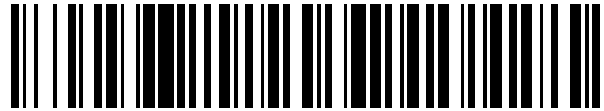


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 543**

51 Int. Cl.:

C07D 311/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2011 E 11702263 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2013 EP 2534142**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de nebevoloI**

30 Prioridad:

11.02.2010 IT RM20100053

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

03.03.2014

73 Titular/es:

**MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS
LUXEMBOURG S.A. (100.0%)
1, Avenue de la Gare
1611 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:

**BARTOLI, SANDRA;
CIPOLLONE, AMALIA y
FATTORI, DANIELA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 445 543 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).

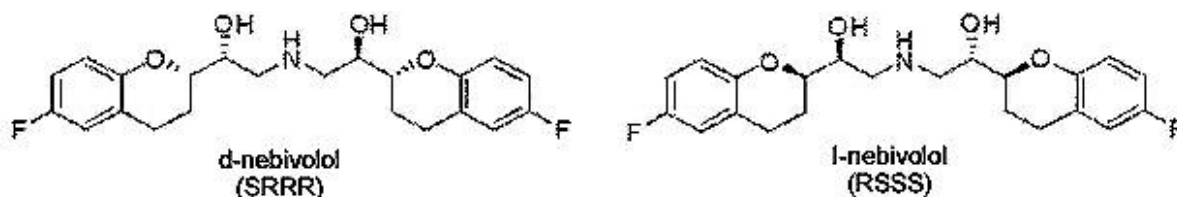
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de nebivolol

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la síntesis de nebivolol. El nebivolol es una mezcla racémica de los dos enantiómeros [2S[2R[R[R]]]] α,α'-[imino-bis(metilén)]bis[6-fluoro-cromán-2-metanol] y [2R[2S[S[S]]]]-α,α'-[imino-bis(metilén)]bis[6-fluoro-cromán-2-metanol] (Esquema 2)

10 En particular, se informa que la resolución cinética de las dos parejas diastereoisoméricas de los epóxidos RS/SR y SS/RR (Esquema 1, mezcla 1) mediante el tratamiento con una amina en un solvente adecuado.



Nebivolol

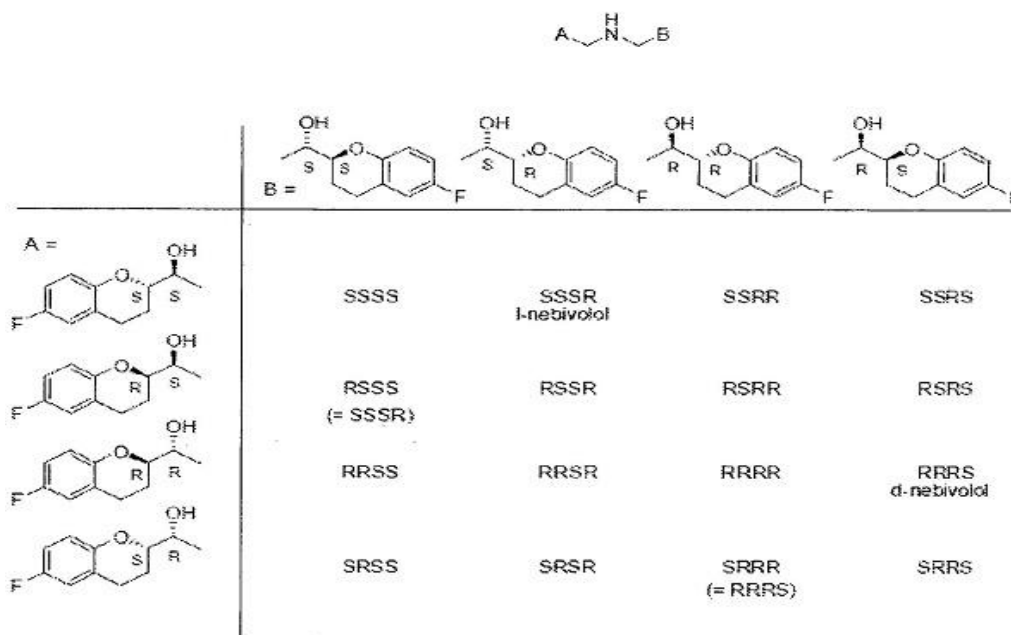
Esquema 2

15 ESTADO DE LA TÉCNICA

El nebivolol es conocido como un antagonista adrenérgico de receptores beta, un agente antihipertensivo, un inhibidor de la agregación plaquetaria y un agente vasodilatador.

20 El nebivolol presenta propiedades básicas y puede convertirse en una forma de sal farmacéutica aceptable mediante el tratamiento con un ácido. La sal hidroc্লoruro es la forma comercializada.

25 El nebivolol contiene cuatro centros asimétricos y por lo tanto son teóricamente posibles 16 estereoisómeros. Sin embargo, debido a la particular estructura de la molécula (la presencia de un eje de simetría), en la práctica sólo pueden formarse 10 estereoisómeros (Esquema 3).



Esquema 3. Posibles estereoisómeros del nebivolol

De hecho, debido a la simetría de la molécula, RSSS = SSSR, RRSS = SSRR, SRSS = SSRS, RRSR = RSRR, SRSR = RSRS y RRRS = SRRR.

5 La patente US nº 4.654.362 (patente EP nº 0145067, Janssen) describe la preparación de nebivolol mediante la utilización de isómeros epóxido (Esquema 1, mezcla 1: RS, SR, RR y SS) como intermediarios clave en la síntesis. Estos se separan, con una columna cromatográfica, en los dos racematos epóxido (RS/SR) y (RR/SS).

10 La patente EP nº 334429 (Janssen) describe el mismo procedimiento informado en la patente EP nº 0145067, aunque con más datos experimentales. La patente EP nº 0334449 describe una síntesis estereoselectiva del isómero [2R,αS,2'S,α'S]-α,α'-[iminobis(metilén)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-metanol].

15 El documento WO nº 2006/016373 (Hetero Drugs Limited) describe métodos de cristalización fraccionada aplicados al nivel de la mezcla diastereoisomérica de bencil-nebivolol en forma de sal hidrocioruro, pero no contiene enseñanza alguna sobre métodos de apertura o separación de epóxidos.

20 Además, el documento WO nº 2006/025070 (Torrent Pharmaceutical) se mantiene en la síntesis clásica descrita por la patente US nº 4.654.362 y meramente introduce un método de separación de las parejas diastereoisoméricas al nivel del bencilnebivolol en la forma de sal hidrocioruro. En el documento WO nº 2007/083318 posterior se reivindica la utilización de éter diisopropílico para la cristalización del intermediario bencil-nebivolol en forma de base libre.

25 El documento WO nº 2007/041805 (Egis Gyógyszergyár) describe un procedimiento para la preparación de [2S*[R*[R*[R*]]]] y [2R*[S*[S*[S*]]]]-(6)-α,α'-[iminobis(metilén)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-metanol] y sus enantiómeros individuales puros [2S*[R*[R*[R*]]]] y [2R*[S*[S*[S*]]]].

30 En los documentos WO nº 2008/010022 (Cimex Pharma) y nº 2008/064826 (Zach System), se proporcionan otros métodos sintéticos, en los que, sin embargo, deben utilizarse procedimientos más o menos complejos de separación de isómeros.

35 El documento WO nº 2008/064827 describe la síntesis separada y enantioselectiva de d- e l-nebivolol.

Según la literatura disponible hasta la actualidad, la síntesis de nebivolol todavía entraña numerosos problemas sintéticos. La síntesis de Janssen original que pasa por epóxidos (Esquema 1, mezcla 1) seguramente es la más corta, pero requiere una separación mediante HPLC preparativa de las dos parejas diastereoisoméricas de epóxido. Los demás métodos generalmente contemplan muchas más etapas sintéticas.

40 Por lo tanto, se percibe marcadamente una necesidad de desarrollo de un nuevo procedimiento sintético adecuado para el uso industrial y que posiblemente evite la utilización de HPLC preparativa, aunque manteniendo un número limitado de etapas sintéticas.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

45 Ahora inesperadamente se ha encontrado un procedimiento más eficaz para la síntesis de nebivolol, que se resumen en el Esquema 1. Este procedimiento permite eliminar las desventajas subrayadas en la presente memoria para las vías de síntesis conocidas previamente, es decir,

- a) evita la separación mediante HPLC preparativa de las parejas (4RR/SS RS/SR) de enantiómeros epóxidos).
- b) No contempla la síntesis separada y paralela de los diversos enantiómeros. La reacción de la mezcla 1 con una amina en alcoholes primarios tales como metanol, etanol, propanol, etc. se produce rápida y limpiamente, aunque prácticamente sin ninguna diastereoselectividad, es decir, las dos parejas de epóxidos contenidas en 1, (SR + RS) y (RR + SS) muestran velocidades de reacción muy similares. Según los estudios informados en la literatura [Can. J. Chem. 45:1597-1600, 1967] aparentemente la función del alcohol en la apertura de los epóxidos por una amina no es meramente la de un solvente, sino también la de proporcionar catálisis ácida.

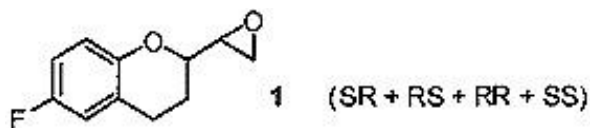
55 Mediante estudios de análisis conformacional los presentes solicitantes pudieron demostrar que los dos epóxidos presentan diferentes preferencias de conformación. En consecuencia, una interacción específica con un alcohol puede verse influida por la restricción estérica del alcohol mismo. Inesperadamente, los presentes solicitantes demostraron que mediante la utilización de alcoholes estéricamente restringidos, resulta modificada la cinética de la reacción de apertura de epóxidos 1 por aminas, de manera que la reacción es selectiva para uno de los dos epóxidos.

60 Este tipo de resolución cinética puede obtenerse también con otros nucleófilos nitrogenados, tales como amonio, el ión azida (N₃⁻) y las hidroxilaminas.

El epóxido restante y el producto de la apertura muestran características físicoquímicas muy diferentes, permitiendo una fácil separación de los mismos extractivamente, cromatográficamente o mediante cristalización.

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es un procedimiento para la preparación de nebevólol, comprendiendo el procedimiento:

- 5 a. hacer reaccionar la mezcla de epóxidos 1 (RS, SR, RR y SS) de fórmula:

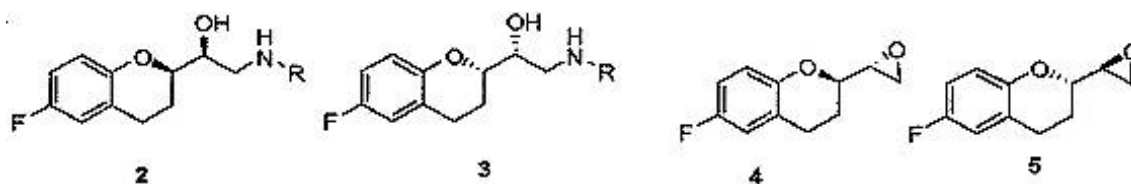


Esquema 4

10 con una amina R-NH₂, en la que:

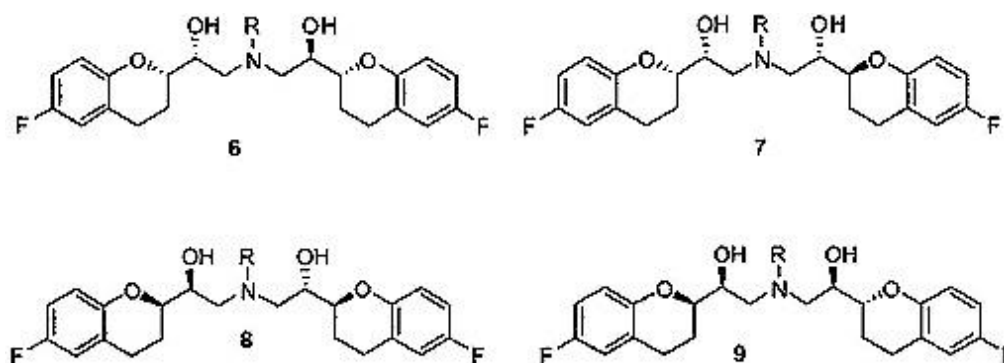
- 15 - R es un grupo protector seleccionado de entre metilo, alilo, t-butilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, fluorenilo, 9,10-dihidroantracén-9-ilo, dibencilo, en los que los anillos aromáticos presentes en los grupos posiblemente pueden mono- o di-sustituirse con un grupo seleccionado de entre: halógeno, nitro, una cadena alquilo C₁-C₄, CF₃, CHF₂, un grupo OR², en el que R² es un hidrógeno, un alquilo C₁-C₄, y preferentemente un grupo bencilo,

en un solvente adecuado representado por un alcohol estéricamente restringido, solo o en una mezcla con un solvente apolar, con el fin de obtener una mezcla de los cuatro compuestos 2, 3, 4 y 5, a partir de la cual se separa la pareja 2/3 de la pareja 4/5,



Esquema 5

- 25 b. haciendo reaccionar las aminas 2 y 3, en mezcla, con la pareja de epóxidos 4 y 5, en mezcla, con el fin de obtener una mezcla de 4 compuestos (6, 7, 8 y 9),

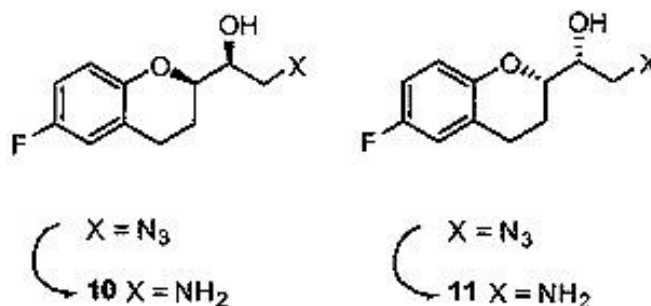


Esquema 6

- 30 c. separar 6 y 8 (RSSS + SRRR) en mezcla, de 7 y 9 mediante cristalización fraccionada, con un primer solvente seleccionado de entre etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol, 2-metil-2-butanol (preferentemente 2-metil-2-butanol) y posteriormente con una mezcla de un solvente aprótico polar seleccionado de entre acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, acetona, metil-etil-cetona y un solvente apolar seleccionado de entre pentano, hexano, ciclohexano, metilciclohexano, heptano, benceno, tolueno (preferentemente una mezcla de acetato de etilo/ciclohexano).

- 35 d. eliminar el grupo protector R, con la formación concomitante o posterior de la sal hidrocóloro.

A modo de alternativa, puede llevarse a cabo la reacción descrita en el punto a., mediante:



Esquema 7

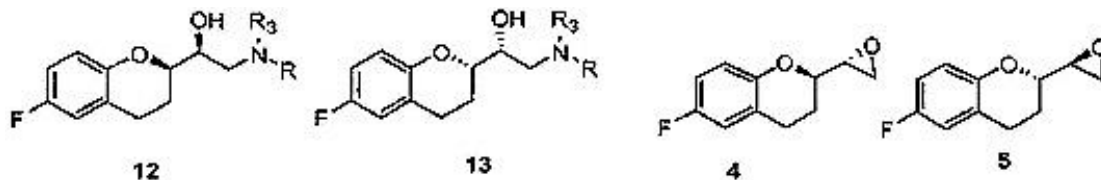
- 5 e. la reacción de la mezcla de epóxidos 1 con amonio o el ión azida, seguido, en el caso de la azida, de la reducción (Esquema 7),
 f. la separación de la amina primaria de los epóxidos 4/5 mediante extracción en un solvente adecuado o mediante cromatografía,
 10 g. la realización de una aminación reductora de las aminas 10/11 con un aldehído R^1CHO , en el que R^1 es H, vinilo, fenilo, fenilo mono- o di-sustituido con un grupo seleccionado de entre: halógeno, nitro, cadena alquilo C_1-C_4 , CF_3 , CHF_2 , OR^2 , en el que R^2 es un hidrógeno, un alquilo C_1-C_4 , preferentemente fenilo, con el fin de obtener la mezcla de aminas 2/3,
 15 O, como alternativa a la reacción indicada en el punto e.:
 h. hacer reaccionar la mezcla de epóxidos 1 con hidroxilaminas, seguido de la hidrogenación del enlace N-O con el fin de producir las aminas 10/11.

20 Una solución específica de la presente invención es un procedimiento análogo al descrito anteriormente, en el que, como alternativa parcial al punto a., tras hacer reaccionar la amina RNH_2 con la mezcla de epóxidos 1, la pareja de compuestos 2/3 no se separa de los compuestos 4/5, sino que:

- k. se elimina el exceso de amina RNH_2 no reaccionada,
 i. se añade un solvente alcohólico seleccionado de entre metanol o etanol, y se deja que los compuestos reaccionen tal como se ha contemplado en el punto b.

25 Otra solución específica de la presente invención es un procedimiento análogo al descrito anteriormente, en el que, en todo caso como alternativa al punto a.:

- m. se lleva a cabo la reacción con una amina secundaria del tipo RR^3NH , en la que R presenta el significado indicado anteriormente, y R^3 es un grupo bencilo, posiblemente mono- o di-sustituido con un grupo seleccionado de entre: halógeno, nitro, una cadena de alquilo C_1-C_4 , CF_3 , CHF_2 , un grupo OR^2 , en el que R^2 es un hidrógeno, un alquilo C_1-C_4 , y preferentemente un grupo bencilo, con el fin de obtener una mezcla de los cuatro compuestos 12, 13, 4 y 5, a partir de la que se separa la pareja 12/13 de la pareja 4/5,

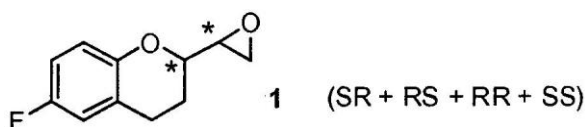


Esquema 8

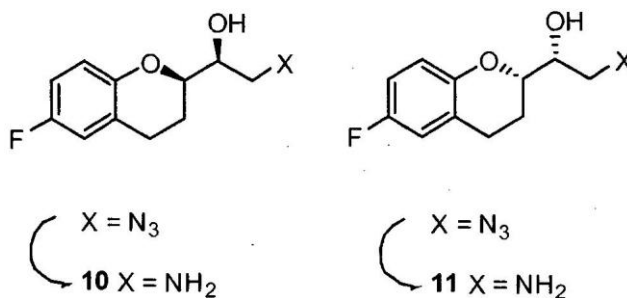
- 35 n. se desprotege del grupo R^3 , con el fin de obtener una mezcla de los compuestos 2/3.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 40 Según la presente invención, el compuesto neбиволол se obtiene mediante el método descrito en el Esquema 1, partiendo de la mezcla de los cuatro isómeros SR, RS, RR y SS del epóxido de fórmula (1):



- 5 La mezcla de epóxidos 1 se disuelve en un alcohol estéricamente restringido seleccionado de entre iPrOH (isopropanol), sec-BuOH, terc-BuOH, isoamilo, 2-metil-2-butanol, 2-metil-2-pentanol, preferentemente un alcohol seleccionado de entre: 2-metil-2-butanol, terc-BuOH y 2-metil-2-pentanol, utilizado solo o que contiene una cantidad variable de un solvente apolar seleccionado de entre el grupo: éter de petróleo, pentano, hexano, ciclohexano, metilciclohexano, heptano, benceno, tolueno, preferentemente ciclohexano, en la proporción de alcoholes: solvente apolar de 1:1 a 10:1.
- 10 La solución se mantiene a una temperatura comprendida entre -20°C y 60°C, preferentemente entre 0°C y 40°C, y todavía más preferentemente a 25°C y se le añade una amina R-NH₂, en la que:
R es un grupo protector seleccionado de entre metilo, alilo, t-butilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, fluorenilo, 9,10-dihidroantracén-9-ilo, dibencilo, en los que los anillos aromáticos posiblemente pueden mono- o disustituirse con un grupo seleccionado de entre: halógeno, nitro, una cadena de alquilo C₁-C₄, CF₃, CHF₂, un grupo OR², en el que R² es un hidrógeno, un alquilo C₁-C₄, y preferentemente un grupo bencilo, en una cantidad de entre 1 y 10 equivalentes, preferentemente de entre 2 y 3 equivalentes, calculados con respecto a la mezcla de epóxidos RS/SR de fórmula 1.
- 15
- 20 La mezcla obtenida de esta manera se agitó durante 10 a 40 horas y preferentemente durante 12 horas. El precipitado formado (una mezcla de los compuestos 2 y 3) se separó mediante filtración. La solución restante se diluyó con un solvente apolar seleccionado de entre el grupo: éter de petróleo, pentano, hexano, ciclohexano, metilciclohexano, heptano, benceno, tolueno, preferentemente ciclohexano, en una cantidad que puede encontrarse comprendida entre 1 y 40 volúmenes, y se lavó con una solución acuosa ácida (preferentemente NaHSO₄ o NaH₂PO₄). Se concentró la fase orgánica, que contenía los epóxidos 4 y 5.
- 25
- 30 Se hicieron reaccionar cantidades de las mezclas de compuestos 2/3 y 4/5, en una proporción comprendida entre 0,7:1 y 1:0,7, y preferentemente en cantidades equimolares, en un solvente orgánico inerte, tal como un hidrocarburo aromático, un alcohol de bajo peso molecular, tal como metanol, etanol, isopropanol, butanol, una cetona, un éter o un solvente aprótico polar, preferentemente etanol (tal como se informa en la patente US nº 4.654.362). La mezcla, mantenida a una temperatura comprendida entre 40°C y 120°C, preferentemente entre 50°C y 90°C, se mezcló hasta completar la reacción; a continuación, se evaporó el solvente.
- 35 El residuo obtenido de esta manera se cristalizó a partir de un alcohol seleccionado de entre etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol, 2-metil-2-butanol, preferentemente 2-metil-2-butanol, y posteriormente con una mezcla de un solvente aprótico polar seleccionado de entre acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, acetona, metil-etil-cetona y un solvente apolar seleccionado de entre pentano, hexano, ciclohexano, metilciclohexano, heptano, benceno y tolueno, preferentemente una mezcla de acetato de etilo/ciclohexano, hasta alcanzar una pureza >99% de pareja 6/8.
- 40 Los compuestos de fórmula 6/8 obtenidos de esta manera, en el caso de que R fuese un grupo bencilo, se convirtieron en neбиволol base libre mediante hidrogenólisis mediante métodos conocidos por el experto en la materia y con un catalizador seleccionado de entre Pd/C, Pd(OH)₂/C. Entre ellos, resulta preferible la utilización de Pd(OH)₂, ya que ofrece ventajas relacionadas con la pureza del producto final y la velocidad de reacción. En el caso de que R fuese uno de los otros grupos contemplados, las desprotecciones se llevaron a cabo mediante métodos conocidos del estado de la técnica, por ejemplo, en el caso de que R=metilo, la desprotección se lleva a cabo fotoquímicamente, tal como se indica en Tetrahedron Letters, 3977, 1989; con R=alilo, puede llevarse a cabo una hidrogenación catalítica con un catalizador basado en Pd; para R=t-butilo, se lleva a cabo un tratamiento con metanol y ácido clorhídrico, tal como se indica en J. Org. Chem., 8928-8937, 2002.
- 45
- 50 El neбиволol base libre se convierte en su sal hidrocioruro tras la disolución en etanol según métodos conocidos por el experto en la materia (documento WO nº 95/22325).
- 55 En una realización alternativa de la presente invención, se producen los intermediarios 2 y 3 mediante las etapas (e) y (g). La mezcla 1 de epóxidos SR, RS, RR y SS se hace reaccionar en un alcohol estéricamente restringido, tal como se ha indicado anteriormente, con amonio o una azida, preferentemente azida sódica, a una temperatura comprendida entre -20°C y 60°C, preferentemente entre 0°C y 40°C, y todavía más preferentemente a 25°C. En el caso de que se utilice la azida, tras la reacción se produce una reacción intermedia según métodos conocidos del estado de la técnica, preferentemente por hidrogenación catalítica con un catalizador de tipo Pd/C o Pd(OH)₂/C, obteniendo la amina primaria correspondiente según el Esquema (7) siguiente:

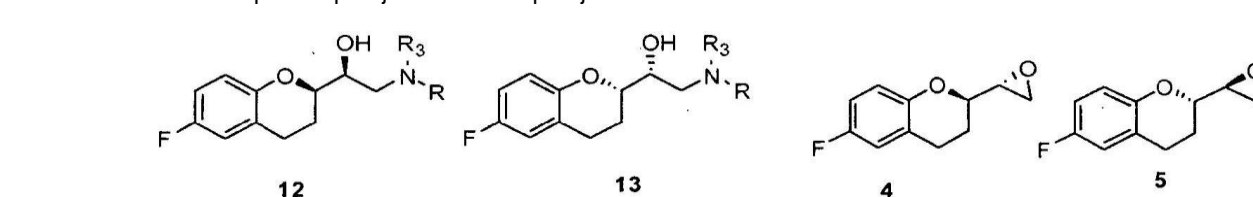


5 A continuación, se separa la amina primaria de los epóxidos 4/5 mediante extracción en un solvente adecuado o mediante cromatografía. Finalmente, se lleva a cabo una aminación reductora de las aminas 10/11 con un aldehído R^1CHO , en el que R^1 se selecciona de entre el grupo: H, vinilo, fenilo, fenilo mono- o di-sustituido con un grupo seleccionado de entre: halógeno, nitro, cadena alquilo C_1-C_4 , CF_3 , CHF_2 , OR^2 , en el que R^2 es un hidrógeno, un alquilo C_1-C_4 , según métodos conocidos de la técnica, típicamente con un borohidruro. De esta manera se obtiene la

10 En otra realización alternativa de la invención, la mezcla de epóxidos SR, RS, RR y SS 1 se hace reaccionar con hidroxilamina, seguido de la hidrogenación del enlace N-O según métodos conocidos de la técnica, típicamente mediante hidrogenación catalítica con un catalizador basado en Pd, obteniendo las aminas 10 y 11, que seguidamente se someten a aminación reductora, tal como se ha indicado anteriormente, con un aldehído R^1CHO y un borohidruro, tal como borohidruro sódico, borohidruro de litio, cianoborohidruro sódico y borohidruro triacetoxisódico.

20 En otra realización diferente, la pareja de compuestos 2 y 3 no se separa de los compuestos 4 y 5, sino que, tras la eliminación del exceso no reaccionado de amina RNH_2 y la adición de un solvente adecuado, se deja que reaccionen los compuestos 2 y 3 con los compuestos 4 y 5 tal como ya se ha indicado anteriormente, obteniendo directamente la mezcla de compuestos 6, 7, 8 y 9. El solvente adecuado añadido a la mezcla es un solvente alcohólico, seleccionado de entre, por ejemplo, metanol y etanol.

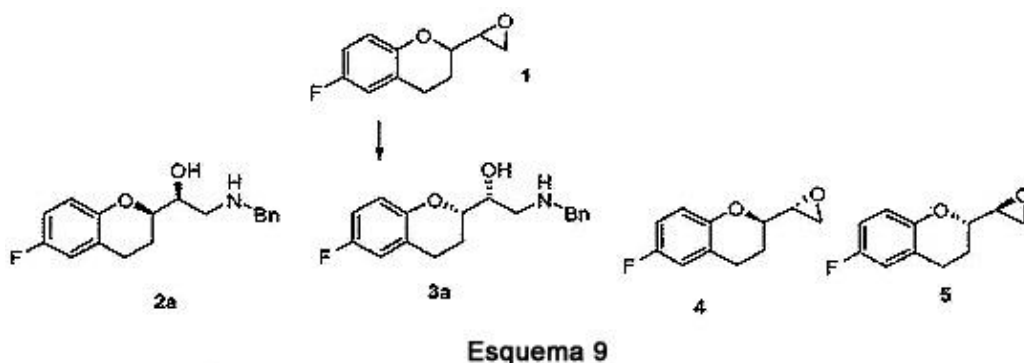
25 El procedimiento de la invención también puede llevarse a cabo según una variante adicional, según la cual la mezcla de SR, RS, RR y SS del epóxido 1 se hace reaccionar, en todo caso en un alcohol estéricamente restringido, de manera análogo a lo indicado en la etapa sintética a., con una amina secundaria del tipo RR^3NH , en la que R presenta el significado indicado anteriormente, y R^3 es un grupo bencilo, posiblemente mono- o di-sustituido con un grupo seleccionado de entre halógeno, nitro, una cadena de alquilo C_1-C_4 , CF_3 , CHF_2 o un grupo OR^2 , en el que R^2 es un hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 , con el fin de obtener una mezcla de los cuatro compuestos 12, 13, 4 y 5, a partir



35 Finalmente, se lleva a cabo una desprotonación del grupo R^3 , obteniendo la mezcla de compuestos 2/3. La desprotonación del grupo R^3 puede llevarse a cabo mediante procedimientos conocidos, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica con un catalizador conocido, tal como Pd/C o $Pd(OH)_2/C$.

Ejemplos

40 A continuación se describe en detalle la invención mediante los ejemplos siguientes, puramente a título ilustrativo y no con fines limitativos, y haciendo referencia al Esquema 9, a continuación:



Ejemplo 1 (apertura de epóxidos 1 con bencilamina en 2-metil-2-butanol):

5 La mezcla diastereomérica de (RR/SS)- y (RS/SR)-6-fluoro-2-(oxirán-2-il)cromano (mezcla 1) (50 g, 88%, 226,8 mmoles, proporción de epóxidos=1:1) se introdujo en el recipiente de reacción y se disolvió en 2-metil-2-butanol (420 ml). Se añadió bencilamina (42,5 ml, 352,9 mmoles) de una vez a la solución bajo agitación. La solución se mantiene bajo agitación durante 12 horas. Al final de la reacción, la amina 2a/3a formada se separó mediante filtración bajo vacío y se secó (pureza: 96,2%, 18,2 g, 57,9 mmoles). La solución filtrada se lavó con NaHSO₄ 1 M y H₂O (200 ml x 3) a pH=5-6 y después se concentró bajo presión reducida a 1/4 del volumen (110 ml). A la mezcla obtenida de esta manera se añadió ciclohexano (420 ml, igual al volumen inicial de reacción) bajo agitación vigorosa. A continuación, se filtró la solución, se secó (Na₂SO₄) y se concentró, obteniendo 18,4 g (pureza: 80%, 74,2 mmoles, 65%) de mezcla 4/5.

15 Las aminas derivadas de la apertura de epóxidos 4/5 con bencilamina se forman en porcentajes muy bajos y se eliminan con el lavado con ácido de la solución orgánica. La identidad y pureza de los compuestos obtenidos se evaluó mediante comparación con estándares de referencia mediante HPLC utilizando una columna quiral C-8 Merck Symmetry, 5 δm, 250x4,6 mm, y un gradiente binario adecuado.

20 Mezcla 2a/3a: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,31 (5H, m); 6,88 (2H, m); 6,68 (1 H, m); 4,99 (brs, 1 H), 3,88 (1 H, m); 3,73 (2H, m); 3,66 (1 H, m); 2,73 (2H, m); 2,73 (1 H, m); 2,58 (1 H, m); 2,10 (1 H, br); 2,03 (1 H, m); 1,68 (1 H, m). EM: calculado para C₁₈H₂₀FNO₂: 301,1; observado: 302,1

25 Mezcla 4/5: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,80 (1 H, m), 2,00 (1 H, m), 2,65-2,85 (4H, m), 3,15 (1 H), + 3,75 (2H, m), 6,80 (1H, m), 6,90 (2H, m) MS (m/z): calculado para C₁₁H₁₁FO₂: 194,1; observado: 236,5 [M + H⁺ + MeCN]⁺; 194,5 [M].

Ejemplo 2 (apertura de epóxidos 1 con bencilamina en mezcla de 2-metil-2-butanol/ciclohexano):

30 La mezcla de epóxidos 1 (10 g, pureza: 89,5%, 46,1 mmoles) se disolvió en una mezcla 4:1 de ciclohexano y 2-metil-2-butanol (50 ml), se añadió bencilamina (8,5 ml, 7,65 mmoles) y la mezcla se mezcló a temperatura ambiente. Tras aproximadamente 10 horas, se formó un precipitado blanco. Tras 38 horas, un control mediante HPLC demuestra que la pareja de epóxidos RS/SR se ha consumido por completo. Se filtró el precipitado, obteniendo 4,80 g de amina 2a/3a (pureza: 99%; rendimiento: 70%), añadiendo simultáneamente el filtrado con ciclohexano (40 ml).

35 Esta solución orgánica se lavó con NaHSO₄ 1 M (3x100 ml). Durante el primer lavado se separó un aceite amarillo de la solución (este aceite posiblemente contenía productos de dialquilación y la amina de los epóxidos 4/5), que se eliminó. A continuación, se lavó con agua (2x100 ml) hasta pH neutro, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el solvente bajo presión reducida, obteniendo 3,70 g de mezcla 4/5 (pureza: 76%; rendimiento: 83%). La identidad y pureza de los compuestos obtenidos se evaluó mediante comparación con estándares de referencia mediante HPLC utilizando una columna quiral C-8 Merck Symmetry, 5 mm, 250x4,6 mm, y un gradiente binario adecuado.

45 Ejemplo comparativo 3 (síntesis de aminas derivadas de la pareja de epóxidos 4/5): Una muestra de la mezcla 4/5 (0,5 g, 2,57 mmoles), obtenida mediante purificación cromatográfica de la mezcla 1, se disolvió en etanol (5 ml) y se le añadió bencilamina (0,84 ml, 7,72 mmoles).

50 La mezcla se calentó bajo reflujo hasta la desaparición completa de los epóxidos de partida. El producto se aisló mediante precipitación de la mezcla de reacción a 4°C. RMN-¹H (DMSO-d₆): 7,31 (5H, m); 6,88 (2H, m); 6,68 (1 H, m); 4,85 (brs, 1 H), 3,95 (1 H, m); 3,73 (2H, s); 3,66 (1 H, m); 2,75-2,60 (4H, m); 2,10 (1 H, br); 1,90 (1H, m); 1,72 (1H, m).

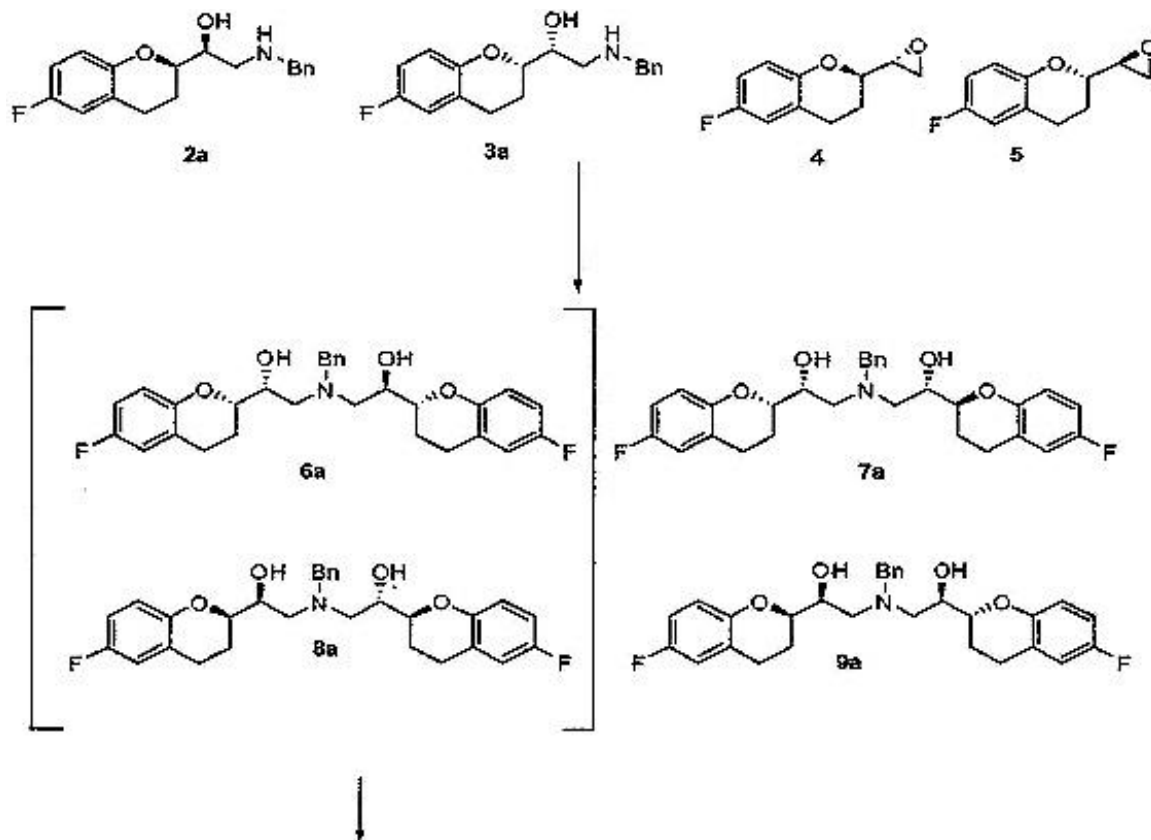
Ejemplo 4 (reacción de las aminas 2/3 con los epóxidos 4/5):

Los compuestos (6)-(RS/SR)-2-(bencilamino)-1-(6-fluorocromán-2-il)etanol 2a/3a (18,26 g) y (6)-(RR/SS)-6-fluoro-2-(oxirán-2-il)cromano 4/5 (18,4 g) se disolvieron en etanol absoluto (60 ml) y se mantuvieron bajo reflujo hasta la desaparición de los reactivos iniciales. Al final de la reacción, la mezcla se dejó que alcanzase la temperatura ambiente y se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo se introdujo en 2-metil-2-butanol (150 ml, 4 vol.), se calentó hasta la disolución (80°C) y se dejó a temperatura ambiente durante 24 h bajo agitación suave. El sólido obtenido se filtró, se introdujo en 2-metil-2-butanol (20 ml) y se secó sobre un filtro. El sólido obtenido de esta manera (10,5 g) se suspendió en ciclohexano/acetato de etilo 9/1 (100 ml, 10 vol.) y se calentó bajo reflujo hasta la disolución. A continuación, se dejó que alcanzase la temperatura ambiente y el sólido obtenido se filtró, introduciéndolo en ciclohexano (20 ml). Se secó sobre un filtro, obteniendo 9,80 g de mezcla 6a/8a con una pureza superior al 99%. Los compuestos 7a/9a quedaron en el agua de cristalización.

La identidad y pureza de los compuestos se evaluó mediante comparación con estándares de referencia mediante HPLC utilizando una columna quiral C-8 Merck Symmetry, 5 mm, 250x4,6 mm, y un gradiente binario adecuado.

RMN-¹H (DMSO-d₆): 7,33-7,19 (m, 5H), 6,90-6,72 (4H, m), 6,68-6,51 (m, 2H), 4,82 (d, 1 H, *J* = 3,0 Hz), 4,74 (1 H, d, *J* = 5,0 Hz), 4,00-3,90 (m, 1 H), 3,87-3,70 (m, 4H), 3,53 (d, 1H, *J* = 16,0 Hz), 2,83-2,40 (m, 8H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,68-1,50 (m, 2H).

EM (*m/z*): calculado para C₂₉H₃₁F₂NO₄: 495,2; observado: 496,7 [M + H]⁺



Esquema 10

Ejemplo 5 (eliminación de grupo protector):

La mezcla 6a/8a (4,00 g) se disolvió en EtOAc/etanol absoluto 1/4 (450 ml) y se añadió a la solución Pd(OH)₂ al 20%/C (húmedo al 50%, 200 mg), bajo una atmósfera inerte (N₂). La mezcla se mantuvo bajo una atmósfera de hidrógeno. Tras desaparecer el compuesto inicial, la mezcla se filtró sobre Celite o sobre un material adecuado para este fin, lavándolo con la mezcla de reacción (50 ml). Se eliminaron los solventes bajo presión reducida, obteniendo un residuo sólido blanco (3,30 g), utilizado sin modificación en la etapa siguiente.

La identidad y pureza de los compuestos se evaluó mediante comparación con estándares de referencia mediante HPLC utilizando una columna quiral C-8 Merck Symmetry, 5 mm, 250x4,6 mm, y un gradiente binario adecuado.

5 RMN-¹H (DMSO-d₆): 6,92-6,82 (4H, m), 6,75-6,65 (m, 2H), 5,00 (d, 1 H), 4,85 (1 H, d), 3,98-3,82 (m, 2H), 3,70-3,60 (m, 2H), 2,85-2,60 (m, 8H), 2,10-2,00 (m, 1 H), 1,98-1,82 (m, 1 H), 1,80-1,60 (m, 2H).

EM (*m/z*): calculado para C₂₂H₂₅F₂NO₄: 405,2; observado: 406,6 [M + H]⁺.

10 Ejemplo 6 (salificación del neбиволол):

10 Se suspendió neбиволол base libre (3,30 g, 8,70 mmoles) en etanol absoluto (100 ml) y se calentó hasta la disolución completa. A esta solución se añadió HCl etanólico 1,25 M (7,5 ml). Se concentró bajo presión reducida la solución obtenida, obteniendo una concentración de 15% del producto. Durante la evaporación del solvente se observó la formación progresiva de un precipitado blanco. Se separó mediante filtración el sólido, lavando con etanol absoluto
15 frío, obteniendo 3,10 g de sal hidrocioruro de neбиволол.

La pureza quiral del producto y la proporción entre los dos enantiómeros se evaluó mediante comparación con estándares de referencia, mediante HPLC con una columna AKZO NOBEL, Kromasil 5-AmyCoat, 5 mm, 250 mm x 4,6 y un gradiente binario adecuado.

20 RMN-¹H (DMSO-d₆): 8,66 (brs, 2H), 6,96-6,85 (m, 4H), 6,80-6,70 (2H, m), 5,96 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz), 5,77 (d, 1 H, *J* = 5,0 Hz), 4,12-4,06 (1 H, m), 4,05-3,93 (m, 2H), 3,92-3,86 (m, 1 H), 3,40-3,28 (m, 1 H), 3,27-3,10(m, 2H), 3,00 (t, 1 H, *J* = 6,0 Hz), 2,90-2,68 (m, 4H), 2,15-2,05 (m, 1 H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 2H).

25 EM (*m/z*): calculado para C₂₂H₂₅F₂NO₄: 405,2; observado: 406,6 [M + H]⁺.

Ejemplo 7 (apertura de epóxidos 1 con azida sódica)

30 A una mezcla de epóxidos 1 (200 mg, 1,03 mmoles) y azida sódica (100 mg, 1,5 mmoles) en alcohol teramílico (2 ml) se le añadió DMF gota a gota hasta la completa solubilización. La solución obtenida de esta manera se mezcló a temperatura ambiente hasta la desaparición completa de la pareja de epóxidos RS/SR. A continuación, la mezcla se lavó con agua (5x) y se secó sobre sulfato sódico; se filtró, se evaporaron los solventes bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash, obteniendo 90 mg (73%) de la pareja de azidas derivada de los epóxidos RS/SR (Esquema 7, X=N₃) y 80 mg de la pareja 4/5. EM (*m/z*): calculado para C₁₁H₁₂FN₃O₂: 237,0;
35 observado: 238,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 8 (reducción con azida y aminación reductora)

40 Una solución de las azidas derivadas de la apertura de los epóxidos RS/SR (90 mg, 0,38 mmoles) se sometió a hidrogenación catalítica en EtOH y en presencia de Pd al 5%/C. La solución obtenida de esta manera se filtró y se le añadió benzaldehído (40 mg, 0,38 mmoles) y triacetoxiborohidruro sódico (90 mg, 0,41 mmoles). Al final de la reacción se destilaron los solventes a presión reducida y se introdujo el residuo en diclorometano y se lavó con Na₂CO₃ al 5%, seguido de la anhidración sobre sulfato sódico. Una purificación cromatográfica del residuo obtenido de esta manera rindió 68 mg (60%) de la mezcla de aminas 2a/3a.

45 Ejemplo 9 (apertura de epóxidos 1 con bencilhidroxilamina)

50 A una mezcla de epóxidos 1 (200 mg, 1,03 mmoles) y O-bencilhidroxilamina (184 mg, 1,5 mmoles, procedente de la sal hidrocioruro comercial) en alcohol teramílico (3 ml) se le añadió DMF gota a gota hasta la solubilización completa. La solución obtenida de esta manera se mezcló a temperatura ambiente hasta la desaparición de los epóxidos RS/SR. A continuación, la mezcla se lavó con agua (5x) y después se secó sobre sulfato sódico. Se filtró, se evaporaron los solventes bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash, obteniendo 103 mg (65%) de la pareja de hidroxilaminas derivada de los epóxidos RS/SR y 75 mg de la pareja 4/5.

55 EM (*m/z*): calculado para C₁₈H₂₀F₂NO₃: 317,1; observado: 318,2 [M + H]⁺.

Mediante un tratamiento análogo al informado en el Ejemplo 8, la pareja de hidroxilaminas obtenida de esta manera se convirtió en las aminas 2a/3a.

60 Ejemplo 10 (apertura de los epóxidos RS/SR con t-butilamina y reacción *in situ* con los epóxidos 4/5)

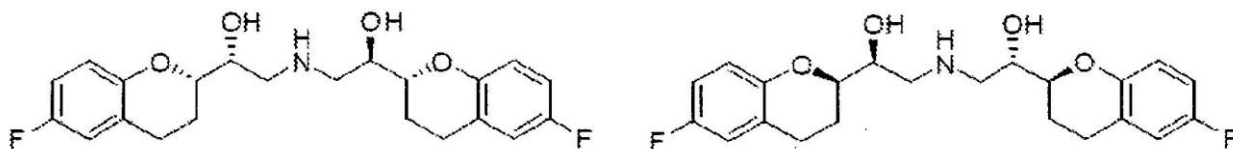
A una mezcla de epóxidos 1 (500 mg, 85%, 2,2 mmoles) en alcohol teramílico (5 ml), se añadió terbutilamina (0,34 ml, 3,28 mmoles) y la mezcla se mezcló hasta la desaparición de la mezcla de epóxidos RS/SR. La solución se lavó

con NaHSO_4 0,01 N (4x) para eliminar el exceso de terbutilamina, se le añadió etanol (2 ml) y se calentó bajo reflujo hasta la desaparición de la pareja de epóxidos 3/4. Se eliminaron los solventes mediante destilación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash, obteniendo la mezcla de compuestos 6-9, en la que R=terc-butilo (363 mg, 72%).

- 5 EM (m/z): calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{NO}_3$: 459,3; observado: 460,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
- Ejemplo 11 (apertura de los epóxidos con dibencilamina y desprotección selectiva de un bencilo)
- 10 Una solución de los epóxidos 1 (100 mg, 0,51 mmoles) y dibencilamina (150 ml, 0,70 mmoles) en alcohol teramílico (1 ml) se mezcló a temperatura ambiente hasta la desaparición de los epóxidos RS/SR. A continuación, el producto bruto de la reacción se purificó mediante cromatografía flash, obteniendo 63 mg (63%) de la mezcla de aminas derivada de la apertura de los epóxidos RS/SR con dibencilamina y 51 mg (65%) de la pareja de epóxidos 4/5.
- 15 La mezcla en dibencilamina se disolvió en etanol (5 ml) y se hidrogenó con Pd al 5%/C, obteniendo las bencilaminas 2a/3a como productos principales (29 mg, 74%).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación del compuesto nebivolol en forma de mezcla racémica de los dos enantiómeros [2S[2R[R[R]]]- α,α' -[imino-bis(metilén)]bis[6-fluoro-cromán-2-metanol] y [2R[2S[S[S]]]- α,α' -[imino-bis(metilén)]bis[6-fluoro-cromán-2-metanol], que presentan las fórmulas siguientes:

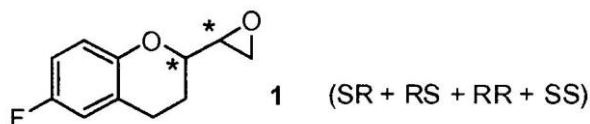


Nebivolol (SRRR + RSSS)

que comprende las etapas siguientes:

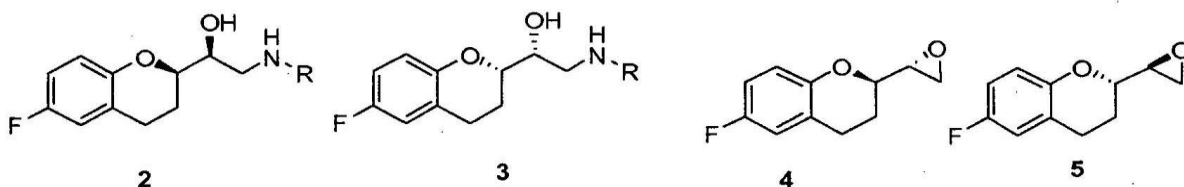
10

- a. hacer reaccionar una mezcla de los cuatro isómeros SR, RS, RR y SS del epóxido de fórmula (1):

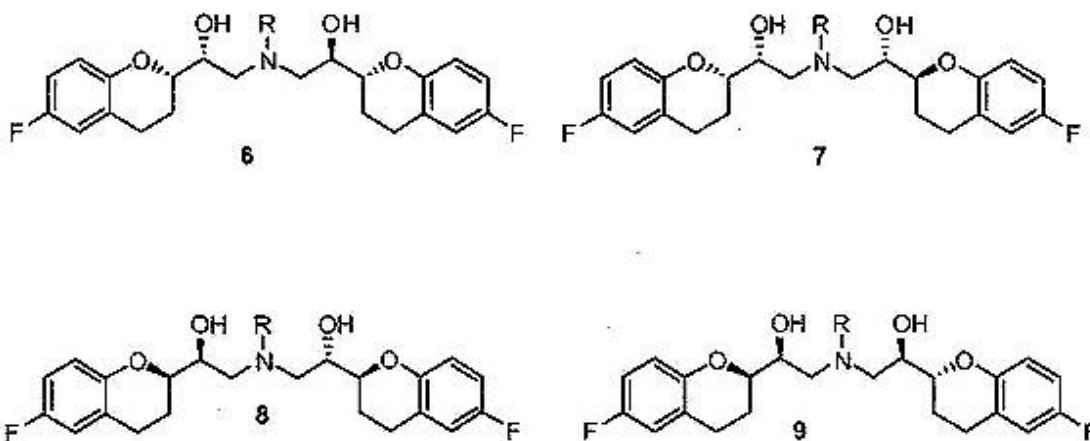


- 15 con una amina R-NH₂, en la que R es un grupo protector seleccionado de entre metilo, alilo, t-butilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, fluorenilo, 9,1-dihidroantracén-9-ilo, dibencilo, en los que los anillos aromáticos posiblemente pueden mono- o di-sustituirse con un grupo seleccionado de entre: halógeno, nitro, una cadena de alquilo C₁-C₄, CF₃, CHF₂, un grupo OR² en el que R² es un hidrógeno, un alquilo C₁-C₄, en un solvente representado por un alcohol estéricamente restringido seleccionado de entre iPrOH, sec-BuOH, terc-BuOH, isoamilo, 2-metil-2-butanol, 2-metil-2-pentanol, utilizado solo o en una mezcla con un solvente apolar seleccionado de entre el grupo de éter de petróleo, pentano, hexano, ciclohexano, metilciclohexano, heptano, benceno y tolueno, con el fin de obtener una mezcla de los cuatro compuestos 2, 3, 4 y 5, de la que la pareja 2/3 se separa de la pareja 4/5,

20

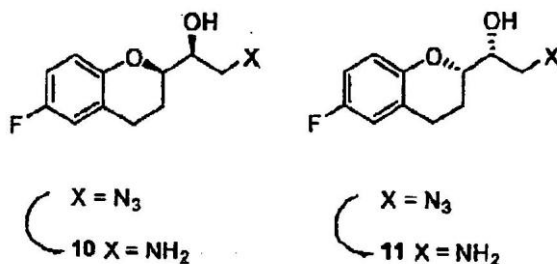


- 25 b. haciendo reaccionar las aminas 2 y 3, en una mezcla, con la pareja de epóxidos 4 y 5, en una mezcla, con el fin de obtener una mezcla de 4 compuestos (6, 7, 8 y 9),



- 5 c. separar los compuestos 6 y 8 (RSSS + SRRR) en mezcla, de 7 y 9 mediante cristalización fraccionada, con un primer solvente seleccionado de entre etanol, isopropanol, butanol, terc-butanol, 2-metil-2-butanol y posteriormente con una mezcla de un solvente aprótico polar seleccionado de entre acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetona, metil-etil-cetona, acetonitrilo, éter isopropílico, con un solvente apolar seleccionado de entre pentano, hexano, ciclohexano, metilciclohexano, heptano, benceno y tolueno,
- 10 d. eliminar el grupo protector R, y opcionalmente formar después la sal hidrocioruro, con el fin de obtener el producto final nebivolol o hidrocioruro de nebivolol.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R es un grupo bencilo.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que las aminas 2 y 3 se separan de los epóxidos 4 y 5 mediante precipitación y filtración.
- 15 4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el alcohol estéricamente restringido, definido en el punto a), se selecciona de entre 2-metil-2-butanol, terc-buOH y 2-metil-2-pentanol.
5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el solvente apolar, definido en el punto (a), es ciclohexano.
- 20 6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que los solventes para la cristalización fraccionada definidos en el punto c) son 2-metil-2-butanol y posteriormente una mezcla de acetato de etilo/ciclohexano.
7. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende, a modo de alternativa a la etapa sintética descrita en el punto a), las etapas siguientes:
- 25

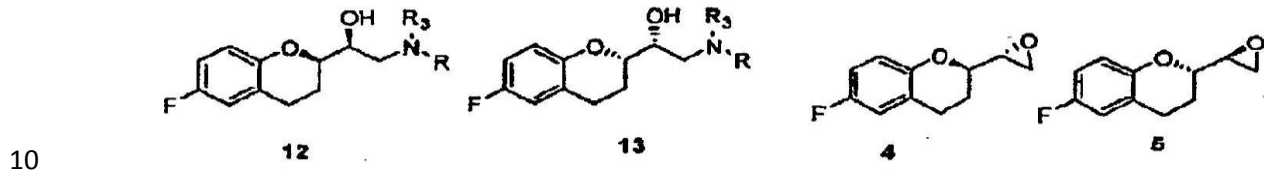
e. hacer reaccionar la mezcla de SR, RS, RR y SS de epóxido 1 con amonio o con una azida, seguido de, en el caso de la azida, la reducción para formar la amina primaria correspondiente:



- 30
- f. la separación de la amina primaria de los epóxidos 4/5 mediante extracción en un solvente adecuado o mediante cromatografía,
- 35 g. llevar a cabo una aminación reductora de las aminas 10/11 con un aldehído R^1CHO , en el que R^1 se selecciona de entre el grupo: H, vinilo, fenilo, fenol mono- o di-sustituido con un grupo seleccionado de entre: halógeno, nitro, cadena alquilo C_1-C_4 , CF_3 , CHF_2 , OR^2 , en el que R^2 es un hidrógeno, un alquilo C_1-C_4 , con el fin de obtener la mezcla de aminas 2/3.
- 40 8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que R^1 es un grupo fenilo.
9. Procedimiento según la reivindicación 7, que comprende, a modo de alternativa a la etapa sintética descrita en el punto e., la etapa siguiente:
- 45 h. hacer reaccionar la mezcla de SR, RS, RR y SS del epóxido 1 con hidroxilamina, seguido de la hidrogenación del enlace N-O y la obtención de las aminas 10/11.
10. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende, como alternativa parcial al punto a., tras la reacción de la amina RNH_2 con la mezcla de SR, RS, RR y SS del epóxido, las etapas siguientes:
- 50 k. eliminación del exceso de amina RNH_2 no reaccionada,
 i. se añade un solvente alcohólico seleccionado de entre metanol o etanol, y se deja que los compuestos 2/3 reaccionen directamente con los compuestos 4/5 tal como se contempla en el punto b.

11. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende, a modo de alternativa parcial al punto a., las etapas siguientes:

- 5 m. la mezcla SR, RS, RR y SS del epóxido 1 se hace reaccionar con una amina secundaria del tipo RR³NH, en la que R presenta el significado indicado anteriormente, y R³ es un grupo bencilo, posiblemente mono- o disustituido con un grupo seleccionado de entre: halógeno, nitro, una cadena de alquilo C₁-C₄, CF₃, CHF₂, un grupo OR², en el que R² es un hidrógeno, un alquilo C₁-C₄, con el fin de obtener una mezcla de los cuatro compuestos 12, 13, 4 y 5, a partir de la que se separa la pareja 12/13 de la pareja 4/5,



n. eliminación del grupo R³, con el fin de obtener una mezcla de los compuestos 2/3.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que R³ es un grupo bencilo.

- 15 13. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la desprotección contemplada en el punto d. se lleva a cabo mediante hidrogenación catalítica con Pd(OH)₂.