (compuesto **IVb** en forma de éster *terc*-butílico)



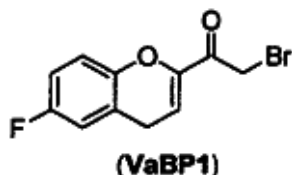
Se añadió *tert*-butanol (83,90 g) a temperatura ambiente a una suspensión del compuesto **III** (94,00 g) (obtenido mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1) en tolueno (280 ml). Se calentó la suspensión a la temperatura interna de 70-80°C, tras lo cual se obtuvo una disolución transparente con desprendimiento simultáneo de gas. Se completó la reacción al cabo de 80 min. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se extrajo sucesivamente con una disolución saturada de NaHCO₃ (235 ml) y una disolución saturada de NaCl. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, dando el producto en forma de un aceite naranja-marrón (rendimiento: 95,79 g, pureza por HPLC: 97,20%; el producto bruto contenía pequeñas cantidades de tolueno). Se utilizó el producto bruto para la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Ejemplo 5:

Etapa 3, ruta A: Preparación de (±)-2-bromo-1-(6-fluorocroman-2-il)etanona (compuesto **Va**).



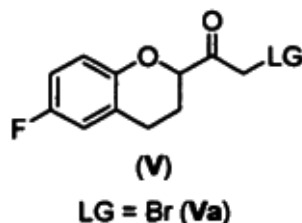
Se añadió TMSCl (3,2 ml) a una disolución de LDA 2 M (9,0 ml) en 20 ml de THF a -78°C durante 10 min. Se añadió entonces una disolución del compuesto **IVa** (3,0 g) (obtenido mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 2) en THF (3 ml) y, después de 10 min, se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 40 min. Precipitó un sólido blanco y se repartió la suspensión entre ciclohexano (100 ml) y disolución de NaHCO₃ al 10% fría (60 ml). Se diluyó la fase acuosa con agua (20 ml) y se separó. Se extrajo la fase orgánica dos veces con disolución de NaHCO₃ al 10% (30 ml cada vez), se secó sobre Na₂SO₄, se secó y se concentró. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno (15 ml) y se enfrió a una temperatura interna de 0-5°C. Se añadió una suspensión de NBS (2,94 g) en cloruro de metileno (10 ml) a esta mezcla. Después de agitar durante 1,5-2 h a esta temperatura, se vertió la mezcla de reacción en disolución de NaHCO₃ al 10% (15 ml), se separó la fase orgánica y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo/ciclohexano (1/5 en volumen) como eluyente. La recogida de la primera fracción y la evaporación del disolvente dieron una mezcla de productos consistente en el compuesto **Va** (al 78,1% por HPLC) y el correspondiente subproducto (**VaBP1**)



que se creó mediante bromación no selectiva seguida de eliminación en forma de un aceite amarillo-marrón (rendimiento: 2,17 g, puesto que el compuesto **Va** parece ser menos estable que el compuesto **Vb**, debe almacenarse preferiblemente con exclusión de luz a -20°C).

Ejemplo 6:

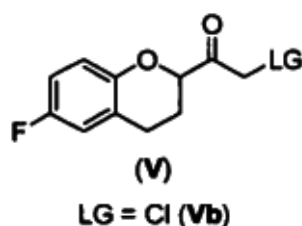
Etapa 3, ruta B: Preparación de (±)-2-bromo-1-(6-fluorocroman-2-il)etanona (compuesto **Va**).



Se añadió N-bromosuccinimida (NBS) (5,04 g) a 5-10°C en porciones a una disolución de compuesto **IVb**-éster *tert*-butílico (10,0 g) (obtenido mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 4) y Mg(ClO₄)₂ (2,32 g) en acetato de etilo (100 ml). Se controló posteriormente la reacción mediante HPLC. Después de la adición, se agitó la mezcla a 5-10°C durante 45 min. Puesto que quedaba un 16% del aducto, se añadió NBS adicional (1,0 g). Se agitó la mezcla durante 20 min a 5-10°C, se dejó calentar entonces a temperatura ambiente y se agitó durante 20 min a esta temperatura. Se separó por filtración el precipitado y se concentraron las aguas madre al vacío, dando éster *tert*-butílico del ácido 2-bromo-3-(6-fluorocroman-2-il)-3-oxopropiónico en forma de un aceite rojo (15,3 g). Para llevar a cabo la hidrólisis y descarboxilación, se suspendió el aceite rojo en ácido acético (42 ml) y ácido fórmico (49 ml) y se calentó la mezcla a una temperatura interna de 80-85°C, tras lo cual se observó el desprendimiento de gas. Después de 60 min, se completó la reacción y se concentró la mezcla al vacío, dando un aceite marrón. Se disolvió entonces el aceite en acetato de etilo (50 ml) y n-hexano (50 ml) y se extrajo la disolución sucesivamente dos veces con disolución semisaturada de NaCl (20 ml cada vez) y con disolución saturada de NaHCO₃ (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío, dando un aceite ámbar que se suspendió en ciclohexano. Se inició la cristalización a temperatura ambiente mediante sembrado. Después de 45 min, se filtró la suspensión dando el compuesto **Va** (2,98 g, sólido beige) después de secar. Se obtuvieron cantidades adicionales del compuesto **Va** (1,9 g) a partir de las aguas madre después de agitar a 6-7°C durante 1,5 h, filtrar y secar (rendimiento global: 4,88 g, pureza por HPLC: 98,5%; puesto que el compuesto **Va** parece ser menos estable que el compuesto **Vb**, debe almacenarse preferiblemente con exclusión de luz a -20°C).

Ejemplo 7:

Etapa 3, ruta B: Preparación de (±)-2-cloro-1-(6-fluorocroman-2-il)etanona (compuesto **Vb**).



Se añadió lentamente Mg(ClO₄)₂ (21,40 g) a temperatura ambiente a una disolución del compuesto **IVb**-éster *tert*-butílico (105,59 g) (obtenido mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 4) en acetato de etilo (800 ml). Después de ello, se añadió NCS (41,80 g) en porciones a 20-25°C durante 3,5-4 h y se controló posteriormente la reacción mediante HPLC. Después de completar la adición, se agitó la suspensión amarilla durante 30 min a 20-25°C y entonces se filtró. Se lavó la torta de filtrado con acetato de etilo (100 ml), se extrajeron sucesivamente los filtrados combinados con disolución saturada de NaCl (150 ml) y agua (150 ml) y después de ello se concentraron al vacío (60 mbar (6,0 kPa)), dando un aceite marrón (116,82 g). Para llevar a cabo la hidrólisis y descarboxilación, se suspendió el aceite marrón en una mezcla de ácido acético (420 ml), ácido fórmico (390 ml) y agua (80 ml). Se calentó la disolución a una temperatura interna de 80-90°C, tras lo cual se observó el desprendimiento de gas. Después de completar la reacción (al cabo de 2 h), se concentró la disolución al vacío (\leq 30 mbar (3,0 kPa)), dando un aceite naranja oscuro (83,25 g), el cual se disolvió en acetato de etilo (400 ml). Se extrajo esta disolución sucesivamente con una disolución semisaturada de NaCl (300 ml), una disolución saturada de NaHCO₃ (300 ml) y agua (100 ml). Después de secar sobre Na₂SO₄, se filtró la suspensión y se concentró, dando inicialmente un aceite rojo (80,00 g) que cristalizó lentamente a temperatura ambiente. Para purificación adicional, se disolvió el producto bruto (77,0 g) en isopropanol (240 ml) a una temperatura interna de 45-50°C. Se sembró la disolución para iniciar la cristalización y se enfrió a 0-5°C. Después de 75 min de agitación a 0-5°C, se filtró la suspensión y se lavó la torta de filtrado con isopropanol frío (40 ml). Se secó el producto húmedo al vacío a 35-40°C, dando un sólido amarillento (57,13 g, pureza por HPLC: 99,00%).

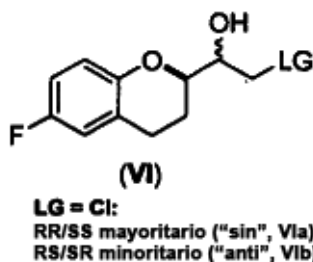
Ejemplo 8:

Etapas 1-3: Preparación de (\pm)-2-cloro-1-(6-fluorocroman-2-il)etanona (compuesto **Vb**) a partir de ácido 6-fluorocromano-2-carboxílico (**II**)

Se calentó lentamente bajo atmósfera de nitrógeno a una temperatura interna de 70-80°C (a una temperatura interna de 57°C empezó el desprendimiento de gas) una mezcla de ácido 6-fluorocromano-2-carboxílico (114,4 g, ensayo= 99%, 577 mmol), cloruro de tionilo (83,15 g, 692 mmol) y DMF (2,18 g, 30 mmol) en tolueno (471 g). Cuando se completó la reacción (al cabo de 40 min a 78°C, el análisis de HPLC mostró un 98,6% del correspondiente cloruro de ácido), se separó por destilación una cantidad de 208 g de disolvente al vacío (presión: 220 (22,0) (inicio)-155 (15,5) (final) mbar (kPa), temperatura interna: 73 (inicio)-69 (final) °C, temperatura de vapor: 39 (inicio)-63 (final) °C). Se cargó un segundo matraz con ácido de Meldrum (89,1 g, 606 mmol), piridina (89 ml, 1,11 mol) y cloruro de metileno (375 ml). Después de enfriar esta mezcla a una temperatura interna de 0-5°C, se añadió lentamente la disolución preparada anteriormente de cloruro del ácido 6-fluorocromano-2-carboxílico en tolueno a una temperatura interna de 0-5°C. Se dejó entonces calentar la mezcla de reacción a 20°C durante 80 min (un análisis de HPLC durante el proceso mostró un 92,6% de producto). Se añadió *terc*-butanol (81,0 g, 1,08 mol) y se calentó lentamente la mezcla (durante 4 h) a una temperatura interna de 70-80°C con destilación simultánea del disolvente y desprendimiento de gas. Durante el calentamiento (después de 75 min y a una temperatura interna de 56°C), se añadió *terc*-butanol adicional (75 g, 1,00 mol). La destilación y desprendimiento del gas se detuvieron cuando la temperatura interna alcanzó los 75-80°C (en ese momento se habían separado por destilación 370 g de disolvente). Cuando un análisis de HPLC durante el proceso mostró completada la reacción, se enfrió la mezcla a 20°C y se añadió una disolución de ácido sulfúrico (41,8 g) en agua (200 ml). Se separó la fase orgánica, se extrajo dos veces con una disolución saturada de NaHCO₃ (200 ml cada vez) y se concentró entonces al vacío aproximadamente a un 60% del volumen (presión: 370-150 mbar (37,0-15,0 kPa)); nota: durante la destilación, el agua debe retirarse completamente) y se diluyó a temperatura ambiente con acetato de etilo (450 ml). Después de la adición de Na₃PO₄ (91,5 g), se añadió lentamente cloruro de sulfurilo (53 ml) (durante 3 h) a una temperatura interna de 10-20°C y se continuó la agitación hasta que un análisis de HPLC durante el proceso mostró completada la reacción (aprox. 1 h). Se extrajo la mezcla dos veces con agua (150 ml cada vez) y se destiló al vacío (presión: 150-170 mbar (15,0-17,0 kPa)) hasta obtener 305 g de destilado. Después de ello, se añadió ácido acético (400 ml) y se destiló la mezcla al vacío de nuevo (presión: 30-40 mbar (3,0-4,0 kPa)) hasta obtener 292 g adicionales de destilado. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (84 ml) y se agitó la mezcla a una temperatura interna de 40-50°C hasta completar la reacción (hidrólisis y descarboxilación) (4 h, controlado por HPLC). Después de separar por destilación 100 g de disolvente al vacío, (presión: 200-40 mbar (20-4 kPa)); retirada del tolueno y *terc*-butanol restantes), se diluyó la emulsión a una temperatura interna de 20°C con ácido acético (70 ml) dando una disolución. Se añadieron entonces agua (20 ml) y cristales de siembra para iniciar la cristalización. Cuando se inició la cristalización, se añadió lentamente agua adicional (230 ml). Se agitó la suspensión a temperatura ambiente (15 h), se filtró entonces y se lavó la torta de filtrado con una mezcla de ácido acético y agua (v/v = 1/1, 100 ml). Se secó el producto húmedo al vacío a 40°C, dando un sólido ocre (rendimiento global: 101,84 g, pureza por HPLC: 98,9%).

Ejemplo 9:

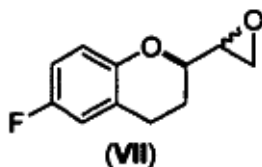
Etapas 4: Preparación de (\pm)-2-cloro-1-(6-fluoro-(2R*)-croman-2-il)-(1R*)-etan-1-ol (compuesto **Vla**) y (\pm)-2-cloro-1-(6-fluoro-(2S*)-croman-2-il)-(1R*)-etan-1-ol (compuesto **Vlb**)



Se añadió el compuesto **Vb** (33,74 g) a 0-5°C a una disolución de ZnCl₂ (40,3 g) en metanol (470 ml) y se agitó la mezcla hasta que se disolvió todo el sólido (1 h). Se enfrió la disolución a -10°C y se añadió NaBH₄ en porciones durante 35 min. Después de completada la reacción controlada por HPLC, se concentró la mezcla a un volumen de aproximadamente 150 ml y se diluyó entonces con tolueno (400 ml). Se extrajo sucesivamente la disolución orgánica dos veces con una disolución de HCl 1,0 N (200 ml cada vez) y con una disolución saturada de NaHCO₃ (100 ml). Después de secar sobre MgSO₄, se filtró la suspensión y se evaporó el disolvente al vacío, dando un aceite amarronado (35,28 g, relación de **Vla/Vlb** = 61/39; la mezcla de producto bruta contiene pequeñas cantidades de tolueno). Se utilizó el producto bruto para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 10:

Etapa 5: Preparación de (±)-6-fluoro-[(2R*)-oxiran-2-il]-(2S*)-cromano (compuesto **VIIa**) y (±)-6-fluoro-[(2R*)-oxiran-2-il]-(2R*)-cromano (compuesto **VIIb**)

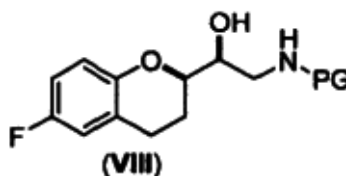


**RS/SR mayoritario ("sin", VIIa)
RR/SS minoritario ("anti", VIIb)**

- 5 Se añadió una disolución metanólica de NaOMe (al 30%, 30,9 g) a 20-25°C a una disolución de una mezcla de compuestos **Vla** y **Vlb** (37,9 g, relación de **Vla/Vlb** = 61/39) en metanol (380 ml). Se controló la reacción mediante HPLC y, después de agitar durante 3,5 h a 20-25°C, se añadió disolución metanólica de NaOMe adicional (al 30%, 1,4 g). Después de completada la reacción (al cabo de 3,5 h), se neutralizó la mezcla mediante la adición de ácido acético y se concentró entonces al vacío. Se repartió el residuo entre cloruro de metileno (300 ml) y una disolución semisaturada de NaCl (200 ml). Se separaron las fases y se secó la fase orgánica sobre MgSO₄. Después de filtrar, se concentró el filtrado, dando un aceite amarillado (32,1 g, relación de **VIIa/VIIb** = 61/39). Se utilizó directamente el producto bruto para la siguiente etapa.
- 10

Ejemplo 11:

- 15 Etapa 6: Preparación de (±)-2-bencilamino-1-[6-fluoro-(2R*)-croman-2-il]-(1S*)-etan-1-ol (compuesto **VIIIa**) y (±)-2-bencilamino-1-[6-fluoro-(2R*)-croman-2-il]-(1R*)-etan-1-ol (compuesto **VIIIb**) y separación de los diastereómeros **VIIIa** y **VIIIb**



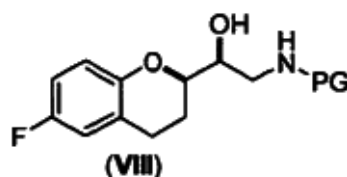
**PG = Bn
RS/SR mayoritario ("sin", VIIIa)
separado del
RR/SS minoritario ("anti", VIIIb)
mediante cristalización fraccionada**

- 20 Se añadió lentamente una mezcla de los compuestos **VIIa** y **VIIb** (relación: 57/43) (durante 1,5 h) a una temperatura interna de 40°C a una disolución de bencilamina (5,4 g) en 2-propanol (30 ml). Después de completada la reacción controlada mediante HPLC, se enfrió la disolución a temperatura ambiente y se añadió material de sembrado. A continuación, se separaron los diastereómeros **VIIIa** y **VIIIb** mediante cristalización fraccionada. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 1 h y se filtró, dando un sólido incoloro después de secar al vacío (1,01 g). Se concentraron las aguas madre hasta obtener 25 g de residuo. Después de ello, se calentó la mezcla concentrada a 60°C y se enfrió durante 3 h a 0-5°C. Se obtuvo producto adicional después de filtrar y secar el producto húmedo al vacío (0,3 g). Se concentraron las aguas madre hasta obtener 15 g de residuo y se añadió diisopropiléter (15 g). Se obtuvo una tercera fracción después de filtrar y secar el producto húmedo al vacío (0,33 g). Se recrystalizaron la segunda y tercera recogidas con 2-propanol (3,7 g) y, después de filtrar, se disolvió el producto húmedo (0,6 g) con la primera recogida en 2-propanol (10 g) a reflujo. Se enfrió la mezcla a 0-5°C y se filtró entonces. Se secó el producto húmedo al vacío, dando un sólido incoloro (rendimiento: 1,1 g, relación de **VIIIa/VIIIb** = 96/4).
- 25
- 30

El diastereómero **VIIIb** pudo obtenerse, por ejemplo, a partir de las aguas madre después de concentración hasta sequedad, seguido de procesamiento extractivo y cristalización.

Ejemplo 12:

- 35 Etapas 4-6: Preparación de (±)-2-bencilamino-1-[6-fluoro-(2R*)-croman-2-il]-(1S*)-etan-1-ol (compuesto **VIIIa**) y (±)-2-bencilamino-1-[6-fluoro-(2R*)-croman-2-il]-(1R*)-etan-1-ol (compuesto **VIIIb**) a partir de (±)-2-cloro-1-(6-fluorocroman-2-il)etanona (compuesto **Vb**) y separación de los diastereómeros **VIIIa** y **VIIIb**

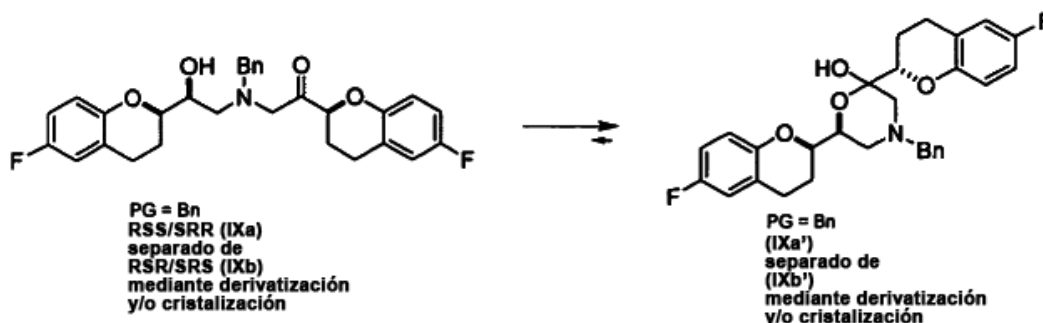


PG = Bn
RS/SR mayoritario ("sin", VIIIa)
separado del
RR/SS minoritario ("anti", VIIIb)
mediante cristalización fraccionada

Se disolvieron el compuesto **Vb** (76,31 g, 324 mmol) y $ZnCl_2$ (22,53 g, 162 mmol) en etanol (648 ml) a una temperatura interna de 20-30°C. Se enfrió entonces esta disolución a una temperatura interna de -15 a -20 °C y se añadió lentamente una disolución de $NaBH_4$ (12,77 g, 324 mmol) y $NaOMe$ (4 ml de una disolución al 30% en MeOH) en MeOH (136 ml). Durante la adición, se mantuvo la temperatura interna a entre -20 y -10°C y se controló la reacción mediante HPLC. Después de completada la reacción, se dejó calentar la mezcla a 0-5°C y se añadió ácido clorhídrico (160 ml de disolución de HCl 2 N). Se dejó calentar la mezcla a 20-25°C y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Se retiró casi completamente el disolvente al vacío, dando una suspensión marrón (191,3 g). Se repartió este residuo entre ácido clorhídrico (160 ml de disolución de HCl 2 N) y MTBE (450 ml). Se separó la fase orgánica, se extrajo con ácido clorhídrico (30 ml de disolución acuosa de HCl 2 N) y entonces dos veces con agua (250 ml cada vez) y se concentró al vacío, dando un aceite marrón (79,77 g, relación de **Via/VIb** = 63,5/36,5). Después de disolver el aceite en 2-propanol, se añadió una disolución de $NaOMe$ en MeOH (64,18 g, concentración: 30%) a una temperatura interna de 20-25°C. Se controló la reacción por HPLC. Después de completada la reacción, se enfrió la mezcla a 0-5°C y se neutralizó mediante la adición de ácido acético (1,9 ml). Se filtró la suspensión por Celite y se lavó la torta de filtrado con 2-propanol (25 ml). Se concentró el filtrado al vacío, dando una disolución semiconcentrada turbia amarroada (115,97 g). Se filtró de nuevo esta mezcla y se lavó la torta de filtrado con 2-propanol (25 ml), dando una disolución marrón transparente que se añadió entonces lentamente (durante 3 h) a una disolución de bencilamina (105,2 g, 972 mmol) en 2-propanol (352 ml) a una temperatura interna de 33-38°C. Se controló la reacción por HPLC y se sembró para iniciar la cristalización del producto durante la reacción. Después de completada la adición, se agitó la mezcla durante 3,5 h a 25-30°C, se enfrió entonces a 0-5°C y se agitó a esta temperatura durante 1,5 h. Se filtró la suspensión y se lavó la torta de filtrado con 2-propanol (46 ml) preenfriado (0-5°C). Se secó el producto húmedo al vacío a 50-55°C, dando un sólido de color ligeramente beige (42,23 g, relación de **VIIIa/VIIIb** = 92/8). Se disolvió el producto bruto en acetonitrilo (294 ml) mediante calentamiento a reflujo. Se enfrió lentamente la disolución a 0-5°C (6-7h), se filtró y se lavó la torta de filtrado con acetonitrilo (38 ml). Se secó el producto húmedo al vacío a 50-55°C, dando un sólido blanco (rendimiento global: 38,2 g, relación de **VIIIa/VIIIb** = 98,8/1,2, pureza por HPLC de **VIIIa**: 98,62%).

Ejemplo 13:

Etapa 7: Preparación de (\pm)-2-{bencil-[2-(6-fluoro-(2R*)-croman-2-il)-(2S*)-hidroxietil]amino}-1-(6-fluoro-(2S*)-croman-2-il)etanona (compuesto **IXa**), (\pm)-4-bencil-2-[6-fluoro-(2R*)-croman-2-il]-(6S*)-[6-fluoro-(2S*)-croman-2-il]morfolin-2-ol (compuesto **IXa'**), (\pm)-2-{bencil-[2-(6-fluoro-(2R*)-croman-2-il)-(2S*)-hidroxietil]amino}-1-(6-fluoro-(2R*)-croman-2-il)etanona (compuesto **IXb**) y (\pm)-4-bencil-(6S*)-2,6-bis[6-fluoro-(2R*)-croman-2-il]morfolin-(2S*)-ol (compuesto **IXb'**) y separación de los diastereómeros



Se añadió el compuesto **V** (14,62 g) a una temperatura interna de 40°C a una suspensión del compuesto **VIIIa** (17,5 g), $NaHCO_3$ (9,6 g) y $NaBr$ (0,9 g) en DMF (70 ml). Cuando se completó la reacción (al cabo de 3-3,5 h, controlado por HPLC), se enfrió la suspensión a temperatura ambiente y se diluyó con MTBE (400 ml) y agua (200 ml). Después de ello, se separaron las fases, se extrajo la fase orgánica con agua (100 ml) y se reextrajeron las fases acuosas combinadas con MTBE (100 ml). Después de evaporar las fases orgánicas combinadas, se suspendió el aceite de color ámbar restante (35,0 g) en diisopropiléter (400 ml) y se sembró. Se agitó inicialmente la

suspensión a temperatura ambiente durante 1,5 h y entonces a 0-5°C durante 0,5 h. Después de filtrar, se secó el producto húmedo al vacío, dando un sólido amarillo claro (rendimiento: 23,95 g, pureza por HPLC 97,5%, relación de **IXa/IXa'** a **IXb/IXb'** = 52/48).

5 Se concentraron las aguas madre hasta una cantidad de 56 g, y se enfriaron entonces a 0-5°C y se sembraron. Se obtuvo una segunda recogida después de filtrar y secar (rendimiento: 2,62 g, pureza por HPLC 92,6%, relación de **IXa/IXa'** a **IXb/IXb'** = 43/57).

Se realizó la separación de los diastereómeros mediante cristalización fraccionada con acetonitrilo.

10 Se disolvió la mezcla diastereomérica de los compuestos **IXa/IXa'** y **IXb/IXb'** (relación: 55/45, 2,31 g) en acetonitrilo a una temperatura interna de 70°C. Se sembró la disolución amarilla clara, se enfrió a temperatura ambiente (durante 2-3 h) y se agitó a esta temperatura durante 1,5-2 h. La filtración de la suspensión y secado del producto húmedo dieron una primera recogida (rendimiento: 0,26 g, relación de **IXa/IXa'** a **IXb/IXb'** = 95/5).

15 Se concentraron las aguas madre hasta una cantidad de 30 g y se agitaron a temperatura ambiente después de sembrar. La filtración de la suspensión dio un producto húmedo (1,12 g) que se recrystalizó con acetonitrilo (11,2 g). El secado del producto húmedo al vacío dio una segunda recogida (0,50 g, relación de **IXa/IXa'** a **IXb/IXb'** = 62/38). Esta recogida se recrystalizó con acetonitrilo (10 ml), dando un producto húmedo (0,57 g) que se disolvió de nuevo en acetonitrilo (8 ml) con calentamiento. Se enfrió la disolución a temperatura ambiente y se sembró. Después del filtrado de la suspensión y del secado del producto húmedo dio una tercera recogida (rendimiento: 0,16 g, relación de **IXa/IXa'** a **IXb/IXb'** = 98/2).

20 Se realizó también la separación de los diastereómeros mediante sililación selectiva y cristalización fraccionada.

Procedimiento A:

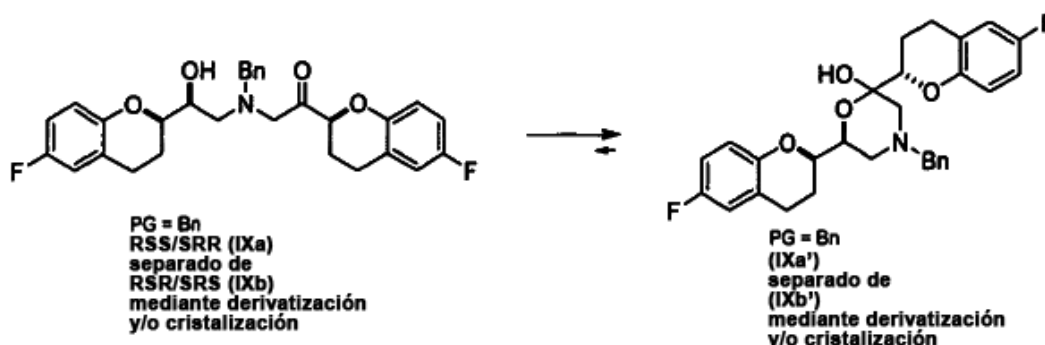
25 Se añadió imidazol (0,417 g) a 0-5°C a una suspensión de compuestos **IX** (2,0 g, preparada según el procedimiento descrito anteriormente, relación de **IXa/IXa'** a **IXb/IXb'** = 52/48) en una mezcla de acetonitrilo (13,5 ml) y THF (1,5 ml). Después de ello, se añadió lentamente TMSC1 (0,228 mg) a esta temperatura durante 3,5-4 h controlando por HPLC. Después de completada la adición, se concentró la mezcla al vacío hasta una cantidad de 8-10 ml y se añadió entonces acetonitrilo (5 ml). Agitando la suspensión a 0-5°C durante 1-1,5 h seguido de filtración dio un producto húmedo blanco (1,31 g), el cual se secó al vacío (rendimiento: 0,82 g, relación de **IXa/IXa'** a **IXb/IXb'** > 98/2).

Procedimiento B:

30 Se añadió imidazol (0,21 g) a 0-5°C a una suspensión de compuestos **IX** (1,0 g, preparada según el procedimiento descrito anteriormente, relación de **IXa/IXa'** a **IXb/IXb'** = 52/48) en MTBE (10 ml). Después de ello, se añadió lentamente TMSC1 (0,115 mg) a esta temperatura durante 3,5-4 h y controlando por HPLC. Se completó la reacción mediante la adición de 4 gotas de TMSC1. Después de ello, se filtró la suspensión y se secó el producto húmedo (0,87 g) al vacío, dando un producto bruto blanco (0,51 g, relación de **IXa/IXa'** a **IXb/IXb'** = 98/2, el producto contiene clorhidrato de imidazol). Para retirar el clorhidrato de imidazol, se recogió el producto bruto a temperatura ambiente en una mezcla de acetonitrilo y agua (3,0 ml, 4/1 en volumen) durante 2,5-3 h. La filtración de la suspensión y el secado del producto húmedo (0,65 g) al vacío dieron un sólido blanco (rendimiento: 0,31 g, relación de **IXa/IXa'** a **IXb/IXb'** = 98/2).

Ejemplo 14:

40 Etapa 7: Preparación de (±)-2-{bencil-[2-(6-fluoro-(2R*)-croman-2-il)-(2S*)-hidroxietil]amino}-1-(6-fluoro-(2S*)-croman-2-il)etanona (compuesto **IXa**), (±)-4-bencil-2-[6-fluoro-(2R*)-croman-2-il]-(6S*)-[6-fluoro-(2S*)-croman-2-il]morfolin-2-ol (compuesto **IXa'**), (±)-2-{bencil-[2-(6-fluoro-(2R*)-croman-2-il)-(2S*)-hidroxietil]amino}-1-(6-fluoro-(2R*)-croman-2-il)etanona (compuesto **IXb**) y (±)-4-bencil-(6S*)-2,6-bis[6-fluoro-(2R*)-croman-2-il]morfolin-(2S*)-ol (compuesto **IXb'**) y separación de los diastereómeros



Se calentó a una temperatura interna de 60-65°C una mezcla de compuesto **VIIIa** (49,0 g, 162,6 mmol, preparado según el ejemplo 12), compuesto **Vb** (42,5 g, 178,9 mmol, preparado según el ejemplo 8), NaBr (1,68 g, 16,3 mmol) y NaHCO₃ (20,5 g, 243,9 mmol) en DMF (200 ml) hasta que un análisis de HPLC durante el proceso mostró una conversión casi completa (aprox. 1 h). Después de ello, se filtró la suspensión y se lavó la torta de filtrado con DMF (70 ml). Se añadieron al filtrado a 50°C agua (15 ml) y cristales de sembrado para iniciar la cristalización. Se precipitó cuidadosamente entonces el producto mediante la adición lenta de agua (durante 4 h) a 50°C. Finalmente, se completó la precipitación mediante la adición de agua (25 ml) a 50°C. Se enfrió la suspensión a 20-25°C y se filtró. Se lavó el producto húmedo con 2-propanol (100 ml) y se secó al vacío a 50°C, dando un sólido blanco (rendimiento: 70,15 g, pureza por HPLC: 99,1%, relación de **IXa/IXa'** a **IXb/IXb'** = 52/48). Se añadió lentamente TMSCl (1,75 ml/h) (7,56 g, 68,2 mmol) a una temperatura interna de -10 a -15°C a una suspensión de este sólido (70,0 g) e imidazol (14,6 g, 214 mmol) en acetonitrilo (385 ml). Después de agitar la suspensión durante 2 h a -5 a 0°C controlando por HPLC, se completó la reacción mediante la adición de TMSCl (1,34 g, 12,3 mol). Se filtró la suspensión y se secó el producto húmedo al vacío a 40°C, dando un sólido blanco (66,45 g, relación de **IXa/IXa'** a **IXb/IXb'** = 92/8). Se recogió este producto en una mezcla de ciclohexano (285 ml) y MTBE (95 ml) a una temperatura interna de 60°C durante 10 minutos. Después de enfriar la suspensión a 25°C y filtrar, se lavó el producto húmedo con ciclohexano (50 ml) y se suspendió de nuevo en ciclohexano (350 ml). Se agitó la suspensión a 60-65°C durante 20 minutos y se enfrió entonces a 25°C y se filtró. Se lavó el producto húmedo con ciclohexano (50 ml) y se secó al vacío a 40°C, dando un sólido blanco (rendimiento global: 28,83 g, relación de **IXa/IXa'** a **IXb/IXb'** = 98,6/1,4).

Ejemplo 15:

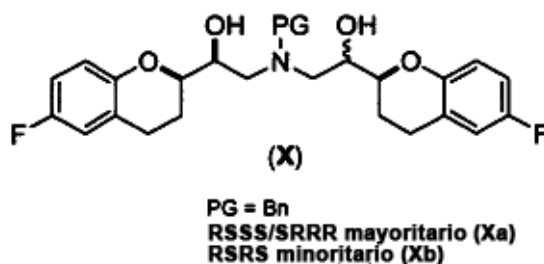
Etapa 8: Preparación de (±)-[2R*[R*[R*(S*)]]]-α,α'-[[[(fenilmetil)imino]bis(metilen)]bis[6-fluorocroman-2-metanol] (compuesto **Xa**) y (±)-[2R*[S*[R*(S*)]]]-α,α'-[[[(fenilmetil)imino]bis(metilen)]bis[6-fluorocroman-2-metanol] (compuesto **Xb**)



Se enfrió a una temperatura interna de -10 a -15°C una disolución del compuesto **IXa/IXa'** (0,40 g, contiene un 2% del compuesto **IXb**) en THF (8,0 ml). Se añadió a esta disolución Ti(OiPr)₄ (0,485 mg) seguido de LiBH₄ (18 mg). Después de agitar a -10 a -15°C durante 1 h y a 0-5°C durante 1,5-2 h, se vertió la mezcla de reacción en una mezcla de cloruro de metileno (10 ml) y disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). Se filtró la suspensión por Celite y se separaron las fases. Después de secar sobre MgSO₄, se concentró la fase orgánica, dando una espuma incolora (418 mg, relación de **Xa/Xb** = 78/22). Se utilizó el producto bruto para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 16:

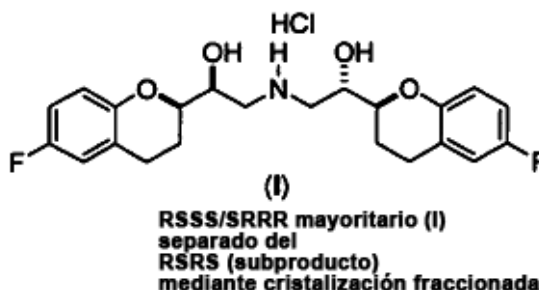
Etapa 8: Preparación de (±)-[2R*[R*[R*(S*)]]]-α,α'-[[[(fenilmetil)imino]bis(metilen)]bis[6-fluorocroman-2-metanol] (compuesto **Xa**)



Se añadió KBH_4 (3,15 g, 56,73 mmol) a una disolución del compuesto **IXa/IXa'** (28,0 g, preparado según el ejemplo 14) y $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (32,9 g, 113,5 mmol) en DME (280 ml) a una temperatura interna de 0°C . Después de agitar a esta temperatura durante 1 h (controlado por HPLC), se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se añadió lentamente ácido clorhídrico (280 ml, disolución acuosa al 10%). Se agitó la suspensión durante 2,5 h. Se filtró la suspensión y se lavó el producto húmedo en primer lugar con una mezcla de DME (25 ml) y ácido clorhídrico (25 ml, disolución acuosa 2 N) y entonces con ácido clorhídrico (50 ml, disolución acuosa 2 N) y dos veces con agua (50 ml cada vez). Se suspendió el producto húmedo en etanol (120 ml) y se calentó a 50°C . Después de ello, se añadió una disolución acuosa de NaOH (8,3 g, 30%), dando inicialmente una disolución transparente, y se calentó la mezcla a 60°C . Después de empezar la cristalización, se añadió agua (33 ml) y se enfrió la suspensión a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión y se lavó el producto húmedo con una mezcla de EtOH/agua (20 ml, v/v = 3/1). A continuación, se disolvió el producto húmedo en EtOH (160 ml) calentando a $70\text{-}75^\circ\text{C}$, y se enfrió entonces a 65°C . Se añadieron agua (40 ml) y cristales de siembra, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante una noche. Después de filtrar, se lavó el producto húmedo con una mezcla de EtOH/agua (30 ml, v/v = 3/1) y se secó al vacío a 50°C , dando un sólido blanco (rendimiento: 21,66 g, pureza por HPLC: 99,85%).

Ejemplo 17:

Etapa 9: Preparación de clorhidrato de (\pm) -[2R*[R*[R*(S*)]]]- α,α' -[iminobis(metilen)]bis[6-fluorocroman-2-metanol] (compuesto **I**) y separación del subproducto clorhidrato de (\pm) -[2R*[S*[R*(S*)]]]- α,α' -[iminobis(metilen)]bis[6-fluorocroman-2-metanol]



Se disolvieron los compuestos **Xa** y **Xb** (418 mg, relación de **Xa/Xb** = 78/22, preparado según el ejemplo 11) en una mezcla de EtOH que contenía 14% de HCl (0,665 g) y MeOH (10 ml). Se hidrogenó esta mezcla a presión normal y temperatura ambiente con catalizador de paladio sobre carbón al 5% (100 mg). Después de completada la reacción (al cabo de 3 h), se diluyó la mezcla con MeOH (25 ml), se calentó a 40°C y se filtró entonces por Celite. Se lavó la torta de filtrado con MeOH caliente (40°C , 30 ml) y se concentraron los filtrados combinados al vacío hasta una cantidad de 7-8 g. Se filtró la suspensión resultante, dando un sólido incoloro después de secar el producto húmedo (rendimiento: 0,17 g, relación de compuesto/subproducto = 95,5/4,5). Se concentraron las aguas madre y se suspendió el residuo en 2,0 ml de MeOH. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 0,5 h y se filtró entonces, dando una recogida adicional (rendimiento: 28 mg) después de secar el producto húmedo al vacío. Se recrystalizaron ambas recogidas con MeOH (2,0 ml), dando un sólido incoloro (rendimiento: 0,161 g, relación de compuesto/subproducto = 98/2) después de secar.

Ejemplo 18:

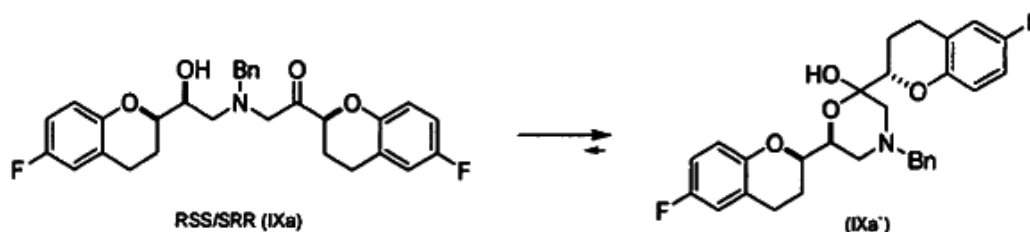
Etapa 9: Preparación de clorhidrato de (\pm) -[2R*[R*[R*(S*)]]]- α,α' -[iminobis(metilen)]bis[6-fluorocroman-2-metanol] (compuesto **I**)

Se hidrogenó una mezcla de compuesto **Xa** (21,0 g, 42,3 mmol, preparado según el ejemplo 16) y catalizador de paladio sobre carbón al 5% (1,35 g) en ácido acético (150 ml) a presión normal y a una temperatura interna de 40°C . Después de que un análisis de HPLC durante el proceso mostrara la desprotección completada, se filtró la suspensión por Celite. Se enfrió el filtrado a 20°C y se añadió ácido clorhídrico acuoso concentrado (4,59 g,

46,5 mmol). Después de filtrar, se lavó el producto húmedo en primer lugar con ácido acético (10 ml) y entonces con etanol (20 ml) y se secó al vacío, dando un sólido blanco (rendimiento: 18,05 g, pureza por HPLC: 99,7%).

Ejemplo 19

Preparación de (\pm)-2-[bencil-2-(6-fluoro-(2R*)-croman-2-il)-(2S*)-hidroxietil]amino]-1-(6-fluoro-(2S*)-croman-2-il)etanona (compuesto **IXa**) \leftrightarrow (\pm)-4-bencil-2-[6-fluoro-(2R*)-croman-2-il]-(6S*)-[6-fluoro-(2S*)-croman-2-il]morfolin-2-ol (compuesto **IXa'**)



Se cargó un reactor de vidrio de doble camisa de 1,01 con una mezcla de los compuestos **IXa/IXb** (100 g, 202,6 mmol, relación de **IXa/IXb** = 50,8/49,2) y acetonitrilo (311 g, agua con 0,01% de KF). Se calentó la suspensión incolora a una temperatura interna (TI) = 70°C y se agitó a esta temperatura durante 13 minutos. Después de enfriar lentamente la mezcla a 60°C (30 minutos), se añadió DBU (7,79 g, 50,7 mmol) y se enfrió la mezcla de reacción con el siguiente gradiente:

Tiempo [h]	TI [°C]
0	60
0,5	55
1,5	50

Posteriormente, se agitó la suspensión durante 1 h a 50°C y se controló entonces la relación de **IXa/IXb** por HPLC (resultado: **IXa/IXb** = 66,3/33,7). Se continuó la agitación a 50°C hasta la relación de **IXa/IXb** \geq 75/25 (controlada por HPLC). En este caso, se agitó la suspensión durante 4 h a 50°C (relación de **IXa/IXb** = 75,1/24,9). Se enfrió entonces la mezcla a 45°C y se agitó a esta temperatura hasta que la relación de **IXa/IXb** $>$ 84/16 (controlada por HPLC). Se agitó la suspensión durante 2 h a 45°C (relación de **IXa/IXb** = 85/15). Después de ello, se enfrió la mezcla a 40°C y se agitó a esta temperatura hasta la relación de **IXa/IXb** \geq 89/11 (controlada por HPLC) pero no más de 8 h (en cuyo caso la reacción debe procesarse de la misma manera que se describe a continuación). En este caso, se agitó la suspensión durante 5 h a 40°C (relación de **IXa/IXb** = 89,2/10,8). Se neutralizó la mezcla de reacción con ácido acético (3,051 g, 50,7 mmol) y se enfrió entonces a 25°C. Después de agitar durante 2 h a 25°C, se separó por filtración la suspensión y se lavó la torta de filtrado cuatro veces con acetonitrilo (31 g cada vez) (relación de **IXa/IXb** en la torta de filtrado después del lavado = 99,06/0,94). Se procesaron adicionalmente las aguas madre ámbares (véase a continuación, recuperación, ML1). Se suspendió el producto húmedo en acetonitrilo (249 g) y se calentó la suspensión a 70°C. Después de 1-10 minutos de recogida a esta temperatura, se enfrió la mezcla a 20°C (durante 2 h y 45 min) y se agitó a esta temperatura durante 1,5 h. Después de filtrar, se lavó el producto húmedo dos veces con acetonitrilo (31 g cada vez) y se secó al vacío a 50°C, dando un sólido incoloro (rendimiento: 74,09 g, 73,4%, pureza por HPLC 99,33%, relación de **IXa/IXb** = 99,37/0,63, ensayo = 99,1%). Se utilizaron las aguas madre de la suspensión (ML2) para la etapa de recuperación (véase a continuación).

Ejemplo 20:

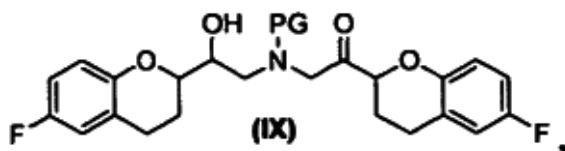
Recuperación del material de partida a partir de las aguas madre obtenidas del ejemplo 19

Se añadió agua (117 g) a las aguas madre (ML1, 350,02 g) a una TI= 24°C y se sembró la mezcla resultante con **IXa/IXb** (0,05 g). Se inició la cristalización pocos minutos después. Después de agitar durante 1,5 h a 20-25°C, se enfrió la suspensión beige a 0-5°C y se agitó a esta temperatura durante 3,5 h. Se separó la suspensión por filtración y se lavó el producto húmedo con una mezcla de acetonitrilo (31 g) y agua (10 g). Se desecharon las aguas madre ámbares y se suspendió el producto húmedo a 20-25°C en las segundas aguas madre (ML2, 279 g, véase anteriormente). Se añadió entonces agua (93 g) y se agitó la mezcla a 0-5°C durante 1,5 h. Después de filtrar la suspensión, se lavó el producto húmedo con una mezcla de acetonitrilo (31 g) y agua (10 g) y se secó al vacío a 50°C, dando un sólido blanquecino (rendimiento: 7,74 g, 7,6%, pureza por HPLC 99,49% (suma de ambos diastereómeros), relación de **IXa/IXb** = 39,1/60,9, ensayo = 98,2% (suma de ambos diastereómeros)).

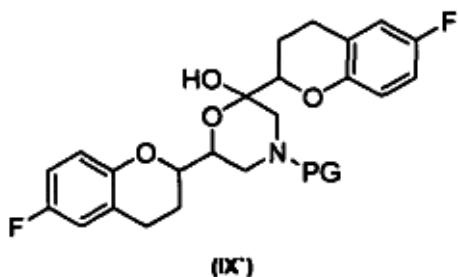
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar racemato de $[2S^*[R^*[R^*[R^*]]]]$ y $[2R^*[S^*[S^*[S^*]]]]-(\pm)-\alpha,\alpha'$ -[iminobis(metilen)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-metanol] y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, comprendiendo el procedimiento:

- 5 (a) proporcionar un compuesto de fórmula (IX)



un compuesto de fórmula (IX') que es una forma semicetal cíclica del compuesto de fórmula (IX)



- 10 o una mezcla de los mismos, en el cual el compuesto de fórmula (IX) y el compuesto de fórmula (IX') son mezclas de diastereómeros, en las cuales PG es hidrógeno o un grupo protector de amina, en el cual el grupo protector de amina es al menos uno de un grupo alilo o un grupo arilalquilo C₁;

- 15 (b) separar los diastereómeros del compuesto de fórmula (IX) o del compuesto de fórmula (IX'), obteniendo diastereómeros sustancialmente puros de fórmula (IX) o fórmula (IX') que presentan al menos un 50% de configuración RSS/SRR o RRS/SSR en una etapa de epimerización-cristalización simultánea, en el cual la etapa de epimerización-cristalización comprende:

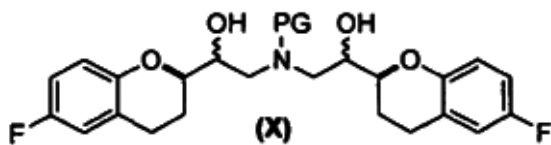
- (1) epimerizar una configuración RSR/SRS del compuesto de fórmula (IX) o (IX'), dando una mezcla de configuración RSS/SRR y configuración RSR/SRS de diastereómeros de fórmula (IX) o fórmula (IX') o

- 20 epimerizar una configuración RRR/SSS del compuesto de fórmula (IX) o (IX'), dando una mezcla de configuración RRS/SSR y de configuración RRR/SSS de diastereómeros de fórmula (IX) o fórmula (IX'), a condición de que dicha epimerización se realice en presencia de una base y un disolvente orgánico, en el cual la mezcla se enfría opcionalmente utilizando un gradiente de temperatura y en el cual la configuración RSS/SRR o la configuración RRS/SSR de la mezcla se obtienen en un exceso de al menos dos veces respecto a la configuración RSR/SRS y la configuración RRR/SSS; y

- (2) cristalizar diastereómeros sustancialmente puros de fórmula (IX) o fórmula (IX') que presentan la configuración RSS/SRR o la configuración RRS/SSR en un exceso de al menos dos veces respecto a la configuración RSR/SRS y la configuración RRR/SSS;

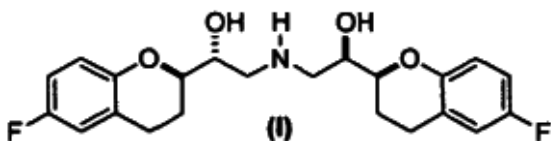
- 30 separar la mezcla mediante cristalización fraccionada opcionalmente después de la formación de sal o después de la derivatización, obteniendo diastereómeros sustancialmente puros de fórmula (IX) o fórmula (IX') que presenten la configuración RSS/SRR o la configuración RRS/SSR;

- 35 (c) reducir los diastereómeros sustancialmente puros de fórmula (IX) o fórmula (IX') que presentan una configuración RSS/SRR o RRS/SSR, dando un compuesto de fórmula (X)



en forma de una mezcla diastereomérica RSSS/SRRR que presenta una relación de configuración diastereomérica RSSS/SRRR a una configuración diastereomérica SRSR o RRSS en la cual dicha relación es de al menos 1;

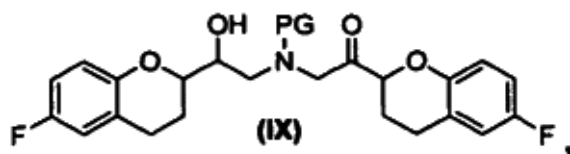
- 5 (d) desproteger el compuesto de fórmula (X), a condición de que PG no sea H y, si PG es H, omitir entonces dicha desprotección, obteniendo un compuesto de fórmula (I)



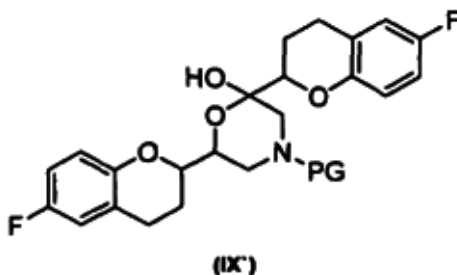
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y

- 10 (e) retirar una configuración diastereomérica RSR/SRS o RRSS del compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo si está presente mediante recristalización o mediante una suspensión, dando racemato de $[2S^*[R^*[R^*[R^*]]]]-$ y $[2R^*[S^*[S^*[S^*]]]]-(\pm)-\alpha,\alpha'$ -[iminobis(metilen)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-metanol] o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 15 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el cual la etapa (b) se lleva a cabo para la configuración RSR/SRS del compuesto de fórmula (IX) o (IX').
3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el cual la configuración RSS/SRR de la mezcla se obtiene en un exceso de aproximadamente nueve veces de RSR/SRS.
4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el cual en la etapa (b) la mezcla se enfría usando un gradiente de temperatura de aproximadamente 70 a aproximadamente 20°C.
- 20 5. El procedimiento según la reivindicación 4, en el cual el gradiente de temperatura es de 70 a 40°C.
6. El procedimiento según la reivindicación 1, en el cual la provisión del compuesto de fórmula (IX)

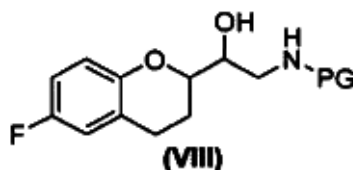


el compuesto de fórmula (IX') que es una forma semicetal cíclica del compuesto de fórmula (IX)



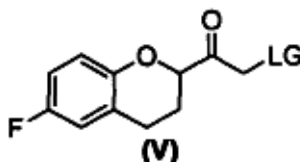
- 25 o la mezcla de los mismos, en la cual el compuesto de fórmula (IX) y el compuesto de fórmula (IX') son mezclas de diastereómeros, en la etapa (a) comprende:

- (i) proporcionar un compuesto de fórmula (VIII)



5 en forma de un compuesto diastereoisoméricamente puro que comprende al menos un 95% de configuración RS/SR o configuración RR/SS, en el cual PG es hidrógeno o un grupo protector de amina, en el cual el grupo protector de amina es al menos uno de un grupo alilo o un grupo arilalquilo C₁;

- (ii) proporcionar un compuesto racémico de fórmula (V)



10 en el cual LG es un miembro seleccionado del grupo consistente en cloro, bromo, yodo, alquilsulfoniloxilo y arilsulfoniloxilo;

- (iii) N-alquilar el compuesto de fórmula (VIII) con el compuesto de fórmula (V), en el cual dicha N-alquilación se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte en presencia de una base y opcionalmente en presencia de un catalizador.

7. El procedimiento según la reivindicación 6, en el cual el grupo protector es un grupo bencilo.
- 15 8. El procedimiento según la reivindicación 6, en el cual el grupo saliente es cloro o bromo.
9. El procedimiento según la reivindicación 6, en el cual en la etapa (iii) el disolvente orgánico es un disolvente aprótico polar seleccionado del grupo consistente en DMF, DMA y NMP.
10. El procedimiento según la reivindicación 6, en el cual en la etapa (iii) la base es al menos una de aminas terciarias, carbonatos de metales alcalinos o hidrogenocarbonatos de metales alcalinos.
- 20 11. El procedimiento según la reivindicación 6, en el cual la base es hidrogenocarbonato de sodio.
12. El procedimiento según la reivindicación 11, en el cual se utilizan de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 equivalentes de base.
13. El procedimiento según la reivindicación 6, en el cual en la etapa (iii) el catalizador es al menos uno de bromuros de metales alcalinos, yoduros de metales alcalinos, bromuros de tetraalquilamonio o yoduros de tetraalquilamonio.
- 25 14. El procedimiento según la reivindicación 13, en el cual el catalizador es bromuro de sodio.
15. El procedimiento según la reivindicación 14, en el cual se utilizan de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,25 equivalentes de catalizador.
16. El procedimiento según la reivindicación 15, en el cual se utilizan 0,15 equivalentes de catalizador.
- 30 17. El procedimiento según la reivindicación 6, en el cual en la etapa (iii) se lleva a cabo dicha N-alquilación a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 80°C.
18. El procedimiento según la reivindicación 6, en el cual en la etapa (ii) se proporciona el compuesto de fórmula (V) en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 equivalentes.
- 35 19. El procedimiento según la reivindicación 6, en el cual se lleva a cabo la etapa (b) para la configuración RSR/SRS del compuesto de fórmula (IX) o (IX').

20. El procedimiento según la reivindicación 19, en el cual se obtiene la configuración RSS/SRR de la mezcla en un exceso de aproximadamente nueve veces de la RSR/SRS.
21. El procedimiento según la reivindicación 6, en el cual en la etapa (b) se enfría la mezcla usando un gradiente de temperatura de aproximadamente 70 a aproximadamente 20°C.
- 5 22. El procedimiento según la reivindicación 21, en el cual el gradiente de temperatura es de 70 a 40°C.
23. El procedimiento según la reivindicación 6, en el cual en la etapa (b) el disolvente orgánico es acetonitrilo.
24. El procedimiento según la reivindicación 6, en el cual en la etapa (b) se lleva a cabo dicha epimerización en presencia de al menos 0,1 equivalentes de la base.
- 10 25. El procedimiento según la reivindicación 6, en el cual se lleva a cabo dicha epimerización en presencia de al menos 0,25 equivalentes de la base.
26. El procedimiento según la reivindicación 6, en el cual en la etapa (b) la base es un miembro seleccionado del grupo consistente en un alcóxido, una amidina, una guanidina y un fosfaceno.
27. El procedimiento según la reivindicación 26, en el cual la base es una amidina.
28. El procedimiento según la reivindicación 27, en el cual la base es diazabicycloundeceno.
- 15 29. El procedimiento según la reivindicación 6, en el cual en la etapa (b) el agua, si está presente, no puede superar el 1,0%.
30. El procedimiento según la reivindicación 6, en el cual en la etapa (b) el agua, si está presente, no puede superar el 0,1%.
- 20 31. El procedimiento según la reivindicación 6, en el cual en la etapa (c) se lleva a cabo dicha reducción para la configuración RSS/SRR del compuesto de fórmula (IX) o el compuesto de fórmula (IX') en un disolvente con borohidruro alcalino, borohidruro de tetrabutilamonio, tri(sec-butil)borohidruro alcalino o borohidruro de cinc, opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis.
32. El procedimiento según la reivindicación 31, en el cual el ácido de Lewis es al menos uno de $Ti(O\text{-alquilo})_4$, $ZnCl_2$, haluro alcalino o haluro alcalinotérreo.
- 25 33. El procedimiento según la reivindicación 32, en el cual el disolvente es al menos uno de un éter, un alcohol o un hidrocarburo halogenado.
34. El procedimiento según la reivindicación 33, en el cual se lleva a cabo dicha reducción a temperaturas de entre aproximadamente -20°C y aproximadamente temperatura ambiente.
- 30 35. El procedimiento según la reivindicación 6, en el cual en la etapa (d) se lleva a cabo dicha desprotección mediante hidrogenación catalítica.
36. El procedimiento según la reivindicación 6, en el cual en la etapa (e) se realiza dicha purificación del compuesto de fórmula (I) mediante la suspensión de su sal clorhidrato en un disolvente.
37. El procedimiento según la reivindicación 36, en el cual se lleva a cabo la suspensión en metanol como disolvente.

FIGURA 1A

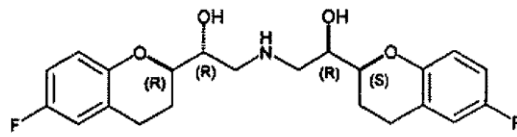


FIGURA 1B

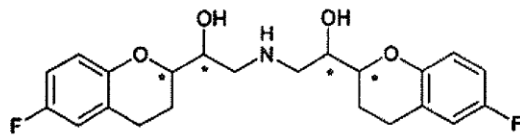


FIGURA 2

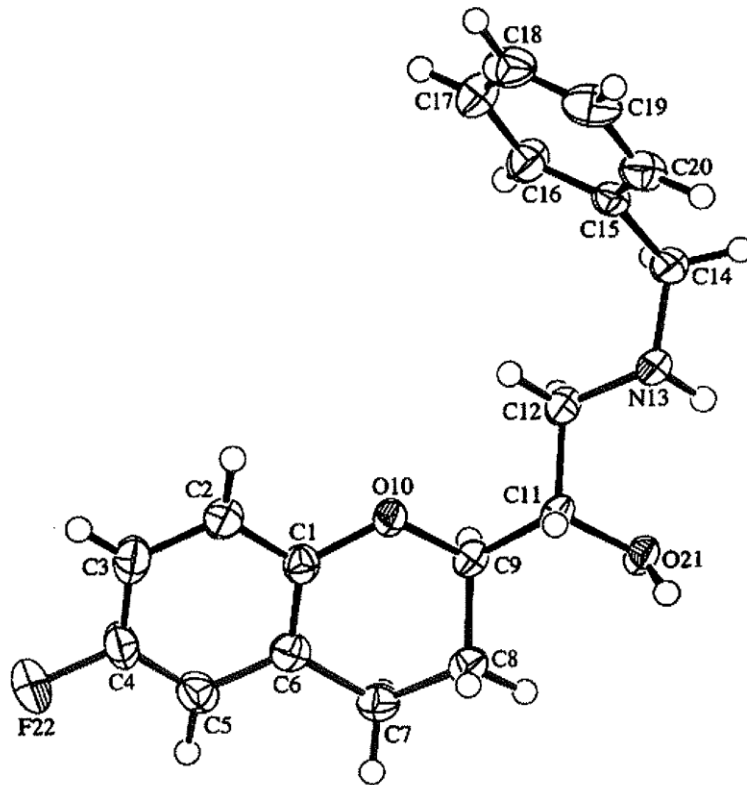


FIGURA 5

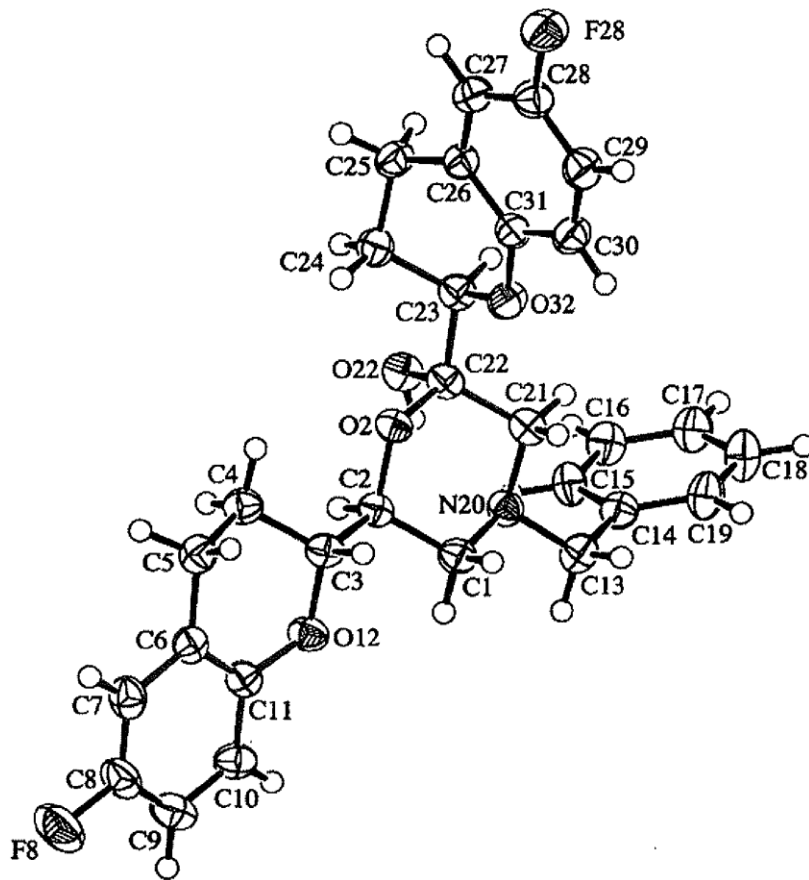


FIGURA 6

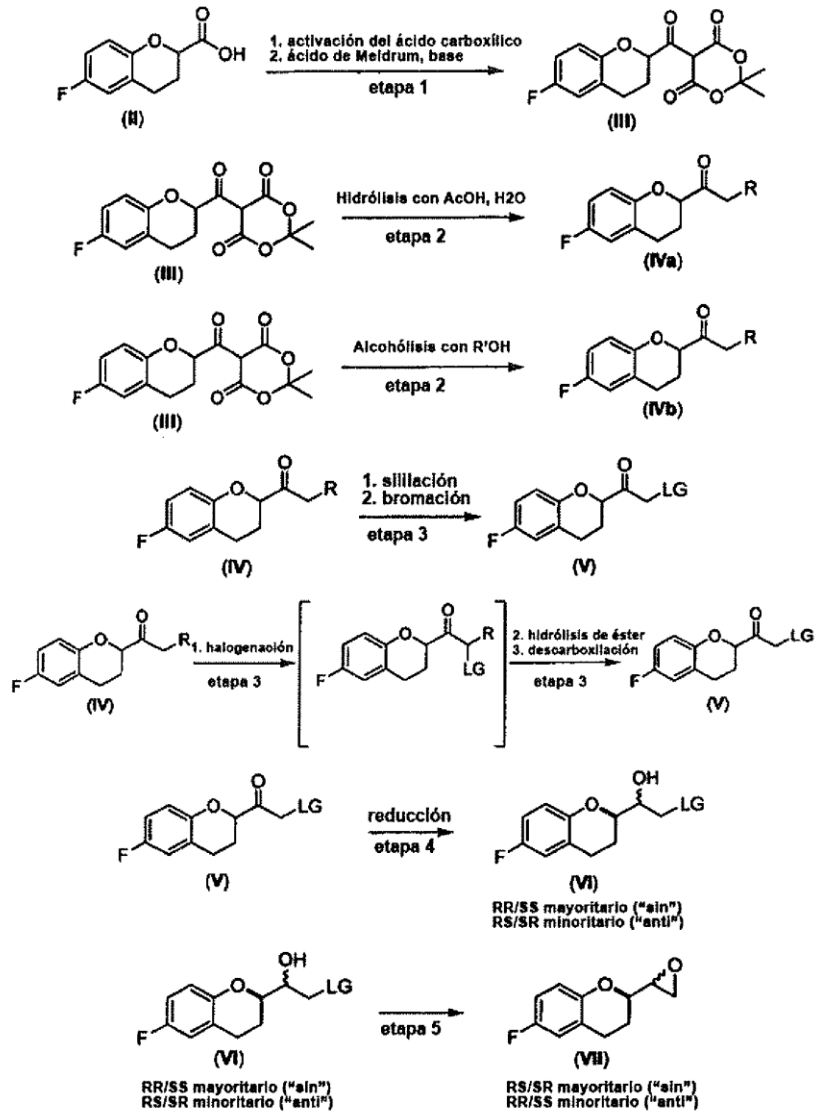


FIGURA 6 (Continuación)

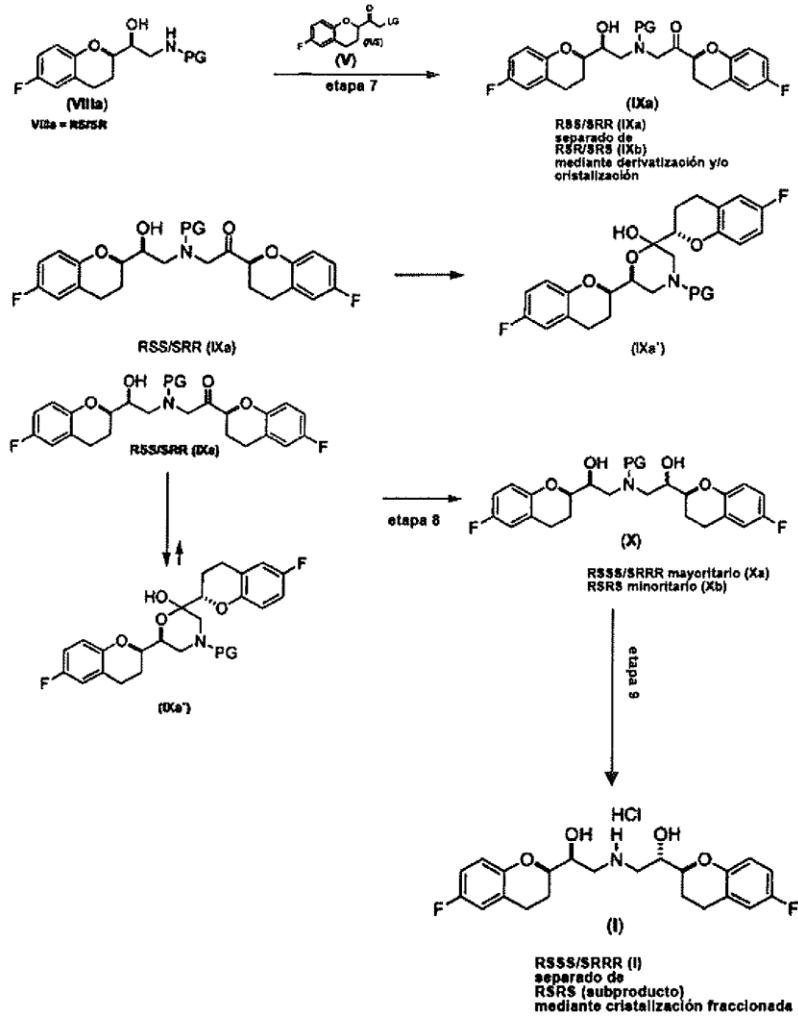


FIGURA 8

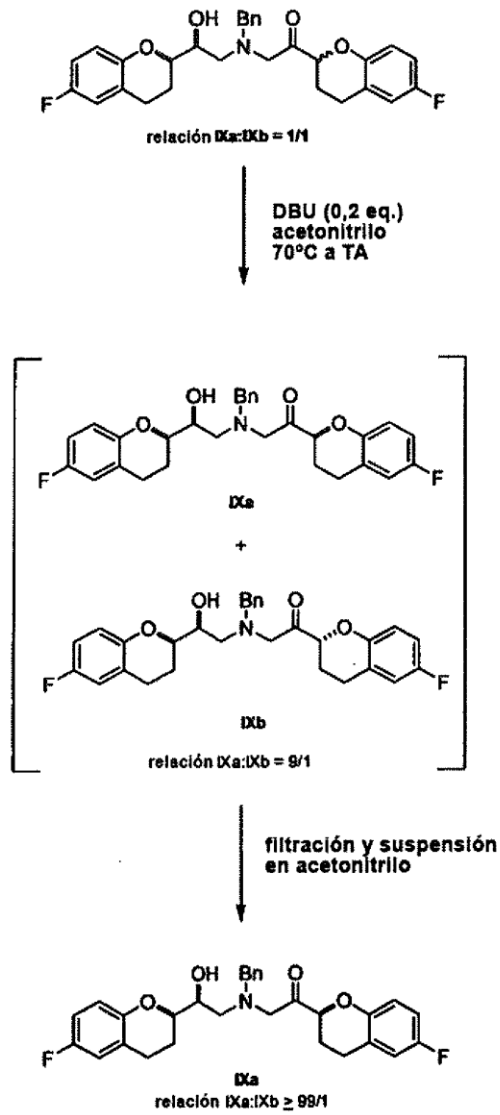
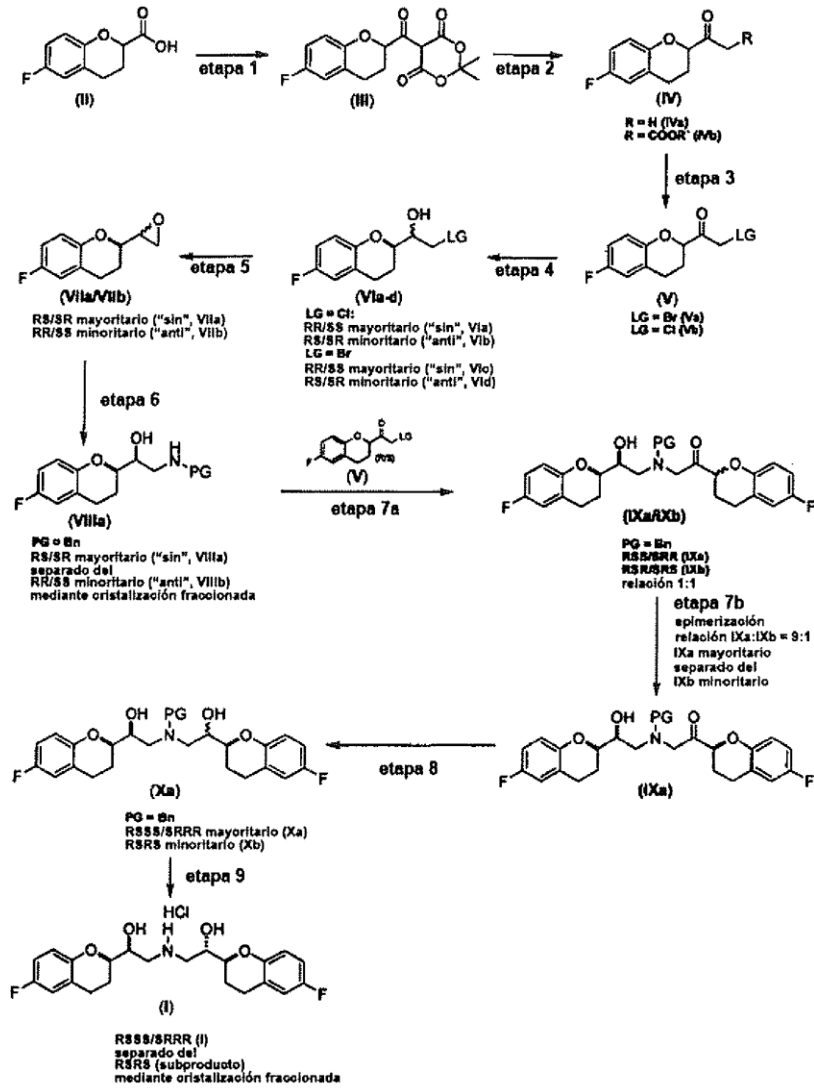


FIGURA 9



DOCUMENTOS INDICADOS EN LA DESCRIPCIÓN

En la lista de documentos indicados por el solicitante se ha recogido exclusivamente para información del lector, y no es parte constituyente del documento de patente europeo. Ha sido recopilada con el mayor cuidado; sin embargo, la EPA no asume ninguna responsabilidad por posibles errores u omisiones.

5 Documentos de patente indicados en la descripción

- US 4654362 A, Van Lommen [0005] [0010] [0012] [0017]
- EP 0145067 A [0005] [0010] [0012] [0017] [0155]
- US 6545040 B [0005] [0018] [0019] [0021] [0129]
- EP 0334429 A [0005] [0015] [0018] [0019] [0021]
- US 5759580 A [0006]
- EP 0744946 A [0006]
- WO 2004041805 PCT, Egis Gyogyszergyar RT. [0007] [0022]
- WO 2004041805 A [0017] [0023] [0029] [0039] [0114]
- US 5171865 A [0121]
- EP 0331078 A [0121]
- US 4985574 A [0121]
- EP 0264586 A [0121]
- WO 03064357 A [0147]

Literatura de patentes no citadas en la descripción

- *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, vol. 120, 8340-8347 [0008]
- *Tetrahedron*, 2000, vol. 56, 6339-6344 [0008]
- **d. Johannes et al.** *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, vol. 120, 8340-8347 [0030]
- **Chandrasekhar et al.** *Tetrahedron*, 2000, vol. 56, 6339-6344 [0035]
- *J. Org. Chem.*, 1978, vol. 43 (10), 2087 [0123] [0131]
- *Synth. Commun.*, 1980, vol. 10, 221 [0131]
- *Tetrahedron Letters*, 1999, vol. 40, 2863-2864 [0146]
- *Tetrahedron Letters*, 1994, vol. 35, 4891-4894 [0169]
- *Tetrahedron Letters*, 1999, vol. 40, 593-596 [0169]
- *J. Org. Chem.*, 1998, vol. 63, 7964-7981 [0169]