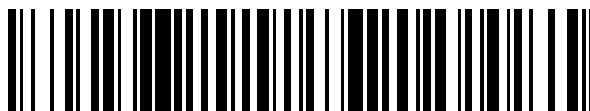


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 362**

51 Int. Cl.:

**C07D 311/20** (2006.01)

**C07D 407/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2007** **E 07818629 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2013** **EP 2078005**

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

30 Prioridad:

**03.10.2006 IT MI20061889**

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

**01.10.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**VOLPICELLI, RAFFAELLA;  
MARAGNI, PAOLO;  
COTARCA, LIVIUS y  
FOLETTI, JOHNNY**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

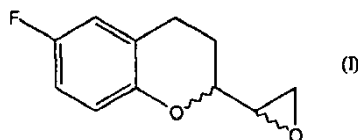
**ES 2 424 362 T3**

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

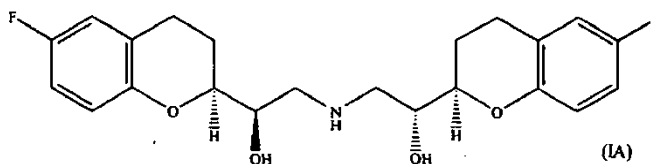
Proceso para preparación de neбиволол

- 5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de Nebivolol y, más particularmente, a un método mejorado de síntesis de epóxidos de 6-fluoro-cromano de fórmula



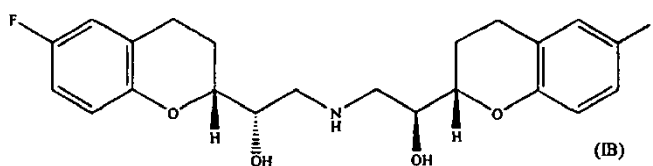
- 10 que son compuestos intermedios fundamentales en la preparación de neбиволол.

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



15

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



20

El neбиволол se caracteriza por sus propiedades bloqueadoras β-adrenérgicas y es útil en el tratamiento de la hipertensión esencial. El mismo tiene propiedades básicas y puede convertirse en sus sales de adición por tratamiento con ácidos adecuados. La sal de adición de ácido clorhídrico es el producto comercializado.

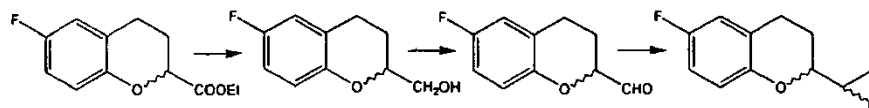
- 25 Se conoce en la técnica que la síntesis de estructuras moleculares de α,α'-[imino-bis(metileno)]-bis[cromano-2-metanol] es retardadora para una persona experta debido a los cuatro átomos de carbono asimétricos que producen una mezcla de 16 estereoisómeros (en el caso de sustituciones asimétricas) o una mezcla de 10 estereoisómeros (en el caso de sustituciones simétricas). Como es evidente por la presencia de la simetría en la estructura del neбиволол, puede generarse un total de 10 estereoisómeros.

30

La literatura informa de varios procesos para la preparación de neбиволол.

La Patente EP 145067 describe un método de preparación de NBV que comprende sintetizar mezclas de diastereoisómeros de derivados epoxídicos de cromano de acuerdo con el esquema de síntesis siguiente:

35



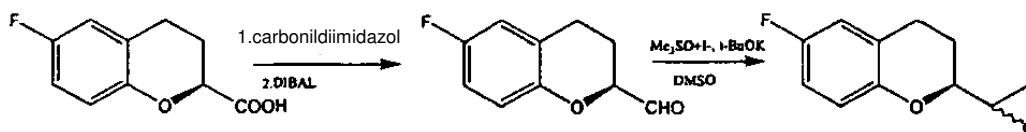
- 40 El éster etílico del ácido 6-fluoro-cromano-carboxílico, derivado de la esterificación del ácido correspondiente, se reduce con dihidro-bis-(2-metoxietoxi)-aluminato de sodio a alcohol primario; el producto se hace reaccionar con cloruro de oxalilo y luego con trietilamina a -60°C para dar el aldehído racémico correspondiente, que se convierte luego en epóxido como una mezcla de estereoisómeros (R,S), (S,R), (R,R) y (S,S).

Dichos derivados epoxídicos representan los compuestos intermedios fundamentales del proceso.

- 45 La Patente EP 334429 describe principalmente el mismo proceso de síntesis consignado en la patente anterior y está dirigida, particularmente, a la preparación de isómeros ópticos simples (R,S,S,S) y (S,R,R,R,R) de NBV.

En este caso, el ácido 6-fluoro-cromano-carboxílico se resuelve en enantiómeros simples por tratamiento con (+)-deshidroabietilamina. Dichos enantiómeros simples se convierten por separado en sus epóxidos correspondientes

dando como resultado una mezcla de dos diastereoisómeros. El esquema de síntesis siguiente describe, por ejemplo, la conversión del derivado S-ácido:



5 Sin embargo, los dos métodos de síntesis arriba mencionados adolecen de varios inconvenientes con relación a la aplicación industrial del proceso.

10 En particular, la conversión del ácido cromanoico o su derivado éster con núcleo epóxido implica la formación del 6-aldehído fluorocromanoico correspondiente. El aldehído se prepara usualmente a temperaturas muy bajas ( $-60^{\circ}\text{C}$ ), en condiciones que requieren equipos especiales en las plantas de producción.

15 Se sabe en la técnica que este compuesto intermedio presenta problemas notables en términos de inestabilidad química y, además, se ha demostrado que puede conducir a subproductos de degradación indeseables al nivel de síntesis.

20 De acuerdo con la solicitud de patente internacional WO 2004/041805, el producto aldehídico obtenido por medio de destilación no puede utilizarse en el proceso de síntesis después de permanecer una noche a la temperatura ambiente debido a problemas de desintegración. Adicionalmente, el aldehído racémico se encuentra en la forma de un aceite que es difícil de manipular y que tiene una tendencia acusada hacia la polimerización.

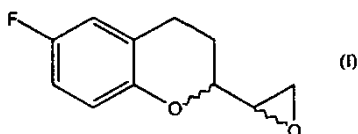
Además, los rendimientos de epóxido de cromano obtenidos por utilización de los procesos anteriores, basados en el sustrato ácido 6-fluoro-cromano-carboxílico, son muy bajos.

25 La literatura describe métodos estereoselectivos para la preparación de *l*-NBV y *d*-NBV y algunas síntesis alternativas totales; véanse, por ejemplo, las solicitudes de patente internacional WO 2004/041805, WO 2006/016376 y WO 2006/025070.

30 Por consiguiente, el papel esencial del compuesto epóxido de 6-fluoro-cromano en la preparación de NBV es conocido y sería deseable estudiar métodos alternativos para preparación del compuesto intermedio de fórmula I en forma racémica o en sus estereoisómeros simples, que permiten la preparación de dicho compuesto intermedio con rendimientos satisfactorios y en condiciones más favorables desde el punto de vista de la aplicación industrial del proceso.

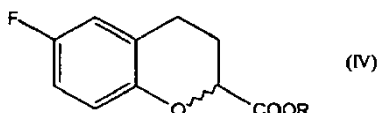
35 Sorprendentemente, se ha encontrado ahora un proceso mejorado para la síntesis de epóxidos de 6-fluoro-cromano, productos intermedios fundamentales en la preparación de nebevólol, que permiten resolver los inconvenientes de los procesos descritos en la técnica anterior.

40 Por consiguiente, un primer objeto de la presente invención es un proceso para preparar un compuesto de fórmula

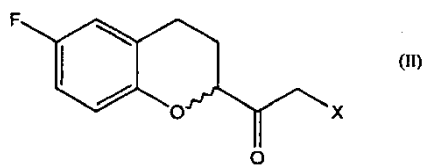


que comprende

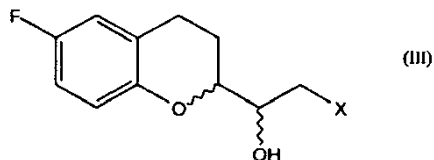
45 a. la conversión de un compuesto de fórmula



50 en donde R es un grupo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-alquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; en un compuesto de fórmula en la que X es halógeno;



b. la reducción de un compuesto de fórmula II para dar un compuesto de fórmula



5

c. la reacción de dicho compuesto de fórmula III con una base para dar el compuesto epóxido de fórmula I.

10 La reducción de un compuesto de fórmula II para dar un compuesto de fórmula III (paso b) se lleva a cabo de acuerdo con técnicas conocidas.

15 Generalmente, la reducción del grupo cetona se lleva a cabo con agentes reductores tales como, por ejemplo, borohidruro de sodio o hidruro de litio y aluminio y derivados de los mismos tales como, por ejemplo, litio-dimesitilborohidruro-bis-dimetoximetano, en disolventes alcohólicos y etéreos. Los agentes reductores, tales como boranos y boratos son útiles en la reducción de clorocetonas.

20 La reducción del grupo cetona puede llevarse a cabo también por hidrogenación catalítica en disolventes tales como alcoholes, y sus mezclas acuosas opcionalmente en condiciones CTH (hidrogenaciones por transferencia catalítica) es decir por generación de hidrógeno in situ a partir de sustratos adecuados tales como formiato de amonio, ácido fórmico y ciclohexadieno. Catalizadores homogéneos preferidos para la transformación son complejos de rodio, rutenio, iridio y paladio.

25 Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo por reacción de un compuesto de fórmula II con borohidruro de sodio en presencia de un disolvente alcohólico, opcionalmente mezclado con agua. El disolvente preferido es etanol.

30 La reacción de un compuesto de fórmula III para dar un compuesto de fórmula I (paso c) se lleva a cabo en presencia de una base de acuerdo con técnicas conocidas. Bases adecuadas en la formación del núcleo del epóxido son, por ejemplo, hidróxidos o alcóxidos alcalinos y aminas, preferiblemente hidróxidos o alcóxidos alcalinos. Disolventes adecuados en la formación del núcleo del epóxido son, por ejemplo, alcoholes o éteres o sus mezclas acuosas.

La epoxidación se lleva a cabo preferiblemente por reacción de un compuesto de fórmula III con alcóxidos o hidróxidos alcalinos en presencia de disolventes alcohólicos o éteres, opcionalmente en mezcla.

35 Una realización preferida de la invención es que la reacción se lleva a cabo con una base tal como t-butóxido de potasio en presencia de una mezcla isopropanol/THF. Alternativamente, la reacción se lleva a cabo con una base tal como hidróxido de sodio en presencia de isopropanol.

40 Una realización preferida adicional de la invención prevé la reducción de clorocetona a clorhidrina de acuerdo con uno de los métodos arriba mencionados y una epoxidación en una sola vasija por adición de bases adecuadas a la mezcla de reducción.

En la presente invención, bajo el término halógeno se entienden un átomo de flúor, cloro, bromo y yodo.

45 X es preferiblemente un átomo de cloro.

En la presente invención, R es preferiblemente un grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo o fenilo opcionalmente sustituido.

50 El compuesto 2-halo-cromano-3-ol de fórmula III se prepara sometiendo el núcleo de cromano a alguno de los procedimientos conocidos en la técnica para la conversión de ácidos carboxílicos o sus derivados, particularmente ésteres, en las alfa-halocetonas correspondientes.

Los compuestos de fórmula IV son compuestos intermedios conocidos en la preparación de NBV, cuya preparación ha sido descrita extensamente en la técnica, véase, por ejemplo, la Patente EP 145067 citada anteriormente.

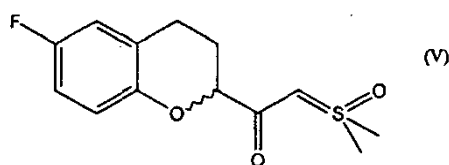
55

La conversión de un compuesto de fórmula IV en un compuesto de fórmula II (paso a) es posible, por ejemplo, por vía de compuestos diazoicos, por vía de compuestos intermedios carbenoides, por vía de la condensación de Claisen o por vía del iluro de sulfoxonio, de acuerdo con procedimientos conocidos por las personas expertas.

5 Generalmente, dicha conversión se lleva a cabo por reacción de un compuesto de fórmula IV con un iluro de sulfoxonio, por ejemplo, metiluro de dimetilsulfoxonio, para dar el iluro de ceto-sulfoxonio correspondiente, que se transforma en una alfa-halocetona de fórmula II por reacción con hidrácidos halogenados anhidros, generados opcionalmente in situ.

10 Dicho iluro de sulfoxonio se prepara preferiblemente a partir de la sal de sulfoxonio correspondiente por reacción con una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, t-butóxido de potasio y t-amilato de potasio en presencia de un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, tolueno y DMF.

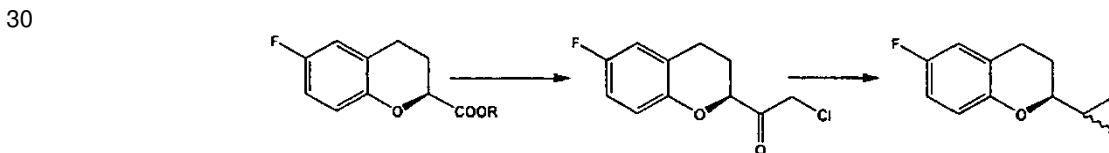
15 Preferiblemente, un compuesto de fórmula IV se hace reaccionar con metiluro de dimetilsulfoxonio, preparado in situ a partir de yoduro de trimetilsulfoxonio y t-butóxido de potasio en presencia de THF, para dar el iluro de ceto-sulfoxonio correspondiente de fórmula



20 que se transforma en un compuesto de fórmula II, en donde X es un átomo de cloro por reacción con ácido clorhídrico anhidro generado in situ por reacción de cloruro de litio con ácido metanosulfónico en presencia de THF.

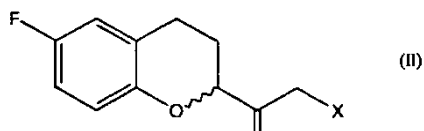
Por regla general, los métodos de conversión de ésteres en alfa-halocetonas deberían ser estereoconservadores para sustratos con centros quirales en alfa con relación a la función éster.

25 Por consiguiente, parece evidente para la persona experta de qué modo la aplicación del proceso objeto de la invención a sustratos enantioméricamente puros, tales como núcleos de ácido cromanoico o ésteres resueltos, conduce a la formación de derivados epoxídicos en forma racémica que comprende una mezcla de dos diastereoisómeros.



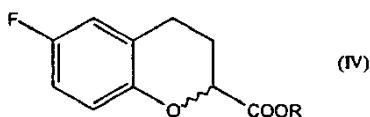
30 Como es sabido, dichos derivados epoxídicos parcialmente resueltos representan compuestos intermedios fundamentales en la preparación de NBV.

35 Un objeto adicional de la presente invención es un proceso para preparación de un compuesto de fórmula

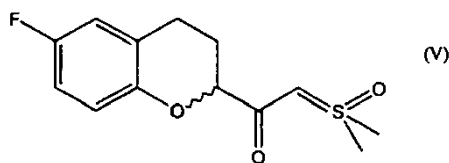


40 donde X es halógeno;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula

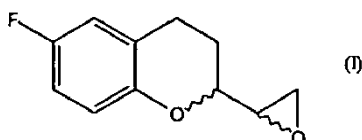


45 en donde R es un grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; con metiluro de dimetilsulfoxonio para dar el iluro de ceto-sulfoxonio correspondiente de fórmula

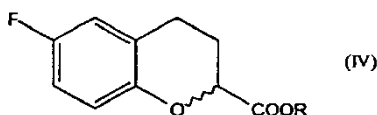


que se convierte en un compuesto de fórmula II por reacción con un hidrácido halogenado anhidro generado opcionalmente in situ.

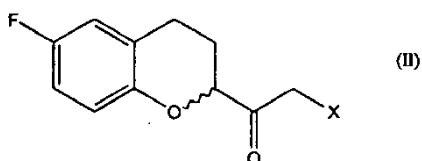
5 Un objeto adicional de la presente invención es un proceso para la síntesis de neбиволол, caracterizado por el hecho de que la preparación de un compuesto de fórmula comprende



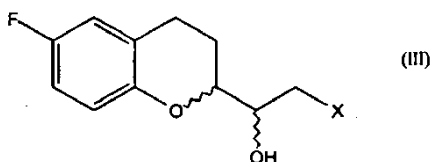
10 a. la conversión de un compuesto de fórmula



15 en donde R es un grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; en un compuesto de fórmula donde X es halógeno:



20 b. la reducción de un compuesto de fórmula II para dar un compuesto de fórmula



25 c. la reacción de dicho compuesto de fórmula III con una base para dar el compuesto epóxido de fórmula I.

El proceso objeto de la presente invención utiliza sustratos que se encuentran fácilmente en el mercado, evitando así el uso de carbonildiimidazol y agentes reductores caros tales como hidruro de diisobutil-aluminio (DIBAL). Sin embargo, el aspecto de inventiva más relevante que puede ligarse al proceso de la invención es, indudablemente, la oportunidad de baipasear la ruta que conduce al aldehído cromanoico; de hecho, se sabe que uno de los inconvenientes principales de los procesos descritos en la técnica reside en la preparación y manipulación complejas de dicho compuesto aldehídico intermedio.

Por lo tanto, es evidente el modo en que el método objeto de la invención constituye una alternativa de síntesis eficiente y económica en la preparación de epóxidos de cromano; adicionalmente, la disponibilidad de las materias primas utilizadas, junto con el número reducido de pasos de síntesis y los rendimientos satisfactorios obtenidos, aportan beneficios notables en términos de costes de proceso y eficiencia.

Un objeto adicional de la presente invención es el compuesto de fórmula V: dimetilsulfonio-2-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-2-oxoetiluro; como compuesto intermedio útil en la preparación de neбиволол.

40 Una realización práctica del proceso objeto de la presente invención comprende la conversión de un carboxilato de 6-fluoro-cromano de fórmula IV en una alfa-halocetona de fórmula II por la vía del iluro de sulfoxonio; dicha alfa-halocetona de fórmula II se reduce a una halohidrina de fórmula III y se cicla para dar un derivado epoxídico de fórmula I en presencia de una base.

Una realización práctica preferida del proceso objeto de la presente invención comprende la conversión de un carboxilato de 6-fluoro-cromano de fórmula IV en la alfa-halocetona correspondiente de fórmula II por reacción de dicho carboxilato con metiluro de dimetilsulfoxonio, preparado opcionalmente in situ, para dar el iluro de ceto-sulfoxonio correspondiente de fórmula V que, a su vez, se hace reaccionar con ácido clorhídrico anhidro generado también opcionalmente in situ; dicha alfa-clorocetona de fórmula II se reduce a una clorhidrina de fórmula III por medio de una reacción con borohidruro de sodio en presencia de un disolvente alcohólico y se cicla para dar un derivado epoxídico de fórmula I por reacción con alcóxidos o hidróxidos alcalinos en presencia de disolventes alcohólicos o éteres, opcionalmente en mezcla.

Para mejor ilustración de la invención, se proporcionan a continuación los ejemplos que siguen.

### Ejemplo 1

#### Síntesis de 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxilato de metilo.

Se disolvió ácido 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxílico (10,0 g, 51,0 milimoles, 96,8 A%) en MeOH (50 ml) bajo nitrógeno a 20°C. Se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a la solución agitada (0,51 g, 5,0 milimoles, 96,0%) y la mixtura se calentó a 60°C en 15 min. Después de 3 horas en agitación a 60°C, la reacción se enfrió a 25°C en 15 min y se concentró a vacío hasta la mitad del volumen (25 ml). Se añadió al residuo una solución acuosa al 5% de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml), seguido por acetato de etilo (100 ml). Los extractos se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxilato de metilo como un aceite amarillo pálido (9,41 g, rendimiento 87,9%, 96,8 A%).

$\delta_{\text{H}}$ (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 6,89-6,79 (2H, m, Ar), 6,77-6,76-6,72 (1H, m, Ar), 4,73-4,69 (1H, m), 3,79 (3H, s), 2,87-2,69 (2H, m), 2,31-2,12 (2H, m).

### Ejemplo 2

#### Síntesis de 2-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-2-oxoetiluro de dimetilsulfoxonio.

Se añadió una solución de *terc*-butóxido de potasio 1,0 M en THF (15 ml, 15,0 milimoles) bajo nitrógeno a 25°C a una suspensión de yoduro de trimetilsulfoxonio (3,30 g, 15,0 milimoles) y THF (10 ml) en un intervalo de 10 minutos, en ausencia de luz visible. La suspensión se calentó luego a 70°C durante 2 horas y la mixtura de reacción se enfrió a 20°C. El reactor se cargó con una solución de 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxilato de metilo (1,05 g, 4,14 milimoles, 82,9 A%) en THF (2 ml) en 30 min utilizando una bomba de inyección. Una vez completada la adición, la jeringuilla se lavó luego con THF adicional (1 ml). Después de 3 horas en agitación a 20°C, se añadió agua desmineralizada (10 ml) a la mixtura de reacción, que se mantuvo bajo agitación durante 16 horas más. La mixtura de reacción se diluyó luego con agua desmineralizada (10 ml) y las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida a 25-30°C. Se añadieron agua desmineralizada (10 ml) y acetato de etilo (20 ml) al residuo y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo luego con acetato de etilo (2 x 20 ml) y las capas orgánicas recogidas se secaron luego con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar iluro de azufre bruto como un sólido amarillo pálido (1,10 g, 96% de rendimiento, 97,9 A%).

$\delta_{\text{H}}$ (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 6,83-6,79 (2H, m, Ar), 6,77-6,72 (1H, m, Ar), 4,92 (1H, bs), 4,45-4,39 (1H, m), 3,48 (6H, bs), 2,85-2,68 (2H, m), 2,29-2,21 (1H, m), 2,10-1,99 (1H, m); *m/z* (EI) 270,072598 (M<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>FO<sub>3</sub>S requiere 270,07252). bs = singulete ancho.

### Ejemplo 3

#### Síntesis de 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxilato de 4-nitrofenilo.

Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con ácido 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxílico (10,0 g, 51,0 milimoles), cloruro de oxalilo (9,71 g, 76,5 milimoles) y diclorometano (24,9 g) en atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente. La mixtura se agitó durante 17 h a la temperatura ambiente y se concentró luego a vacío a 30°C. El residuo se disolvió en tolueno (75 ml) y se agitó a la temperatura ambiente. Se añadió a la mixtura de reacción 4-nitrofenol (7,05 g, 51,02 milimoles), seguido por piridina (5 ml) durante un periodo de 5 minutos. La suspensión espesa se calentó a 80°C, se agitó durante 3 horas a esta temperatura y se enfrió luego a 25°C. El sólido se separó por filtración y la solución filtrada se lavó con hidróxido de sodio acuoso 2 M (65 g), con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 51 g), y con agua desmineralizada (53 g). La fase orgánica separada se concentró a vacío y se secó por destilación azeotrópica para proporcionar 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxilato de 4-nitrofenilo como un aceite vítreo (7,71 g, rendimiento 40,5%, 85,0 A%).

$\delta_{\text{H}}$ (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 8,31-8,26 (2H, m, Ar), 7,33-7,28 (2H, m, Ar), 6,94-6,76 (3H, m, Ar), 5,02-4,98 (1H, m), 2,98-2,81 (2H, m), 2,49-2,31 (2H, m); *m/z* (EI) 317,0698 (M<sup>+</sup>, C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>5</sub>F requiere 317,069954).

**Ejemplo 4**Síntesis de 2-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-2-oxoetiluro de dimetilsulfoxonio.

5 Una vasija de reacción de 100 ml se cargó con t-butoxido de potasio (2,11 g, 18,91 milimoles), yoduro de trimetilsulfoxonio (4,16 g, 18,91 milimoles) y THF (30 ml) a 25°C en atmósfera de nitrógeno. La suspensión espesa se protegió de la luz con pape metalizado de aluminio, se calentó a 70°C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La mixtura se enfrió a 20°C. Se preparó por separado una solución de 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxilato de 4-nitrofenilo (2,0 g, 6,03 milimoles) en THF (3 ml) y se añadió luego a la mixtura de reacción durante un periodo de 1 hora mediante una bomba de jeringuilla. La suspensión espesa se agitó durante 18 horas más y se extinguió luego con agua desmineralizada (14 ml). Se añadió acetato de etilo (40 ml) y la mixtura se diluyó con más agua desmineralizada (15 ml). La suspensión espesa se filtró para separar el sólido suspendido y se separaron las capas líquidas filtradas. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (51 g), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 2-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-2-oxoetiluro de dimetilsulfoxonio-bruto, como un aceite vítreo (0,81 g, rendimiento 48%).

10  $\delta_{\text{H}}$ (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 6,83-6,79 (2H, m, Ar), 6,77-6,72 (1H, m, Ar), 4,92 (1H, bs), 4,45-4,39 (1H, m), 3,48 (6H, bs), 2,85-2,68 (2H, m), 2,29-2,21 (1H, m), 2,10-1,99 (1H, m);  $m/z$  (EI) 270,072598 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FO}_3\text{S}$  requiere 270,07252).

**Ejemplo 5**Síntesis de 2-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-2-oxoetiluro de dimetilsulfoxonio.

20 Se cargó una vasija de reacción de 100 ml con t-butoxido de potasio (2,12 g, 18,91 milimoles), cloruro de trimetilsulfoxonio (2,43 g, 18,91 milimoles) y THF (30 ml) a 25°C en atmósfera de nitrógeno. La suspensión espesa se protegió de la luz con papel metalizado de aluminio, se calentó a 760°C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La mixtura se enfrió a 20°C. Se preparó por separado una solución de 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxilato de 4-nitrofenilo (2,0 g, 6,03 milimoles) en THF (3 ml) y se añadió luego a la mixtura de reacción durante un periodo de 1 hora. La suspensión espesa se agitó durante 18 horas más y se extinguió luego con agua desmineralizada (14 ml). Se añadió acetato de etilo (25 ml) y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó 3 veces con una solución saturada de cloruro de sodio (29 g, 30 g, 7 g respectivamente), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-1-oxoetiluro de dimetilsulfoxonio bruto (como un aceite vítreo (0,89 g, rendimiento 52%).

25  $\delta_{\text{H}}$ (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 6,83-6,79 (2H, m, Ar), 6,77-6,72 (1H, m, Ar), 4,92 (1H, bs), 4,45-4,39 (1H, m), 3,48 (6H, bs), 2,85-2,68 (2H, m), 2,29-2,21 (1H, m), 2,10-1,99 (1H, m);  $m/z$  (EI) 270,072598 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FO}_3\text{S}$  requiere 270,07252).

**Ejemplo 6**Síntesis de 2-cloro-1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)-etanona

40 Una solución de 2-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-2-oxoetiluro de dimetilsulfoxonio (0,90 g, 3,26 milimoles, 97,9 A%) en THF (12 ml) bajo agitación mecánica y en atmósfera de nitrógeno se enfrió a 0°C y se añadió a esto cloruro de litio (0,179 g, 4,22 milimoles). Se cargó gota a gota ácido metanosulfónico (0,267 ml, 4,03 milimoles) a 0°C en un intervalo de 10 minutos. La mixtura de reacción se calentó a 20°C en 10 min y luego a 70°C en un intervalo de 30 min. La reacción se mantuvo en agitación durante 2 horas a 70°C y se enfrió luego a 20°C. Después de 16 horas, se añadió una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) y se separaron luego las capas. La fase orgánica se diluyó con tolueno (20 ml) y se concentró a presión reducida para obtener un residuo seco (0,78 g). Este residuo se disolvió de nuevo en tolueno y se lavó con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (20 ml). La fase orgánica se lavó ulteriormente con agua desmineralizada (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó finalmente a vacío para dar 2-cloro-1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)etanona como un aceite pardo (0,66 g, rendimiento 78%, 88,4 A%).

45  $\delta_{\text{H}}$ (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 6,86-6,83 (2H, m, Ar), 6,80-6,75 (1H, m, Ar), 4,69-4,65 (1H, m), 4,63 (1H, d, J 16,8), 4,47 (1H, d, J 16,8), 2,91-2,72 (2H, m), 2,34-2,26 (1H, m), 2,13-2,03 (1H, m);  $m/z$  (EI) 228,035339 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClFO}_2$  requiere 228,03551).

**Ejemplo 7**Síntesis de 2-cloro-1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-etanol

55 Una solución agitada de 2-cloro-1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-etanona (0,33 g, 1,28 milimoles, 88,4 A%) en etanol (2,5 ml) se enfrió a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió  $\text{NaBH}_4$  (60,1 mg, 1,59 milimoles) a la solución y la mixtura de reacción se agitó durante 2 horas. Después de comprobar por GC que el producto de partida había desaparecido, la mixtura se diluyó con agua desmineralizada (7 ml) y diclorometano (7 ml) y se separaron las fases. La capa orgánica se secó bajo sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar 2-cloro-1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-etanol bruto como una mixtura de diastereoisómeros 54:46 (0,30 g, rendimiento 70%, 67,9 A%).

60



$\delta_{\text{H}}$ (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 6,83-6,70 (6H, m, Ar), 4,21-4,16 (1H, m), 4,02-3,96 (1H, m), 3,94-3,88 (3H, m), 3,86-3,77 (2H, m), 3,74-3,68 (1H, m), 2,97-2,74 (4H, m), 2,30-2,21 (2H, b, -OH), 2,29-2,22 (1H, m), 2,02-1,96 (2H, m), 1,89-1,78 (1H, m); m/z (EI) 230,050989 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClFO}_2$  requiere 230,05067).

## 5 Ejemplo 8

### Síntesis de 6-fluoro-3,4-dihidro-2-(oxiran-2-il)-2H-cromeno

Se disolvió 2-cloro-1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-etanol (200 mg, 0,59 milimoles, 67,9 A%) en i-PrOH (5 ml) y THF (1 ml) bajo nitrógeno y la mezcla de reacción se enfrió a 16°C. Se añadió t-BuOK (102 mg, 0,87 milimoles) y la reacción se agitó durante 3 horas. Se corrigió luego el pH a 7 con ácido acético y la mezcla se secó a presión reducida. El residuo se diluyó con MTBE (12 ml) y se lavó con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 1,5 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar 6-fluoro-3,4-dihidro-2-(oxiran-2-il)-2H-cromeno como una mezcla de diastereoisómeros 54:46 (148 mg, rendimiento 100%, 77,3 A%).

Diast. RR,SS:  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 6,81-6,72 (3H, m), 3,88-3,82 (1H, m), 3,21-3,17 (1H, m), 2,89-2,76 (4H, m), 2,1-2,00 (1H, m), 1,97-1,87 (1H, m); Diast. SR,SR:  $\delta_{\text{H}}$ (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 6,84-6,73 (3H, m), 3,87-3,81 (1H, m), 3,15-3,10 (1H, m), 2,91-2,78 (4H, m), 2,18-2,10 (1H, m), 1,96-1,84 (1H, m).

## Ejemplo 9

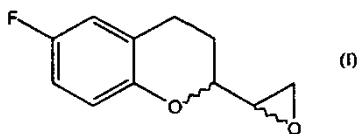
### Síntesis de 6-fluoro-3,4-dihidro-2-(oxiran-2-il)-2H-cromeno

Se disolvió 2-cloro-1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-etanol (2,5 g, 9,20 milimoles, 84,9 A%) en i-PrOH (25 ml) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió a la solución una solución acuosa 2 M de NaOH (12,5 ml) en 5 minutos y la reacción se agitó durante 1 hora y 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó luego con tolueno (50 ml) y se corrigió el pH con ácido acético (0,92 g). Se añadieron luego adicionalmente a la mezcla tolueno (50 ml) y agua desmineralizada (10 ml) y se separaron las fases después de extracción. Las fases orgánicas recogidas se lavaron luego con agua desmineralizada (50 ml). Se eliminó luego el agua de la fase toluénica por destilación azeotrópica y se concentró a sequedad en el evaporador rotativo para dar 6-fluoro-3,4-dihidro-2-(oxiran-2-il)-2H-cromeno como una mezcla de diastereoisómeros 52:48 (2,0 g, rendimiento 96%, 86,1 A%).

Diast. RR,SS:  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 6,81-6,72 (3H, m), 3,88-3,82 (1H, m), 3,21-3,17 (1H, m), 2,89-2,76 (4H, m), 2,1-2,00 (1H, m), 1,97-1,87 (1H, m); Diast. SR,SR:  $\delta_{\text{H}}$ (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 6,84-6,73 (3H, m), 3,87-3,81 (1H, m), 3,15-3,10 (1H, m), 2,91-2,78 (4H, m), 2,18-2,10 (1H, m), 1,96-1,84 (1H, m).

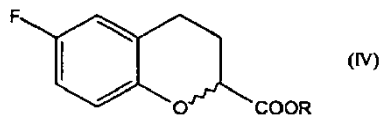
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula

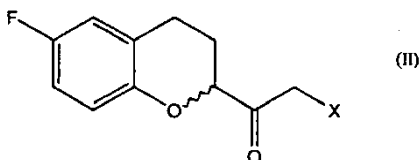


que comprende

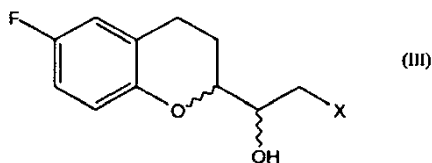
a. la conversión de un compuesto de fórmula



en donde R es un grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; en un compuesto de fórmula en la que X es halógeno;



b. la reducción de un compuesto de fórmula II para dar un compuesto de fórmula

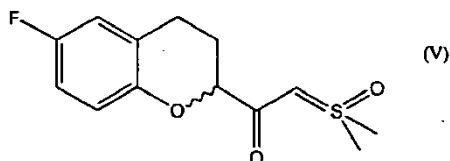


c. la reacción de dicho compuesto de fórmula III con una base para dar el compuesto epóxido de fórmula I.

25 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la reducción se lleva a cabo por reacción de un compuesto de fórmula II con borohidruro de sodio en presencia de un disolvente alcohólico mezclado opcionalmente con agua.

30 3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la epoxidación se lleva a cabo por reacción de un compuesto de fórmula III con alcóxidos o hidróxidos alcalinos en presencia de disolventes alcohólicos o éteres opcionalmente en mezcla.

35 4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha conversión se lleva a cabo por reacción de un compuesto de fórmula IV con metiluro de dimetilsulfoxonio para dar el iluro de ceto-sulfoxonio correspondiente de fórmula

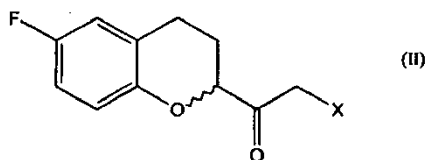


que se transforma en un compuesto de fórmula II por reacción con un hidrácido halogenado anhidro generado opcionalmente in situ.

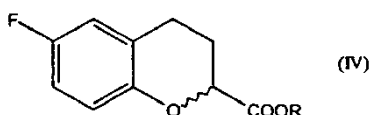
40 5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho metiluro de dimetilsulfoxonio se prepara in situ a partir del haluro de sulfoxonio correspondiente por reacción con una base en presencia de un disolvente orgánico.

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho hidrácido halogenado anhidro es ácido clorhídrico anhidro generado in situ por reacción de cloruro de litio con ácido metanosulfónico en presencia de THF.

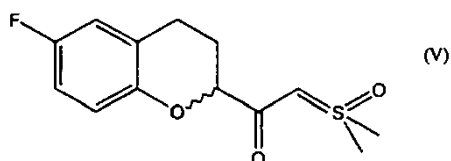
7. Un proceso para preparación de un compuesto de fórmula



5 en donde X es halógeno:  
que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula

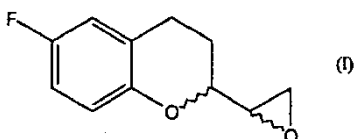


10 en donde R es un grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; con metiluro de dimetilsulfoxonio para dar el iluro de ceto-sulfoxonio correspondiente de fórmula

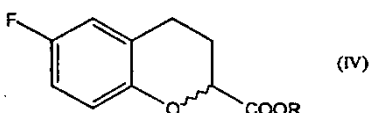


15 que se convierte en un compuesto de fórmula II por reacción con un hidrácido halogenado anhidro generado opcionalmente in situ.

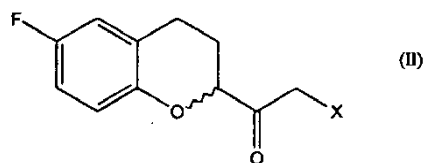
8. Un proceso para síntesis de nebigolol **caracterizado por** el hecho de que la preparación de un compuesto de fórmula



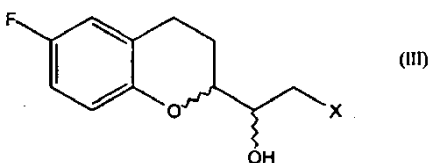
a. la conversión de un compuesto de fórmula



25 en donde R es un grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; en un compuesto de fórmula donde X es halógeno:



30 b. la reducción de un compuesto de fórmula II para dar un compuesto de fórmula



c. la reacción de dicho compuesto de fórmula III con una base para dar el compuesto epóxido de fórmula I.

9. Un proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores en donde X es un átomo de cloro.
10. Un proceso de fórmula 2-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-2-oxoetiluro de dimetilsulfoxonio.