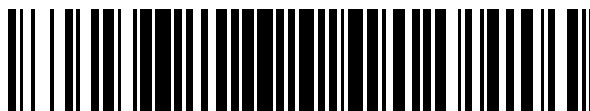


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 911**

51 Int. Cl.:

C07D 407/04 (2006.01)

C07D 311/58 (2006.01)

C07D 311/22 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07846784 .2**

96 Fecha de presentación: **23.11.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2102196**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.09.2009**

54 Título: **Proceso para preparación de neбиволол**

30 Prioridad:

27.11.2006 EP 06124838

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

03.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

03.12.2012

73 Titular/es:

**ZACH SYSTEM S.P.A. (100.0%)
VIA LILLO DEL DUCA, 10
20091 BRESSO (MILANO), IT**

72 Inventor/es:

**ULLUCCI, ELIO;
MARAGNI, PAOLO;
FOLETTI, JOHNNY y
COTARCA, LIVIUS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 391 911 T3

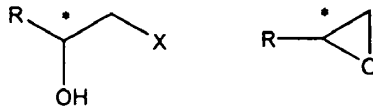
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para preparación de nebivolol

La presente invención se refiere a un proceso para preparación de Nebivolol y, más particularmente, a un proceso mejorado para sintetizar alcohol 6-fluoro-cromanílico enantioméricamente enriquecido o derivados epoxídicos de fórmula

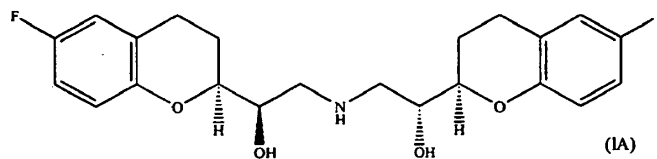
5



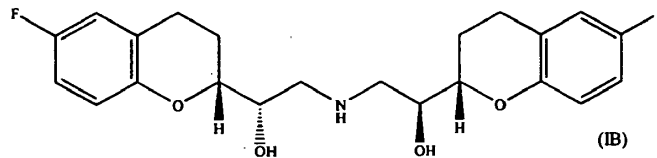
en la cual R y X se definen más adelante; como compuestos intermedios útiles en la preparación de Nebivolol.

El Nebivolol (al que se hace referencia también en lo sucesivo como NBV), es una mezcla de cantidades iguales de [2S-[2R*-[R-[R*]]]]-α,α'-[imino-bis-(metileno)]-bis-[6-fluoro-cromano-2-metanol] (al que se hace referencia también en lo sucesivo como d-NBV) de fórmula (IA)

10



y su enantiómero [2R-[2S-[S-[S*]]]] (al que se hace referencia también en lo sucesivo como l-NBV) de fórmula (IB)

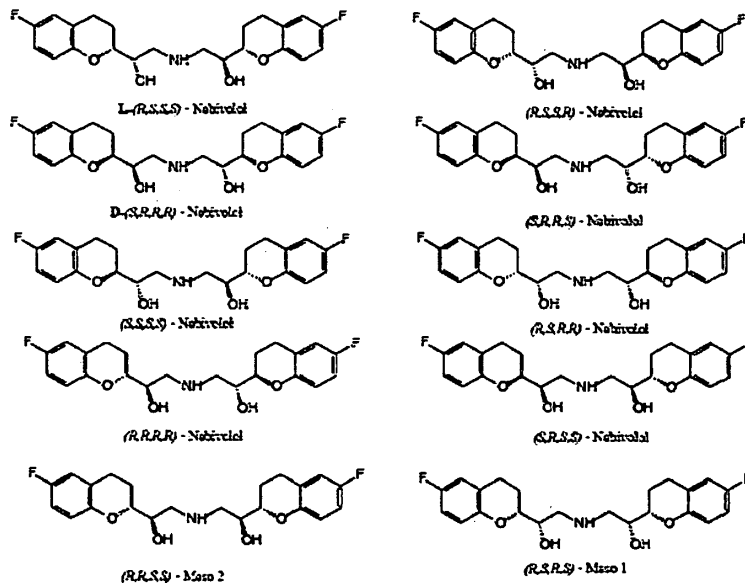


El Nebivolol se caracteriza por propiedades bloqueantes β-adrenérgicas y es útil para el tratamiento de la hipertensión esencial. El mismo tiene propiedades básicas y puede convertirse en sus formas de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptables por tratamiento con ácidos apropiados. La sal de adición de ácido clorhídrico es el producto comercializado.

15

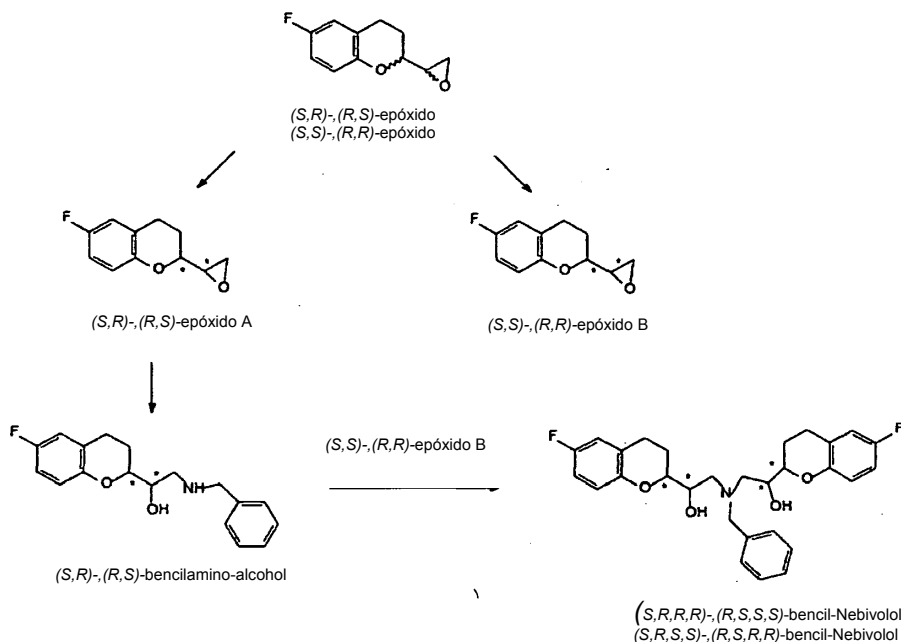
Es bien conocido en la técnica que la síntesis de estructuras moleculares de α,α'-[imino-bis-(metileno)]-bis-[cromano-2-metanol] constituye un reto para las personas expertas, dado que los 4 átomos de carbono asimétricos producen una mezcla de 16 estereoisómeros (en el caso de sustitución asimétrica) o una mezcla de 10 estereoisómeros (en el caso de sustitución simétrica). Como es evidente por la presencia de la simetría topológica en la estructura del α,α'-[imino-bis-(metileno)]-bis-[6-fluoro-cromano-2-metanol], pueden generarse los 10 estereoisómeros siguientes:

20



La solicitud de patente europea EP 145067 describe métodos para la preparación de α,α' -[imino-bis-(metileno)]-bis-[cromano-2-metanol] sustituido con inclusión de los derivados 6,6'-bisfluorados, que comprende reducir ácido cromano-2-carboxílico al aldehído correspondiente y transformar luego el aldehído en el epóxido correspondiente como una mezcla de cuatro estereoisómeros (R,S), (S,R), (R,R) y (S,S). Los estereoisómeros epoxidicos se separan por cromatografía en columna en epóxido racémico (R,S) y (S,R) (en lo sucesivo mezcla A) y epóxido (R,R) y (S,S) racémico (en lo sucesivo mezcla B), que representan los compuestos intermedios fundamentales del proceso.

La mezcla A (R,S; S,R) o, alternativamente, la mezcla B (R,S; S,S) se trata con bencil-amina para dar el producto racémico bencilado, que se hace reaccionar subsiguientemente con la mezcla B (R,R; S,S) o la mezcla A (R,S; S,R), respectivamente, para dar una mezcla racémica que comprende 4 de los isómeros posibles de Nebivolol bencilado de acuerdo con el esquema de síntesis siguiente:



La mezcla racémica anterior de Nebivolol puede separarse por cromatografía para dar el diastereoisómero deseado como un par de enantiómeros (R,S,S,S; S,R,R,R) que se desbencilan para dar Nebivolol puro (racemato).

Alternativamente, la mezcla racémica de cuatro isómeros de bencil-Nebivolol puede desbencilarse y, de acuerdo con la patente US 5.759.580, el Nebivolol puro (R,S,S,S; S,R,R,R) se separa de los diastereoisómeros no deseados (R,S,R,R; S,R,S,S) por cristalización del primero como sal hidrocloreto.

Sin embargo, estos dos procedimientos presentan, como inconveniente principal, la pérdida de, al menos, 50% en peso del material. De hecho, durante la separación cromatográfica o la cristalización los dos diastereoisómeros no deseados, que están presentes en cantidades iguales comparados con Nebivolol, se desperdician.

La solicitud de patente europea EP 334429 describe un proceso para la preparación de Nebivolol que comprende la resolución del ácido 6-fluoro-cromano-carboxílico por utilización de (+)-deshidroabietilamina, la conversión de enantiómeros simples en dos mezclas separadas de epóxidos diastereoisómeros y la separación de las mezclas así obtenidas en cuatro epóxidos enantioméricamente puros que se combinan favorablemente para dar *l*-NBV y *d*-NBV. Sin embargo, el proceso de síntesis anterior adolece de varios inconvenientes importantes:

la reacción de resolución del ácido cromano-carboxílico no es fácil y requiere muchos pasos de procedimiento tales como formación de cloruro de acilo, amidación, hidrólisis, etc; el agente de resolución es caro y se utiliza en cantidad estequiométrica; los rendimientos son muy bajos, respectivamente 11,3% para ácido (+)-(S)-cromano-carboxílico y 9,2% para ácido (-)-(R)-cromano-carboxílico;

la transformación del ácido carboxílico en epóxido se lleva a cabo a temperaturas muy bajas y requiere precauciones especiales para evitar la racemización; el proceso global implica un número muy grande de pasos requiriendo por tanto costes incrementados a escala de fabricación en términos de energías y servicios, mano de obra y tiempo requerido para completar el ciclo de producción.

La existencia de los 4 centros estereogénicos indujo a las personas expertas hacia la exploración de métodos estereoselectivos para preparar el *l*-NBV y el *d*-NBV. Por ejemplo, Johannes C.W. et al. (J. Am. Chem. Soc., 120, 8340-8347, 1998) y Chandrasekhar S. et al. (Tetrahedron 56, 6339-6344, 2000) describen preparaciones enantioselectivas totales de *d*-NBV; An-Guang Yu et al. (Synlett, 9, 1465-1467, 2005) ilustran un método para la construcción de compuestos intermedios quirales de cromano, y Yang Yun-Xu et al. (Chinese Journal of Organic

Chemistry, 25(2), 201-203, 2005 y la solicitud de patente China CN 1629154) dan a conocer la síntesis y resolución de ácidos (R) y (S) 6-fluorocromano-carboxílicos útiles como compuestos intermedios para la síntesis de *d*-NBV y *l*-NBV.

5 Métodos alternativos adicionales de síntesis total para la preparación de NBV pueden encontrarse en las solicitudes de patente internacionales siguientes: WO 2004/041805, WO 2006/016376 y WO 2006/025070.

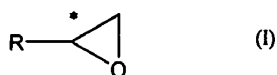
Se conoce en la técnica el papel fundamental de los derivados epoxídicos de 6-fluoro-cromano en la preparación de NBV.

10 Resulta todavía más crítica la función de dichos epóxidos en forma enantioméricamente pura en vista de la estereoquímica específica del ingrediente farmacéuticamente activo y la pérdida de rendimientos en el producto NBV racémico deseado debida a reacciones de resolución en los pasos finales de la preparación clásica.

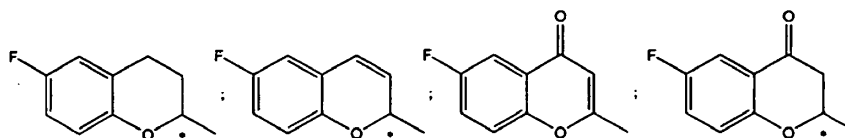
Así pues, sería deseable estudiar métodos alternativos para la preparación de epóxidos enantioméricamente enriquecidos o precursores directos de los mismos que permitan resolver los inconvenientes del proceso descrito en la técnica.

15 Sorprendentemente, se ha encontrado ahora una síntesis fácil y eficiente de compuestos intermedios fundamentales útiles en la preparación de *l*-NBV y *d*-NBV, por una resolución cinética por hidrólisis o aminólisis realizada sobre los derivados epoxídicos terminales racémicos de 6-fluoro-cromano.

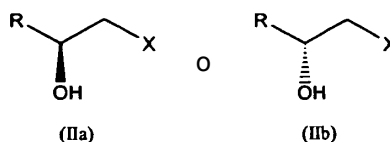
Es por tanto un primer objeto de la presente invención un proceso para la separación del epóxido terminal racémico de fórmula



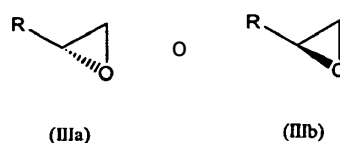
en la cual R es un grupo de fórmula



20 para dar un alcohol sustituido enantioméricamente enriquecido de fórmula



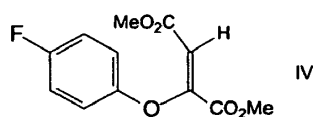
25 en donde X es un grupo hidroxilo o amino;
y, respectivamente, un epóxido enantioméricamente enriquecido de fórmula



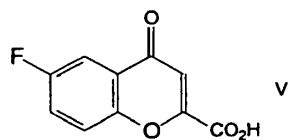
que comprende una resolución cinética por hidrólisis o aminólisis realizada en presencia de un complejo catalítico no racémico metal de transición-ligando;

- 5 en donde dicha resolución cinética por hidrólisis o aminólisis comprende poner en contacto un nucleófilo y una mixtura racémica o de diastereoisómeros de un compuesto de fórmula I en presencia de un complejo catalítico no racémico metal de transición-ligando; y en donde dicho complejo catalítico no racémico metal de transición-ligando es un complejo catalítico Co-(saleno).

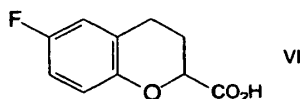
- 10 Los epóxidos terminales racémicos de fórmula I son compuestos intermedios en la preparación de NBV y se obtienen de acuerdo con métodos conocidos. Algunos procesos de síntesis para la preparación de los sustratos anteriores de la presente invención se describen en los documentos siguientes: EP 0331078, US 4.654.362, WO 2004/042805, y Synlett 2005, 9, páginas 1465-1467. Un compuesto de fórmula Ia en la cual R es un grupo 6-fluoro-3,4-dihidro-1-benzopirano se prepara de acuerdo con el documento EP 145067 citado anteriormente. Se hace reaccionar 4-fluoro-fenol con acetilnodicarboxilato de dimetilo para dar un compuesto fenoxi-etilénico de fórmula



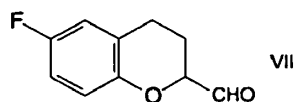
- 15 que se hidroliza en medio alcalino; el derivado de ácido dicarboxílico así obtenido se hace reaccionar con ácido sulfúrico para dar un compuesto de fórmula



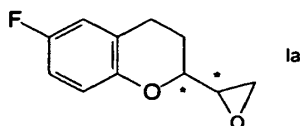
- 20 que se convierte por hidrogenación catalítica en un compuesto de fórmula



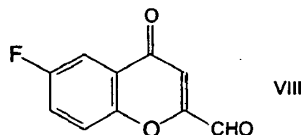
- 25 el ácido 6-fluoro-cromano-carboxílico racémico (VI) se trata con 1,1'-carbonildiimidazol y se reduce con hidruro de diisobutilaluminio para dar un compuesto de fórmula



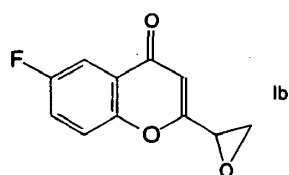
- 30 que se hace reaccionar con hidruro de sodio y yoduro de trimetil-sulfoxonio para dar el epóxido correspondiente como una mixtura de cuatro estereoisómeros (R,S), (S,R), (R,R), y (S,S) de fórmula



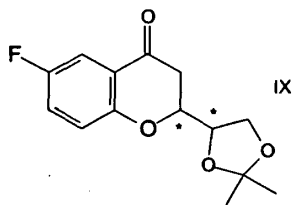
Un compuesto de fórmula Ib en la cual R es un grupo 6-fluoro-4-oxo-4H-1-benzopirano se prepara por el procedimiento siguiente. Un compuesto de fórmula V se trata con 1,1'-carbonildiimidazol y se reduce con hidruro de diisobutilaluminio para dar un compuesto de fórmula



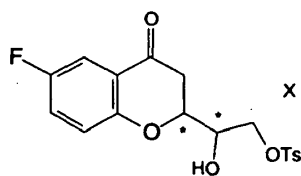
- 5 que se hace reaccionar con hidruro de sodio y yoduro de trimetil-sulfoxonio para dar el epóxido racémico correspondiente de fórmula



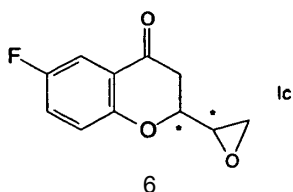
- 10 Un compuesto de fórmula Ic en la cual R es un grupo 6-fluoro-4-oxo-1-benzopirano se prepara por el procedimiento siguiente: se hace reaccionar 5'-fluoro-2'-hidroxiacetofenona con 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4-carbaldehído racémico en medio alcalino para obtener una mezcla de estereoisómeros de fórmula



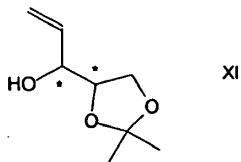
- 15 que se trata en medio ácido; el diol así obtenido se hace reaccionar con p-TsCl para dar el compuesto tosilado correspondiente de fórmula



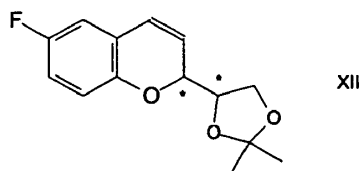
- 20 que se trata en medio alcalino para obtener el epóxido correspondiente como una mezcla de cuatro estereoisómeros (R,S), (S,R), (R,R), y (S,S) de fórmula



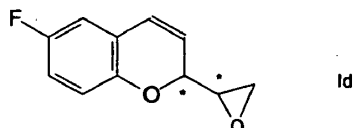
Un compuesto de fórmula Id en donde R es un grupo 6-fluoro-cromen-2-ilo se prepara por el procedimiento siguiente: se hace reaccionar 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4-carbaldehído con reactivo vinílico de Grignard para obtener una mezcla de estereoisómeros de fórmula



- 5 que se hace reaccionar con 2-bromo-4-fluorofenol o acetato de 2-bromo-4-fluorofenilo en presencia de paladio como catalizador para obtener una mezcla de estereoisómeros de fórmula



- 10 que se trata de acuerdo con el procedimiento utilizado para el compuesto IX a fin de obtener el epóxido correspondiente como una mezcla de cuatro estereoisómeros (R,S), (S,R), (R,R), y (S,S) de fórmula



- 15 Las resoluciones cinéticas de hidrólisis de los epóxidos terminales catalizados por complejos catalíticos quirales son bien conocidas en la técnica. Ejemplos de resolución cinética de sustratos cíclicos tales como epóxidos se describen en US 5.665.890, US 5.929.232, US 5.663.393, US 6.262.278 y US 2003/073855.

La resolución cinética por hidrólisis o aminólisis de la invención comprende poner en contacto un nucleófilo y una mezcla racémica o de diastereoisómeros de un compuesto de fórmula I en presencia de un complejo catalítico no racémico metal de transición-ligando.

En particular, la resolución cinética comprende:

- 25 a) disolución de un complejo catalítico en un disolvente aprótico o prótico adecuado;
 b) activación de un complejo catalítico por reacción con un agente oxidante adecuado en presencia de un ácido orgánico o inorgánico;
 c) puesta en contacto del complejo catalítico activo con una mezcla racémica o de diastereoisómeros de un compuesto de fórmula I y un nucleófilo adecuado; y
 d) filtración de la mezcla de reacción.

Alternativamente, la resolución cinética comprende la activación del catalizador en presencia del epóxido terminal de acuerdo con los pasos siguientes:

- 35 a') puesta en contacto de un agente oxidante con una mezcla que comprende un compuesto racémico o diastereoisómero de fórmula I, un complejo catalítico no racémico, un ácido orgánico o inorgánico y un nucleófilo adecuado; y
 b') filtración de la mezcla de reacción.

Disolventes apróticos adecuados útiles en el paso de disolución son tolueno, diclorometano, cloroformo y análogos.

Disolventes próticos adecuados útiles en el paso de disolución son alcoholes, preferiblemente, metanol, etanol y análogos.

Un agente oxidante preferido es oxígeno, más preferiblemente introducido en forma de aire.

5 Ácidos adecuados útiles para preparar el complejo catalítico activo son ácidos de Bronsted. Preferiblemente, en el proceso de activación de la invención se utilizan ácidos de Bronsted orgánicos. Más preferiblemente, se utilizan ácidos aril- o alquil-carboxílicos tales como los ácidos acético, propiónico, isobutírico, fluoroacético, benzoico, nitrobenzoico, fluorobenzoico, clorobenzoico y cianobenzoico. De modo todavía más preferible, se utilizan los ácidos acético, benzoico y nitrobenzoico.

10 En el paso de puesta en contacto, el complejo catalítico activo puede utilizarse directamente como una solución o en forma sólida después de precipitación.

El paso de puesta en contacto puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 50°C. Preferiblemente, el paso de puesta en contacto se lleva a cabo alrededor de la temperatura ambiente. Por regla general, la resolución tiene lugar en aproximadamente 1 a 48 horas, preferiblemente, durante una noche.

15 El paso d/b', filtración, permite separar un alcohol sustituido enantioméricamente enriquecido de fórmula IIa o IIb, que precipita de la mixtura de reacción, de un epóxido enantioméricamente enriquecido de fórmula IIIa o IIIb, que queda en las aguas madres. Dicho epóxido de fórmula IIIa o IIIb puede aislarse, opcionalmente, como derivado de bencil-aminoalcohol de acuerdo con técnicas conocidas.

20 La resolución cinética por hidrólisis o aminólisis de la invención puede efectuarse con o sin adición de disolventes.

Generalmente la reacción se lleva a cabo en éteres, alcoholes, disolventes aromáticos o alifáticos, disolventes halogenados o mixturas de los mismos.

Disolventes preferidos son terc-butilmetiléter, alcohol isopropílico, tolueno, heptano, diclorometano y análogos.

25 En general, cualquier compuesto que tenga un par reactivo de electrones y sea capaz de unir un átomo de oxígeno o nitrógeno al sustrato de fórmula I, es adecuado como nucleófilo de la resolución cinética de la invención.

En particular, nucleófilos adecuados de acuerdo con la invención son nucleófilos oxigenados tales como agua, hidróxidos, alcoholes, alcóxidos, carboxilatos o peróxidos y nucleófilos nitrogenados tales como azida, imida, amoníaco, hidracina, carbamato o amina.

30 Dichos nucleófilos se utilizan para introducir un átomo de oxígeno o nitrógeno en la reacción estereoselectiva de apertura del epóxido para dar un compuesto de fórmula IIa o IIb en donde X es como se define anteriormente.

En una realización de la invención, la resolución cinética se lleva a cabo en presencia de un nucleófilo adecuado capaz de dar directamente un compuesto de fórmula IIa o IIb en donde X es hidroxí o un grupo amino.

35 Las personas expertas se darán cuenta de que la reacción del epóxido terminal de acuerdo con la invención con nucleófilos adicionales puede producir compuestos funcionalizados que se convierten fácilmente en compuestos intermedios útiles en la preparación de NBV en los cuales el residuo X es un grupo hidroxí o amino, de acuerdo con técnicas conocidas.

Nucleófilos oxigenados preferidos son agua, hidróxidos y carboxilatos tales como acetato, benzoato, formiato, cloroformiato y análogos.

40 Nucleófilos nitrogenados preferidos son carbamato, azidas tales como azida de sodio o trimetilsilil-azida, imidas tales como ftalimida o succinimida y análogas.

Nucleófilos más preferidos de acuerdo con la invención son agua y carbamato, en particular, un carbamato de (C₁-C₄)-alquilo o carbamato de bencilo.

Agua y carbamato de bencilo son más preferidos todavía.

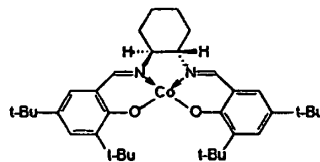
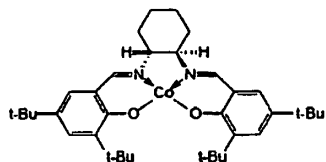
45 Los catalizadores complejos no racémicos metal de transición-ligando de acuerdo con la invención son catalizadores complejos Co-(saleno).

Se prefieren ligandos saleno descritos en los documentos US 5.665.890, US 5.929.232, US 5.663.393 y US 6.262.278 citados anteriormente.

Catalizadores complejos preferidos no racémicos de Co(II) son el catalizador (S,S)-Co(II) (saleno) y el catalizador (R,R)-Co(II) (saleno), respectivamente, representados por las fórmulas

Catalizador de Jacobsen

Complejo (saleno)-Co(II)



5

(R,R)-(-)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butilsalicilideno)-
butilsalicilideno)-

(S,S)-(+)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-

1,2-ciclo-hexanodiaminocobalto (II)

1,2-ciclo-hexanodiaminocobalto (II)

CAS No 176763-62-5

CAS No 188264-84-8

10 En una realización de la invención, el catalizador complejo (saleno) Co(II) se convierte fácilmente en el catalizador (saleno) Co(III) activo deseado que tiene un contra-anión carboxilato por exposición al aire y en presencia de un ácido orgánico.

Ácidos orgánicos preferidos son ácido acético, ácido benzoico y ácido p-nitrobenzoico.

15 Alternativamente, el catalizador activo Co(III) aislado por precipitación se utiliza directamente en la resolución cinética de la invención.

Catalizadores complejos no-racémicos de Co(III) preferidos son (S,S)-Co(III) (saleno) (p-nitrobenzoato), (R,R)-Co(III) (saleno) (p-nitrobenzoato), (S,S)-Co(III) (saleno) (acetato) y (R,R)-Co(III) (saleno) (acetato).

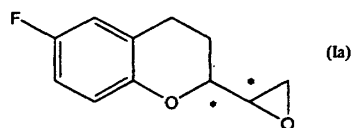
20 El complejo catalítico está presente en una cantidad comprendida entre 0,01 y 10% molar con relación a un compuesto de fórmula I, preferiblemente entre 0,01 y 5% molar y de 0,05 a 1% molar, representando entre 0,05 y 1% molar la realización más preferida de la invención.

25 En una realización preferida de la invención, la resolución cinética comprende el paso de puesta en contacto de oxígeno con una mezcla de un epóxido racémico terminal de fórmula I, un catalizador complejo de Co(II) no racémico, un ácido aril- o alquil-carboxílico y agua o un carbamato adecuado de fórmula H₂NCOOR en donde R es como se define anteriormente, a una temperatura y durante un tiempo suficiente para producir una mezcla de los alcoholes enantioméricamente enriquecidos sustituidos en posición 2 de fórmula II y epóxidos correspondientes enantioméricamente enriquecidos de la fórmula III.

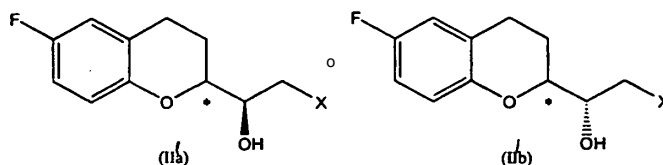
Alternativamente, dichos epóxidos racémicos terminales de fórmula I se ponen en contacto con agua o un carbamato adecuado de fórmula H₂NCOOR en donde R es como se define anteriormente en presencia de un complejo activo no racémico de Co(III) que tiene un contraión aril- o alquil-carboxilato.

30 Al final del proceso de resolución, los alcoholes enantioméricamente enriquecidos sustituidos en posición 2 de fórmula II se aíslan por filtración y los epóxidos correspondientes enantioméricamente enriquecidos de fórmula III se recuperan en las aguas madres.

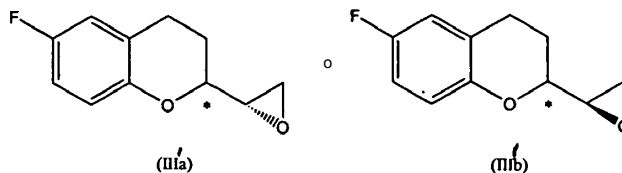
Es otro objeto de la presente invención un proceso para la separación de un epóxido racémico terminal de fórmula



35 para dar un alcohol sustituido enantioméricamente enriquecido de fórmula



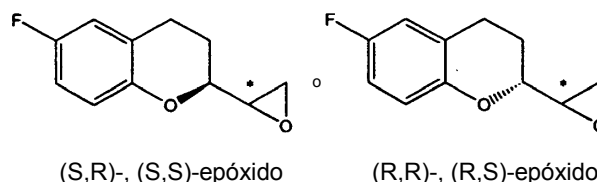
en donde X es como se define anteriormente;
y, respectivamente, un epóxido enantioméricamente enriquecido de fórmula



5 que comprende una resolución cinética por hidrólisis o aminólisis llevada a cabo en presencia de un complejo catalítico no racémico metal de transición-ligando.

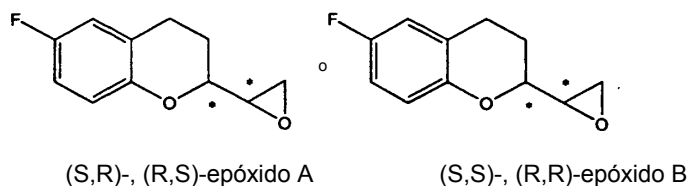
10 El proceso de acuerdo con la invención está dirigido a la resolución cinética de una mezcla racémica o de diastereoisómeros de epóxidos terminales 6-fluoro-cromano y derivados de los mismos. Por tanto, es evidente para la persona experta que el proceso de la invención puede aplicarse a compuestos de fórmula la parcialmente resueltos.

En una realización de la invención, la resolución cinética se lleva a cabo sobre compuestos parcialmente resueltos de fórmula la



15 en forma de mezclas de diastereoisómeros preparadas de acuerdo con métodos conocidos tales como se consignan en el documento EP 334429 mencionado anteriormente.

En una realización preferida de la invención, la resolución cinética se lleva a cabo sobre compuestos parcialmente resueltos de fórmula la



en forma de mezclas racémicas (mezcla A o mezcla B).

25 Las dos mezclas racémicas se obtienen de acuerdo con técnicas conocidas, en particular por cromatografía de acuerdo con el documento EP 145067 mencionado anteriormente.

Es otro objeto de la presente invención un proceso para la separación de un epóxido racémico terminal de fórmula la que comprende adicionalmente la resolución parcial de los cuatro estereoisómeros de la fórmula la en una mezcla A y una mezcla B.

30 Así pues, una mezcla de cuatro epóxidos estereoisómeros de fórmula la se separa, por ejemplo por cromatografía, para obtener dos epóxidos diastereoisómeros cada uno de los cuales es una mezcla racémica, v.g., un epóxido A como una mezcla de enantiómeros (R,S) y (S,R) (mezcla A) y un epóxido B como una mezcla de enantiómeros (R,R) y (S,S) (mezcla B).

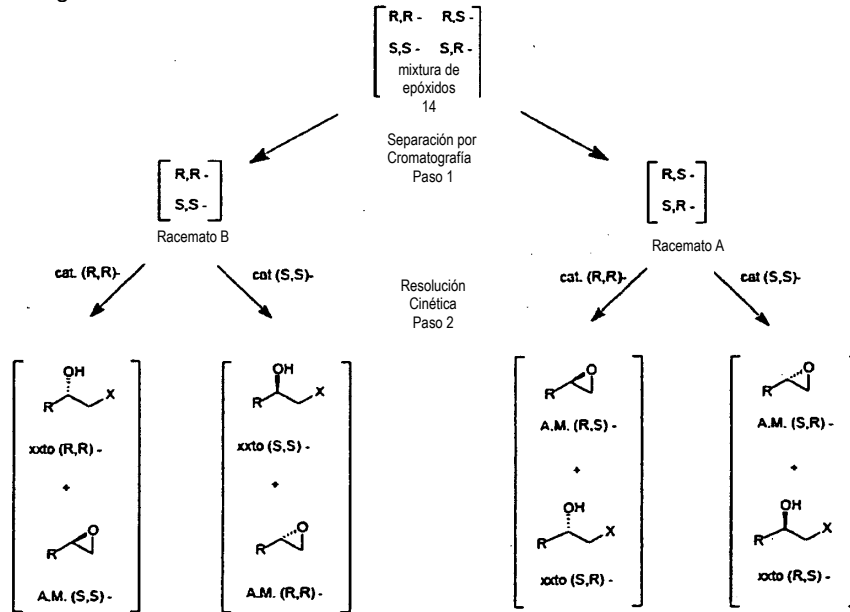
35 Preferiblemente, los dos epóxidos A y B, racemato (R,S; S,R) y racemato (R,R; S,S) se ponen en contacto alternativamente, por separado, con:

(a) un catalizador complejo no racémico de Co(II), un ácido aril- o alquil-carboxílico y agua o carbamato de bencilo en presencia de oxígeno;

(b) agua o carbamato de bencilo en presencia de un complejo no racémico de Co(III) que tiene un contra-ión aril- o alquil-carboxilato;

en donde la puesta en contacto se lleva a cabo a una temperatura y durante un tiempo suficiente para producir una mezcla del alcohol enantioméricamente enriquecido sustituido en posición 2 de fórmula IIa o IIb (diol o carbamato) y del epóxido correspondiente enantioméricamente enriquecido de fórmula IIIa o IIIb de acuerdo con el esquema de síntesis siguiente:

5

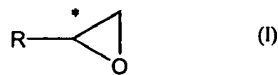


en donde X y R son como se define anteriormente.

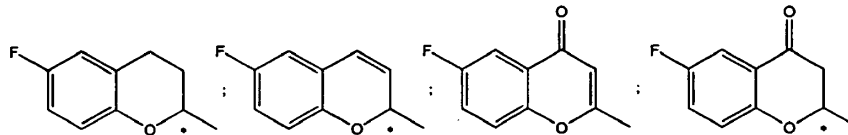
10 Como se ha consignado anteriormente, el alcohol enantioméricamente enriquecido sustituido en posición 2 de fórmula II se aísla por filtración (xxto) y el epóxido correspondiente enantioméricamente enriquecido de la fórmula III se recupera en las aguas madres (A.M.) u, opcionalmente, se convierte en el derivado bencil-aminoalcohol correspondiente de acuerdo con técnicas conocidas.

La presente invención proporciona adicionalmente un proceso para producción de Nebivolol por una resolución cinética de compuestos intermedios epoxidicos terminales fundamentales de fórmula I.

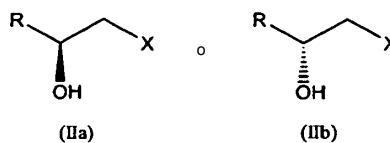
15 Es otro objeto de la presente invención un proceso para preparación de NBV que comprende la separación del epóxido racémico terminal de fórmula



en donde R es un grupo de fórmula

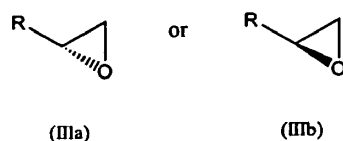


20 para dar un alcohol sustituido enantioméricamente enriquecido de fórmula



en donde X es un grupo hidroxilo o amino; y, respectivamente, un epóxido enantioméricamente enriquecido de fórmula

o



que comprende una resolución cinética por hidrólisis o aminólisis realizada en presencia de un complejo catalítico no racémico metal de transición-ligando;

5 en donde dicha resolución cinética por hidrólisis o aminólisis comprende poner en contacto un nucleófilo y una mixtura racémica o de diastereoisómeros de un compuesto de fórmula I en presencia de un complejo catalítico no racémico metal de transición-ligando; y en donde dicho complejo catalítico no racémico metal de transición-ligando es un complejo catalítico Co-(saleno).

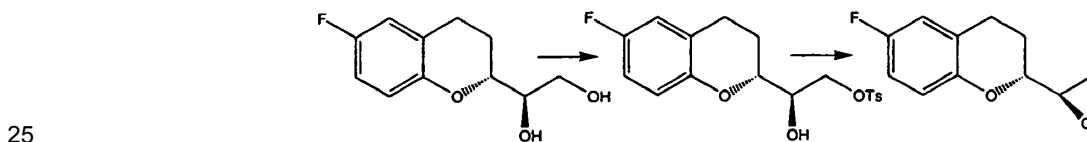
10 Opcionalmente, un compuesto de fórmula IIa o IIb en donde X se deriva de un nucleófilo oxigenado adecuado de la invención, se convierte en un compuesto de fórmula IIa a IIb en donde X es un grupo hidroxilo de acuerdo con técnicas conocidas.

15 Un diol enantioméricamente enriquecido de fórmula IIa o IIb se transforma fácilmente, a su vez, en un epóxido correspondiente en el cual la estereoquímica se mantiene de acuerdo con técnicas conocidas. Por ejemplo, un diol de fórmula IIa a IIb puede someterse a una reacción de tosilación y hacerse reaccionar luego con una base para dar el compuesto epóxido deseado.

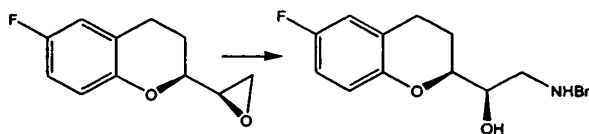
Así, partiendo de epóxidos enantioméricamente enriquecidos es posible obtener *l*-NBV y *d*-NBV combinando favorablemente estereoisómeros simples de acuerdo con métodos conocidos.

De este modo, los compuestos de fórmula IIa o IIb y, respectivamente, IIIa o IIIb en donde R es un grupo 6-fluoro-4-oxo-1-benzopirano se convierten en *l*-NBV y *d*-NBV de acuerdo con lo que se describe en WO 2004/041805.

20 En una realización preferida de la invención, el (R,R)-diol enantioméricamente enriquecido de fórmula II o un precursor del mismo, aislado por filtración de la mixtura de reacción producida por puesta en contacto de un catalizador no racémico (R,R)-Co con el racemato epoxídico B (R,R; S,S) e hidrolizado opcionalmente para dar el derivado diol, se somete a tosilación para dar el (R,R)-tosilato correspondiente; subsiguientemente, el (R,R)-tosilato se convierte en el (R,R)-epóxido correspondiente de fórmula III de acuerdo con el esquema siguiente:



25 El (S,R)-epóxido enantioméricamente enriquecido de fórmula (III), recuperado de las aguas madres de la mixtura de reacción producida por puesta en contacto del catalizador no racémico (S,S)-Co con el racemato epoxídico A (R,S; S,R), se hace reaccionar con bencilamina para dar el (S,R)-bencilamino-alcohol correspondiente de acuerdo con el esquema siguiente



30 El (S,R)-bencilamino-alcohol se hace reaccionar con (R,R)-epóxido de la fórmula (III) para dar (S,R,R,R)-bencil-Nebivolol; que se desbencila, a su vez, por hidrogenación catalítica para obtener *d*-NBV.

35 Por otra parte, el (S,S)-epóxido enantioméricamente enriquecido de fórmula III se convierte en el (S,S)-bencilamino-alcohol correspondiente que se hace reaccionar luego con el (R,S)-epóxido obtenido a partir del (R,S)-diol enantioméricamente enriquecido de fórmula II, para dar (R,S,S,S)-bencil-Nebivolol. El último se desbencila por hidrogenación catalítica para obtener *l*-NBV.

La secuencia de operaciones descrita anteriormente representa solamente una de las posibles combinaciones por las cuales es posible preparar los *l*-NBV y *d*-NBV deseados.

40 Por ejemplo, si se aplica catalizador (S,S)-Co no racémico en la resolución cinética al racemato epoxídico B (R,R; S,S), y se aplica catalizador (R,R)-Co no racémico al racemato epoxídico A (R,S; S,R), se obtiene como resultado que el procedimiento de acoplamiento tiene lugar entre los compuestos intermedios quirales correspondientes derivados del (S,S)-diol enantioméricamente enriquecido de fórmula II y el (R,S)-epóxido de fórmula III para dar (R,S,S,S)-Nebivolol (*l*-NBV) y, entre los compuestos intermedios quirales correspondientes derivados del (S,R)-diol

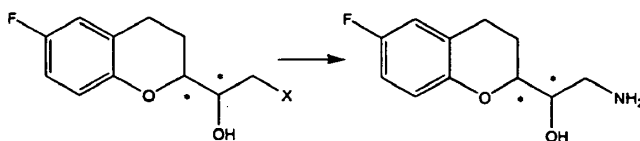
enantioméricamente enriquecido de fórmula II y el (R,R)-epóxido de fórmula III para dar (S,R,R,R)-Nebivolol (*d*-NBV).

5 Alternativamente, un compuesto de fórmula IIa o IIb en donde X se deriva de un nucleófilo nitrogenado adecuado de la invención, se convierte opcionalmente en un compuesto de fórmula IIa o IIb en donde X es un grupo amino de acuerdo con técnicas conocidas.

De este modo, un aminoalcohol enantioméricamente enriquecido de fórmula IIa o IIb se combina favorablemente a su vez, con el epóxido enantioméricamente enriquecido adecuado correspondiente de fórmula IIIa o IIIb para dar, de nuevo, los *l*-NBV y *d*-NBV deseados.

10 En una realización preferida de la invención, la reacción de acoplamiento de un compuesto de fórmula IIa o IIb en donde R es un grupo 6-fluoro-3,4-dihidro-1-benzopirano y X es un grupo -NHC(=O)OR₁ y R₁ se define anteriormente, comprende los pasos siguientes.

Un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula IIa o IIb se hidroliza por separado en el aminoalcohol correspondiente de acuerdo con el esquema siguiente



15 en donde X es -NHC(=O)OR₁ y R₁ es un grupo (C₁-C₄)-alquilo o bencilo; y el aminoalcohol enantioméricamente enriquecido así obtenido se hace reaccionar con un epóxido enantioméricamente enriquecido correspondiente de fórmula IIIa o IIIb para dar el *l*-NBV y *d*-NBV deseado de acuerdo con métodos conocidos (Tetrahedron 2000, 56, 6339-6344).

20 Los compuestos de fórmula IIa o IIb y IIIa o IIIb en donde R es un grupo 6-fluoro-cromen-2-ilo o 6-fluoro-4-oxo-4H-1-benzopirano se convierten en compuestos de fórmula IIa o IIb y IIIa o IIIb en donde R es un grupo 6-fluoro-3,4-dihidro-1-benzopirano y, respectivamente, un grupo 6-fluoro-4-oxo-1-benzopirano de acuerdo con técnicas conocidas, por ejemplo por una reacción de reducción.

25 Como se utilizan en esta memoria, los símbolos R y S muestran la configuración absoluta en los átomos de carbono asimétricos; un triángulo sólido representa un enlace en la configuración hacia arriba; un triángulo de trazos representa un enlace en la configuración hacia abajo; una línea ondulada denota que el enlace puede estar en la configuración hacia arriba o hacia abajo, y el asterisco significa que el átomo de carbono adyacente es un átomo de carbono asimétrico.

30 El término "mezcla racémica" hace referencia a un compuesto en la forma de una mezcla de estereoisómeros que son enantiómeros. El término "mezcla de diastereoisómeros" hace referencia a un compuesto en la forma de una mezcla de estereoisómeros que no son enantiómeros.

El término "no racémico" con relación al catalizador quiral hace referencia a una preparación de catalizador que tiene más de 50% de un enantiómero dado, preferiblemente al menos 75%.

35 La abreviatura "Ph" como se utiliza en esta memoria representa el grupo fenilo. La abreviatura "Bn" como se utiliza en esta memoria representa el grupo bencilo; la abreviatura "Ts" como se utiliza en esta memoria representa el grupo tosilo.

El término "ácido de Bronsted" como se utiliza en esta memoria hace referencia a cualquier entidad molecular que es capaz de donar un protón.

40 La presente invención desarrolla una ruta estereoselectiva simple que permite sintetizar los estereoisómeros simples activos de NBV. De acuerdo con la invención, los epóxidos de cromano fundamentales se separan en dos diastereoisómeros ambos en mezcla racémica y, subsiguientemente, se convierten en los cuatro estereoisómeros de dicho epóxido o derivados de aminoalcohol correspondientes.

Una combinación cuidadosa de dichos estereoisómeros, de acuerdo con técnicas conocidas, conduce sólo a las formas *l*-NBV y *d*-NBV deseadas.

Esta síntesis presenta varias ventajas.

45 El agente de resolución se utiliza en cantidades catalíticas.

La resolución del epóxido racémico por resolución cinética de la invención mediante hidrólisis o aminólisis es un proceso muy fácil dado que requiere únicamente un paso de filtración para separar un enantiómero como un alcohol enantioméricamente enriquecido sustituido en posición 2 de fórmula IIa o IIb, que precipita de la mezcla de reacción,

del segundo enantiómero como un epóxido enantioméricamente enriquecido de fórmula IIIa o IIIb, que queda en las aguas madres.

El epóxido enantioméricamente enriquecido de fórmula IIIa o IIIb, recuperado de las aguas madres, puede utilizarse sin purificación u, opcionalmente, aislarse como un derivado de bencil-aminoalcohol.

- 5 La resolución cinética por hidrólisis o aminólisis de la invención proporciona un alcohol enantioméricamente enriquecido sustituido en posición 2 de fórmula IIa o IIb y, respectivamente, un epóxido enantioméricamente enriquecido de la fórmula IIIa o IIIb dotado de pureza óptica muy alta (exceso enantiomérico mayor que 99%).

10 El proceso global implica un menor número de pasos que los métodos previamente descritos y permite evitar la formación de diastereoisómeros indeseados de Nebivolol que se desperdiciarían. De este modo, la eficiencia global del proceso se incrementa notablemente y, como consecuencia, el coste de fabricación del ingrediente farmacéuticamente activo puede reducirse en principio.

De hecho, de acuerdo con la invención la mezcla racémica de epóxidos A y B se convierte únicamente en sustratos quirales que se utilizan enteramente en la preparación de NBV.

15 Dicho de otro modo, el proceso de la invención conduce únicamente a compuestos intermedios dotados de una estereoquímica adecuada para preparar el *l*-NBV y *d*-NBV deseados por evitación de pérdidas de materia útil.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula:
 éster bencílico del ácido [(R)-2-((R)-6-fluoro-croman-2-il)-2-hidroxi-etil]-carbámico;
 éster bencílico del ácido [(S)-2-((S)-6-fluoro-croman-2-il)-2-hidroxi-etil]-carbámico;
 éster bencílico del ácido [(R)-2-((S)-6-fluoro-croman-2-il)-2-hidroxi-etil]-carbámico;
 20 éster bencílico del ácido [(S)-2-((R)-6-fluoro-croman-2-il)-2-hidroxi-etil]-carbámico;
 como compuestos intermedios útiles en la preparación de *d*-NBV y *l*-NBV.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de catalizadores de (S,S)-Co(saleno) o (R,R)-Co(saleno) en la reacción de resolución del epóxido terminal de fórmula I.

25 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de catalizadores de (S,S)-Co(saleno) y (R,R)-Co(saleno) en la preparación de NBV.

Una realización práctica del proceso objeto de la presente invención comprende la separación opcional de un compuesto de fórmula Ia en una mezcla racémica A y una mezcla racémica B; dichas mezclas racémicas A y B se someten, por separado, a una resolución cinética por aminólisis o hidrólisis en presencia de un complejo catalizador adecuado no racémico metal de transición-ligando, preferiblemente un complejo catalítico no racémico (R,R o S,S) saleno-Co, para dar un alcohol sustituido enantioméricamente enriquecido de fórmula IIa o IIb y, respectivamente, un epóxido enantioméricamente enriquecido de fórmula IIIa o IIIb; a continuación, un alcohol sustituido de fórmula IIa o IIb procedente de la resolución de la mezcla A o la mezcla B se convierte en el epóxido o amino-alcohol correspondiente, en el cual se mantiene la estereoquímica, y se hace reaccionar con un epóxido enantioméricamente enriquecido de fórmula IIIa o IIIb procedente de la resolución de la mezcla B o, respectivamente, la mezcla A o el derivado bencil-amino-alcohol correspondiente del mismo; convirtiéndose finalmente los últimos compuestos en *d*-NBV o *l*-NBV o sales de los mismos de acuerdo con métodos conocidos.

Para mejor ilustración de la invención se proporcionan ahora los ejemplos siguientes.

EJEMPLO 1

Síntesis de (R)-1-((R)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-etano-1,2-diol

40 El catalizador (R,R)-(-)-*N,N'*-bis-(3,5-di-*tert*-butilsalicilideno)-1,2-ciclo-hexano-diamino-cobalto(II) (29,6 mg) se disolvió en tolueno (0,5 ml) y se trató con ácido 4-nitrobenzoico (16,5 mg). La solución se mantuvo en agitación a la temperatura ambiente expuesta al aire durante 1 hora, al cabo de cuyo tiempo en color cambió de rojo anaranjado a pardo oscuro.

45 Se añadieron a la solución de catalizador el (±)-[1S*(S*)]-6-fluoro-3,4-dihidro-2-(oxiran-2-il)-2H-cromeno (5,121 g) y MTBE (6 ml) y la mezcla obtenida se trató con H₂O (0,237 g).

La reacción se dejó en agitación a 25°C durante 3 horas, al cabo de cuyo tiempo se obtuvo la mezcla heterogénea.

La reacción se diluyó con heptano (5 ml) y se enfrió a 0°C. Después de 2 horas, se recogió el sólido por filtración a vacío y se lavó con heptano/MTBE 1/1 (10 ml) para dar el diol del título como un polvo blanco (2,47 g, pureza por HPLC: 99%, exceso enantiomérico > 99%).

50 NMR: δ_H(400 MHz; CDCl₃) 6,82-6,73 (3H, m), 4,10-4,03 (1H, m), 3,89-3,75 (3H, m), 2,93-2,74 (2H, m), 2,65 (1H, b), 2,10 (1H, b), 2,04-1,90 (2H, m).

EJEMPLO 2Síntesis de (R)-1-((S)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-etano-1,2-diol

5 El catalizador (R,R)-(-)-*N,N'*-bis-(3,5-di-*tert*-butilsalicilideno)-1,2-ciclo-hexano-diamino-cobalto-(II) (54,9 mg) se disolvió en tolueno (2 ml) y se trató con ácido acético (11 mg). La solución se mantuvo en agitación a la temperatura ambiente expuesta al aire durante 1 hora y se concentró a vacío para obtener un sólido bruto de color pardo.

El residuo de catalizador resultante se disolvió en (±)-[1S*(R*)]-6-fluoro-3,4-dihidro-2-(oxiran-2-il)-2H-cromeno (1 g) y MTBE (2 ml) y la mixtura obtenida se trató con H₂O (0,046 g).

La reacción se mantuvo en agitación a 25°C durante 21 horas, al cabo de cuyo tiempo se obtuvo una mixtura heterogénea.

10 La reacción se enfrió a 0°C y después de 1 hora se recogió el sólido por filtración a vacío y se lavó con MTBE (2 ml) para dar el diol del título como un polvo blanco (0,417 g, pureza por HPLC: 98%, exceso enantiomérico > 99%).

NMR: δ_{H} (400 MHz; CDCl₃) 6,83-6,69 (3H, m, Ar), 4,05-3,98 (1H, m), 3,90-3,80 (3H, m), 2,91-2,74 (2H, m), 2,18-2,11 (1H, m), 1,91-1,81 (1H, m).

EJEMPLO 3

15 Síntesis de (S)-1-((R)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-etano-1,2-diol

El catalizador (S,S)-(-)-*N,N'*-bis-(3,5-di-*tert*-butilsalicilideno)-1,2-ciclo-hexano-diamino-cobalto-(II) (54,9 mg) se disolvió en tolueno (2 ml) y se trató con AcOH (11 mg). La solución se mantuvo en agitación a la temperatura ambiente expuesta al aire durante 1 hora y se concentró a vacío para obtener un sólido bruto de color pardo.

20 El residuo de catalizador resultante se disolvió en (±)-[1S*(R*)]-6-fluoro-3,4-dihidro-2-(oxiran-2-il)-2H-cromeno (1 g) y MTBE (2 ml) y la mixtura obtenida se trató con H₂O (0,046 g).

La reacción se mantuvo en agitación a 25°C durante 21 horas, al cabo de cuyo tiempo se obtuvo una mixtura heterogénea.

La reacción se enfrió a 0°C y después de 1 hora se recogió el sólido por filtración a vacío y se lavó con MTBE (2 ml) para dar el diol del título como un polvo blanco (0,417 g, pureza por HPLC: 98%, exceso enantiomérico > 99%).

25 NMR: δ_{H} (400 MHz; CDCl₃) 6,83-6,69 (3H, m, Ar), 4,05-3,98 (1H, m), 3,90-3,80 (3H, m), 2,91-2,74 (2H, m), 2,18-2,11 (1H, m), 1,91-1,81 (1H, m).

EJEMPLO 4Síntesis de (R)-1-((S)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)etano-1,2-diol y de (S)-2-(bencilamino)-1-((R)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-etanol

30 Parte A: El catalizador (R,R)-(-)-*N,N'*-bis-(3,5-di-*tert*-butilsalicilideno)-1,2-ciclo-hexano-diamino-cobalto-(II) (60 mg) se disolvió en tolueno (5 ml) y se trató con ácido 4-nitrobenzoico (34,9 mg). La solución se mantuvo en agitación a la temperatura ambiente expuesta al aire durante 1 hora y se concentró a vacío para obtener un sólido bruto de color pardo.

35 El residuo de catalizador resultante se disolvió en (±)-[1S*(R*)]-6-fluoro-3,4-dihidro-2-(oxiran-2-il)-2H-cromeno (4 g) y MTBE (4 ml) y la mixtura obtenida se trató con H₂O (0,96 g).

La reacción se mantuvo en agitación a 25°C durante 16 horas, al cabo de cuyo tiempo se obtuvo una mixtura heterogénea.

40 La reacción se diluyó con heptano (4 ml) y se enfrió a 0°C. Después de 2 horas, se recogió el sólido por filtración a vacío y se lavó con heptano/MTBE 1/1 (4 ml) para dar el diol del título como un polvo blanco (1,2 g, pureza por HPLC: 99%, exceso enantiomérico > 99%).

45 Parte B: El filtrado se concentró por evaporación rotativa y se añadieron al residuo etanol (10 ml) y bencilamina (3,3 g). La mixtura se calentó a 80°C y después de 2 horas se concentró a vacío para obtener un residuo aceitoso. Se diluyó éste con tolueno (20 ml) y se lavó con H₂O (3 x 20 ml). La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cristalización con etanol para dar el bencilamino-alcohol del título como un polvo blanco (1,4 g, pureza por HPLC: 94%, exceso enantiomérico > 99%).

NMR: δ_{H} (400 MHz; CDCl₃) 7,37-7,27 (5H, m, Ar), 6,82-6,67 (3H, m, Ar), 3,9-3,7 (4H, m), 3,0-2,95 (1H, dd), 2,88-2,71 (3H, m), 2,18-2,09 (1H, m), 1,9-1,75 (1H, m).

EJEMPLO 5Síntesis de (S,S)-1-((S)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)etano-1,2-diol y de (R)-2-(bencilamino)-1-(1R)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il-etanol

5 Parte A: El catalizador (S,S)-(+)-*N,N'*-bis(3,5-di-*terc*-butilsalicilideno)-1,2-ciclo-hexano-diamino-cobalto-(II) (18,2 mg) se disolvió en tolueno (3 ml) y se trató con ácido 4-nitrobenzoico (10,8 mg). La solución se mantuvo en agitación a la temperatura ambiente expuesta al aire durante 1 hora y se concentró a vacío para obtener un sólido bruto de color pardo.

El residuo de catalizador resultante se disolvió en (±)-[1S*(S*)]-6-fluoro-3,4-dihidro-2-(oxiran-2-il)-2H-cromeno (3 g) y MTBE (4 ml) y la mixtura obtenida se trató con H₂O (0,139 g).

10 La reacción se mantuvo en agitación a 25°C durante 18 horas, al cabo de cuyo tiempo se obtuvo una mixtura heterogénea.

La reacción se diluyó con heptano (8 ml) y se enfrió a 0°C. Después de 2 horas, se recogió el sólido por filtración a vacío y se lavó con heptano/MTBE 1/1 (2 ml) para dar el diol del título como un polvo blanco (1,24 g, pureza por HPLC: 97,5%, exceso enantiomérico > 99%).

15 Parte B: El filtrado se concentró por evaporación rotativa y se añadieron al residuo heptano/tolueno 9/1 (10 ml) y bencilamina (2,48 g). La mixtura se calentó a 80°C y después de 4 horas se dejó calentar a la temperatura ambiente y se recogió el sólido por filtración a vacío para dar el bencilamino-alcohol del título como un polvo blanco (0,94 g, pureza por HPLC: 99%, exceso enantiomérico > 99%).

20 NMR: δ_H(400 MHz; CDCl₃) 7,39-7,27 (5H, m, Ar), 6,82-6,67 (3H, m, Ar), 4,0-3,76 (4H, m), 3,97-2,7 (4H, m), 2,0-1,8 (2H, m).

EJEMPLO 6Síntesis del éster bencílico del ácido [(R)-2-((R)-6-fluoro-croman-2-il)-2-hidroxi-etil]-carbámico

25 El catalizador (R,R)-(-)-*N,N'*-bis(3,5-di-*terc*-butilsalicilideno)-1,2-ciclo-hexano-diamino-cobalto-(II) (42 mg) se disolvió en MTBE (2 ml) y se trató con ácido 4-nitrobenzoico (22 mg). La solución se dejó en agitación a la temperatura ambiente expuesta al aire durante 1 hora, al cabo de cuyo tiempo el color cambió de rojo anaranjado a pardo oscuro.

Se añadieron a la solución del catalizador carbamato de bencilo (116 mg) y MTBE (0,5 ml), y la mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante 0,5 horas, después de lo cual se añadieron (±)-[1S*(S*)]-6-fluoro-3,4-dihidro-2-(oxiran-2-il)-2H-cromeno (324 mg) y MTBE (1 ml) y se continuó la agitación durante una noche.

30 Se obtuvo una mixtura heterogénea y el sólido se recogió por filtración a vacío y se lavó con MTBE (1,5 ml) para dar el CBZ-aminoalcohol del título como un polvo blanco (pureza por HPLC: 99%, exceso enantiomérico > 99%).

NMR: δ_H(400 MHz; CDCl₃) 7,37-7,27 (5H, m, Ar), 6,82-6,72 (3H, m, Ar), 5,34 (1H, sb), 5,10 (2H, s), 3,93-3,87 (1H, ddd), 3,85-3,75 (1H, m), 3,55-3,37 (2H, m), 2,9-2,7 (3H, m), 2,1-2,0 (1H, m), 1,95-1,80 (1H, m)

EJEMPLO 7Síntesis del éster bencílico del ácido [(S)-2-((S)-6-fluoro-croman-2-il)-2-hidroxi-etil]-carbámico

35 El catalizador (S,S)-(-)-*N,N'*-bis(3,5-di-*terc*-butilsalicilideno)-1,2-ciclo-hexano-diamino-cobalto-(II) (14,5 mg) se disolvió en tolueno (1 ml) y se trató con ácido 4-nitrobenzoico (8 mg). La solución se dejó en agitación a la temperatura ambiente expuesta al aire durante 1 hora y se concentró a vacío para obtener un sólido bruto de color pardo.

40 Se añadieron al residuo de catalizador resultante carbamato de bencilo (97 mg), MTBE (0,5 ml) y (±)-[1S*(S*)]-6-fluoro-3,4-dihidro-2-(oxiran-2-il)-2H-cromeno (250 mg) y la mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante una noche.

Se obtuvo una mixtura heterogénea y el sólido se recogió por filtración a vacío y se lavó con MTBE para dar el CBZ-aminoalcohol del título como un polvo blanco (pureza por HPLC: 99%, exceso enantiomérico > 99%).

EJEMPLO 8Síntesis del éster bencílico del ácido [(S)-2-((R)-6-fluoro-croman-2-il)-2-hidroxi-etil]-carbámico

45 El catalizador (S,S)-(-)-*N,N'*-bis(3,5-di-*terc*-butilsalicilideno)-1,2-ciclo-hexano-diamino-cobalto-(II) (58 mg) se disolvió en diclorometano (3,0 ml) y se trató con ácido 4-nitrobenzoico (35 mg). La solución se dejó en agitación a la temperatura ambiente expuesta al aire durante 1 hora, al cabo de cuyo tiempo el color cambió de rojo anaranjado a pardo oscuro y se concentró luego a vacío para obtener un sólido bruto de color pardo.

Se añadieron al residuo de catalizador resultante carbamato de bencilo (176 mg), MTBE (0,5 ml) y (\pm)-[1S*(R*)]-6-fluoro-3,4-dihidro-2-(oxiran-2-il)-2H-cromeno (450 mg), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche.

- 5 Se obtuvo una mezcla heterogénea y el sólido se recogió por filtración a vacío y se lavó con MTBE para dar el CBZ-aminoalcohol del título como un polvo blanco (112 mg, pureza por HPLC: 99%, exceso enantiomérico > 99%).

NMR: δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 7,42-7,32 (5H, m, Ar), 6,84-6,70 (3H, m, Ar), 5,25 (1H, sb), 5,14 (2H, s), 3,97-3,91 (1H, m), 3,87-3,81 (1H, m), 3,74-3,65 (1H, m), 3,44-3,34 (1H, m), 2,91-2,74 (2H, m), 2,25-2,15 (1H, m), 1,90-1,78 (1H, m)

EJEMPLO 9

Síntesis del éster bencílico del ácido [(R)-2-((S)-6-fluoro-croman-2-il)-2-hidroxi-etil]-carbámico

- 10 El catalizador (R,R)-(-)-N,N'-bis(3,5-di-*tert*-butilsalicideno)-1,2-ciclo-hexano-diamino-cobalto(II) (29 mg) se disolvió en diclorometano (1,5 ml) y se trató con ácido 4-nitrobenzoico (16 mg). La solución se dejó en agitación a la temperatura ambiente expuesta al aire durante 1 hora, al cabo de cuyo tiempo el color cambió de rojo anaranjado a pardo oscuro y se concentró luego a vacío para obtener un sólido bruto de color pardo.

- 15 Se añadieron al residuo de catalizador resultante carbamato de bencilo (175 mg), MTBE (0,5 ml) y (\pm)-[1S*(R*)]-6-fluoro-3,4-dihidro-2-(oxiran-2-il)-2H-cromeno (450 mg), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche.

Se obtuvo una mezcla heterogénea y el sólido se recogió por filtración a vacío y se lavó con MTBE para dar el CBZ-aminoalcohol del título como un polvo blanco (pureza por HPLC: 99%, exceso enantiomérico > 99%).

EJEMPLO 10

- 20 Síntesis de 2-amino-1-[6-fluoro-(2R)-3H,4H-2,2-cromenil]-(1R)-etan-1-ol

A una solución de éster bencílico del ácido [(R)-2-((R)-6-fluoro-croman-2-il)-2-hidroxi-etil]-carbámico (0,250 g) en metanol seco (5 ml) a la temperatura ambiente se añadió 10% de Pd-carbón vegetal (8 mg) y se agitó en atmósfera de hidrógeno (3 bar).

- 25 Después de 8 horas, se filtró la mezcla de reacción y el filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,14 g) como un aceite.

EJEMPLO 11

Síntesis de 2-amino-1-[6-fluoro-(2R)-3H,4H-2,2-cromenil]-(1S)-etan-1-ol

- 30 A una solución de éster bencílico del ácido [(S)-2-((R)-6-fluoro-croman-2-il)-2-hidroxi-etil]-carbámico (0,250 g) en metanol seco (5 ml) a la temperatura ambiente se añadió 10% de Pd-carbón vegetal (8 mg) y se agitó en atmósfera de hidrógeno (3 bar).

Después de 8 horas, se filtró la mezcla de reacción y el filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,14 g) como un aceite.

EJEMPLO 12

- 35 Síntesis de hidrocloreto de (-)-(R,S,S,S)- α,α' -imino-bis-(metileno)-bis-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H,1-benzopiran-2-metanol)

Las aguas madres obtenidas en el Ejemplo 6 se concentraron por evaporación rotativa y el residuo se disolvió en *t*-butanol seco (5 ml). Se añadieron 2-amino-1-(6-fluoro-(2R)-3H,4H-2,2-cromenil)-(1S)-etan-1-ol y una cantidad catalítica de $BF_3 \cdot O(Et)_2$, y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 4 horas.

- 40 Se eliminó el disolvente a vacío y se lavó con salmuera, después de lo cual se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre Na_2SO_4 . Se concentraron las materias volátiles y el residuo se disolvió en EtOH y se hizo pasar HCl gaseoso seco a través de la solución para formar la sal hidrocloreto del título. NMR: δ_H (400 MHz; CD_3OD) 6,84-6,74 (6H, m), 4,12-3,89 (4H, m), 3,52-3,18 (4H, m), 2,96-2,77 (4H, m), 2,28-2,20 (1 H, m), 2,05-1,86 (2H, m), 1,83-1,72 (1H, m).

EJEMPLO 13

- 45 Síntesis de hidrocloreto de (+)-(S,R,R,R)- α,α' -imino-bis-(metileno)-bis-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H,1-benzopiran-2-metanol)

Las aguas madres obtenidas en el Ejemplo 8 se concentraron por evaporación rotativa y el residuo se disolvió en *t*-butanol seco (5 ml). Se añadieron 2-amino-1-(6-fluoro-(2R)-3H,4H-2,2-cromenil)-(1R)-etan-1-ol y una cantidad catalítica de $BF_3 \cdot O(Et)_2$, y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 4 horas.

Se eliminó el disolvente a vacío y se lavó con salmuera, después de lo cual se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentraron las materias volátiles y el residuo se disolvió en EtOH y se hizo pasar HCl gaseoso seco a través de la solución para formar la sal hidrocloreto del título. NMR: δ_H(400 MHz; CD₃OD) 6,84-6,74 (6H, m), 4,12-3,89 (4H, m), 3,52-3,18 (4H, m), 2,96-2,77 (4H, m), 2,28-2,20 (1 H, m), 2,05-1,86 (2H, m), 1,83-1,72 (1H, m).

5 EJEMPLO 14

Síntesis de (S)-1-((R)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-etano-1,2-diol y de (R)-2-(bencilamino)-1-((R)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-etanol

10 Parte A: El catalizador (S,S)-(-)-*N,N'*-bis-(3,5-di-*terc*-butilsalicilideno)-1,2-ciclo-hexano-diamino-cobalto-(II) (12,0 mg) se disolvió en tolueno (01 ml) y se trató con AcOH (6,6 mg). La solución se mantuvo en agitación a la temperatura ambiente expuesta al aire durante 1 hora y se concentró a vacío para obtener un sólido bruto de color pardo.

El residuo de catalizador resultante se disolvió en (2R)-6-fluoro-2-[(2S)-oxiran-2-il]-3,4-dihidro-2H-cromeno (0,97 g), (2R)-6-fluoro-2-[(2R)-oxiran-2-il]-3,4-dihidro-2H-cromeno (0,97 g) [mixtura de epóxidos diastereoisómeros (R,R)-, (R,S)] y MTBE (2,36 ml) y la mixtura obtenida se trató con H₂O (0,099 g).

15 La reacción se dejó en agitación a 25°C durante 24 horas, al cabo de cuyo tiempo se obtuvo una mixtura heterogénea.

La reacción se enfrió a 5°C y, después de 1 hora, se recogió el sólido por filtración a vacío y se lavó con MTBE (2,8 ml) para dar el diol del título como un polvo blanco (0,613 g), pureza por HPLC: 97,7%, exceso enantiomérico > 99%).

20 Parte B: El filtrado se trató de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 5, Parte B, para dar el bencilamino-alcohol del título como un polvo blanco.

NMR: δ_H(400 MHz; CDCl₃) 6,83-6,69 (3H, m, Ar), 4,05-3,98 (1H, m), 3,90-3,80 (3H, m), 2,91-2,74 (2H, m), 2,18-2,11 (1H, m), 1,91-1,81 (1H, m).

NMR: δ_H(400 MHz; CDCl₃) 7,39-7,27 (5H, m, Ar), 6,82-6,67 (3H, m, Ar), 4,0-3,76 (4H, m), 3,97-2,7 (4H, m), 2,0-1,8 (2H, m).

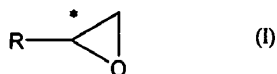
25 EJEMPLO 15

Síntesis de (R)-1-((S)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-etano-1,2-diol y de (S)-2-(bencilamino)-1-((S)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-etanol

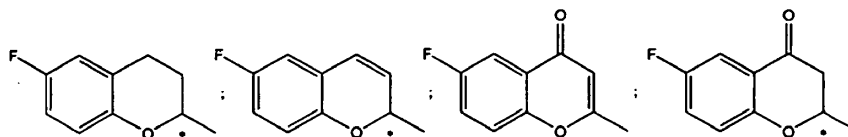
30 Trabajando de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 14 pero en presencia de catalizador (R,R)-(-)-*N,N'*-bis-(3,5-di-*terc*-butilsalicilideno)-1,2-ciclo-hexano-diamino-cobalto-(II), se llevó a cabo una resolución cinética hidrolítica sobre la mixtura de diastereoisómeros (S,R)-, (S,S)-epóxidos para dar el diol del título y los compuestos de bencilamino-alcohol como polvos blancos.

REIVINDICACIONES

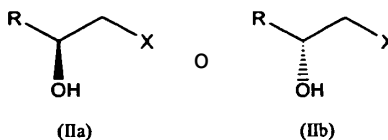
1. Un proceso para la separación de un epóxido racémico terminal de fórmula



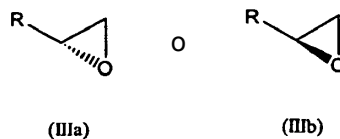
5 en la cual R es un grupo de fórmula



para dar un alcohol sustituido enantioméricamente enriquecido de fórmula



10 en donde X es un grupo hidroxilo o amino; y, respectivamente, un epóxido enantioméricamente enriquecido de fórmula



15 que comprende una resolución cinética por hidrólisis o aminólisis realizada en presencia de un complejo catalítico no racémico metal de transición-ligando; en donde dicha resolución cinética por hidrólisis o aminólisis comprende poner en contacto un nucleófilo y una mixtura racémica o de diastereoisómeros de un compuesto de fórmula I en presencia de un complejo catalítico no racémico metal de transición-ligando; y en donde dicho complejo catalítico no racémico metal de transición-ligando es un complejo catalítico Co-(saleno).

20 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el complejo catalítico no racémico es un catalizador (S,S)-Co(II) (saleno) o catalizador (R,R)-Co(II) (saleno).

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el complejo catalítico no racémico se selecciona de (S,S)-Co(III)-(saleno)-(p-nitrobenzoato), (R,R)-Co(III)-(saleno)-(p-nitrobenzoato), (S,S)-Co(III)-(saleno)-(acetato) y (R,R)-Co(III)-(saleno)-(acetato).

25 4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cantidad de complejo catalítico está comprendida entre 0,01 y 10% en moles con relación a un compuesto de fórmula I.

5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicha cantidad está comprendida entre 0,01 y 5% molar.

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicha cantidad está comprendida entre 0,05 y 1% molar.

30 7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el paso de puesta en contacto se realiza a una temperatura comprendida entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 50°C.

8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el cual el paso de puesta en contacto se realiza aproximadamente a la temperatura ambiente.

9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicho nucleófilo es agua, hidróxido, carboxilato, carbamato, azida o imida.

35 10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el cual dicho nucleófilo es agua.

11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el cual dicho nucleófilo es carbamato de bencilo.

12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicha resolución cinética comprende:

- a) disolución de un complejo catalítico en un disolvente aprótico o prótico adecuado;
- b) activación de un complejo catalítico por reacción con un agente oxidante adecuado en presencia de un ácido orgánico o inorgánico;
- c) puesta en contacto del complejo catalítico activo con una mezcla racémica o de diastereoisómeros de un compuesto de fórmula I y un nucleófilo adecuado; y
- d) filtración de la mezcla de reacción.

13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicha resolución cinética comprende:

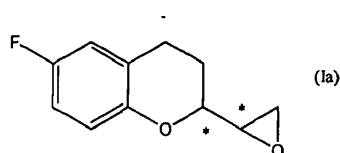
- a') puesta en contacto de un agente oxidante con una mezcla que comprende un compuesto racémico o diastereoisómero de fórmula I, un complejo catalítico no racémico, un ácido orgánico o inorgánico y un nucleófilo adecuado; y
- b') filtración de la mezcla de reacción.

14. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 12 ó 13, en el cual el agente oxidante es oxígeno.

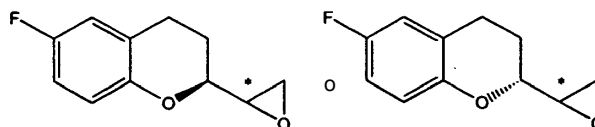
15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en el cual el oxígeno se introduce en forma de aire.

16. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 12 ó 13, en el cual en la activación del complejo catalítico se utilizan ácidos de Bronsted orgánicos.

17. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 para la separación de un epóxido racémico terminal de fórmula



18. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en el cual la resolución cinética por hidrólisis o aminólisis se lleva a cabo sobre compuestos parcialmente resueltos de fórmula

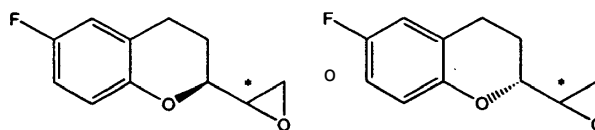


(S,R)-, (S,S)-epóxido

(R,R)-, (R,S)-epóxido

en forma de mezclas de diastereoisómeros.

19. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en el cual la resolución por hidrólisis o aminólisis se lleva a cabo sobre compuestos parcialmente resueltos de fórmula



(S,R)-, (R,S)-epóxido A

(S,S)-, (R,R)-epóxido B

en forma de mezclas racémicas.

20. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 19 que comprende adicionalmente la resolución parcial de los cuatro estereoisómeros de fórmula I en mezcla A y mezcla B.

21. Un proceso para preparación de Nebivolol que comprende la separación de un epóxido racémico terminal de acuerdo con la reivindicación 1.

22. Un compuesto de fórmula:

- éster bencílico del ácido [(R)-2-((R)-6-fluoro-croman-2-il)-2-hidroxi-etil]-carbámico;
- éster bencílico del ácido [(S)-2-((S)-6-fluoro-croman-2-il)-2-hidroxi-etil]-carbámico;
- éster bencílico del ácido [(R)-2-((S)-6-fluoro-croman-2-il)-2-hidroxi-etil]-carbámico;
- éster bencílico del ácido [(S)-2-((R)-6-fluoro-croman-2-il)-2-hidroxi-etil]-carbámico;

23. Uso de un complejo catalítico (S,S)-Co (saleno) o (R,R)-Co (saleno) en la separación de un epóxido racémico terminal de acuerdo con la reivindicación 1.

24. Uso de un complejo catalítico (S,S)-Co (saleno) o (R,R)-Co (saleno) en la separación de Nebivolol de acuerdo con la reivindicación 21.