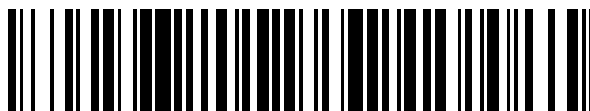


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 343**

51 Int. Cl.:

C07D 311/58 (2006.01)

C07D 311/66 (2006.01)

C07D 407/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2009** **E 09747893 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014** **EP 2328883**

54 Título: **Procedimiento de preparación de nebivolol**

30 Prioridad:

24.09.2008 FR 0856415

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

25.11.2014

73 Titular/es:

ZACH SYSTEM (100.0%)
Z.I., La Croix Cadeau
49240 Avrille, FR

72 Inventor/es:

DERRIEN, YVON;
CHENARD, ERIC y
BURGOS, ALAIN

74 Agente/Representante:

GARCÍA-CABRERIZO Y DEL SANTO, Pedro

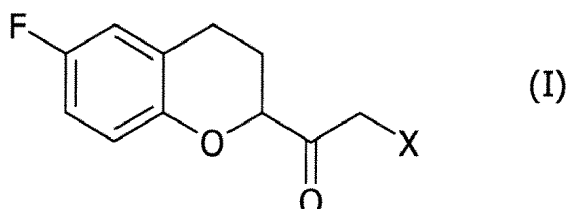
ES 2 523 343 T3

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 de preparación de nebivolol.

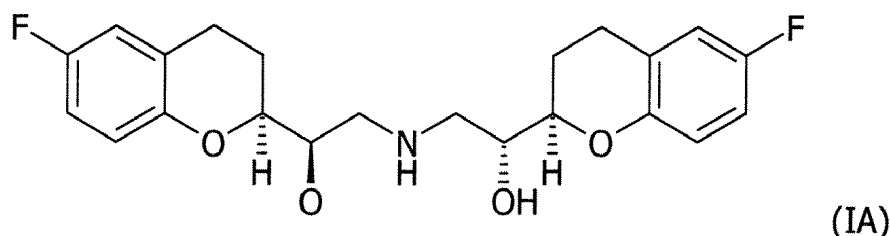
La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nebivolol y, más particularmente, a un procedimiento mejorado para la síntesis de una alfa-halocetona de fórmula



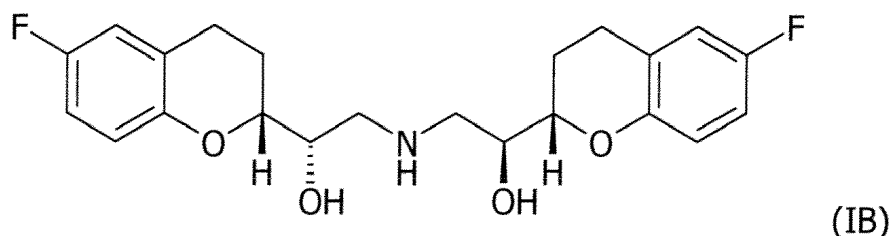
intermedio clave en la preparación de nebivolol.

DESCRIPCIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

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



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

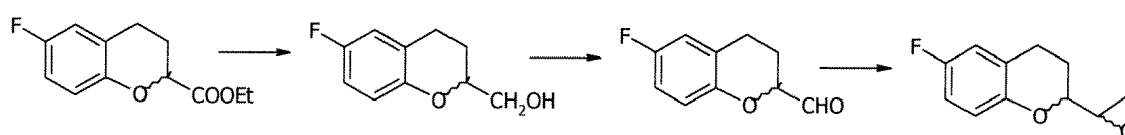


El nebivolol se caracteriza por sus propiedades de bloqueo de los receptores β -adrenérgicos y es útil para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Presenta propiedades básicas y puede ser transformado en sus sales de adición mediante tratamiento con los ácidos apropiados. La sal de adición de ácido clorhídrico es el producto comercializado.

En la técnica se dice que la síntesis de estructuras moleculares de α,α' -[imino-bis(metilen)]bis[croman-2-metanol] es un desafío para el experto en la materia, dado que los 4 átomos de carbono asimétricos producen una mezcla de 16 estereoisómeros (en el caso de sustituciones asimétricas) o una mezcla de 10 estereoisómeros (en el caso de sustituciones simétricas). Pueden producirse en total 10 estereoisómeros como el que aparece debido a la presencia de simetría en la estructura del nebivolol

La bibliografía menciona varios procedimientos para la preparación de nebivolol

La patente EP 145067 describe un procedimiento de preparación de NBV que comprende la síntesis de mezclas diaestereoisoméricas de derivados de cromano-epóxido de acuerdo con el esquema de síntesis a continuación



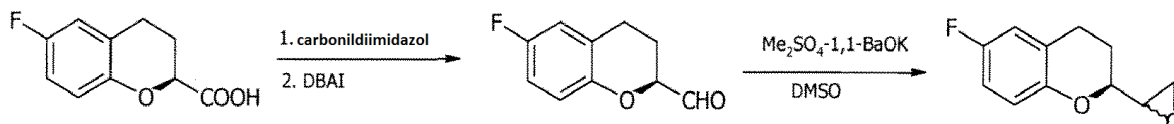
El 6-fluorocromancarboxilato de etilo derivado de la esterificación del ácido correspondiente se reduce con dihidrobis-(2-metoxietoxi)-aluminato de sodio en alcohol primario; el producto reacciona con cloruro de oxalilo y a continuación con trietilamina a -60°C para dar el aldehído racémico correspondiente que se transforma a

continuación en epóxido en forma de una mezcla de estereoisómeros (R,S), (S,R), (R,R) y (S,S).

Dichos derivados de epóxido son los intermedios clave del procedimiento.

La patente EP 334429 describe principalmente el mismo procedimiento de síntesis mencionado en la patente anterior y se refiere, particularmente, a la preparación de los isómeros ópticos únicos (R,S,S,S) y (S,R,R,R) de NBV.

- 5 El ácido 6-fluorocromancarboxílico se desdobra, en este caso, en enantiómeros únicos mediante tratamiento con (+)-deshidroabietilamina. Dichos enantiómeros únicos se transforman por separado en sus epóxidos correspondientes dando como resultado una mezcla de dos diaestereoisómeros. El siguiente esquema de síntesis describe, por ejemplo, la conversión del derivado de S-ácido.

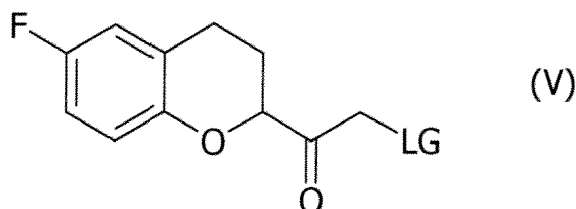


- 10 La solicitud de patente internacional también en tramitación WO 2008/040528 a nombre del mismo solicitante describe un procedimiento mejorado para la preparación de 6-fluorocromano-epóxidos mediante una alfa-halocetona que comprende la conversión de un 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxilato de alquilo o de arilo en 2-halo-1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-etanona; la reducción de dicho derivado de alfa-halocetona para dar 2-halo-1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-etanol correspondiente; y la ciclación en presencia de una base para dar un
- 15 derivado de epóxido en forma de una mezcla de cuatro estereoisómeros.

Dicha etapa de conversión se realiza, en particular, mediante reacción de un cromancarboxilato de alquilo o de arilo con un iluro de sulfoxonio para dar el iluro de cetosulfoxonio que se transforma en una alfa-halocetona mediante reacción con ácidos halogenhídricos anhidros opcionalmente producidos *in situ*.

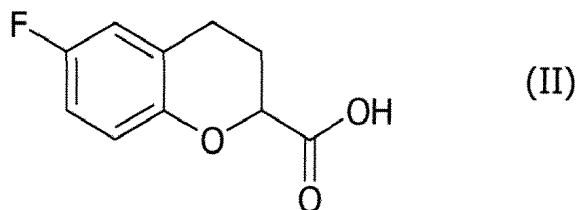
- 20 La solicitud de patente internacional WO 2008/010022 (Cimex Pharma and Industry of Zurich) describe un procedimiento de fabricación de nebivolol racémico y de sus enantiómeros puros y de sales farmacéuticamente aceptables de estos.

El procedimiento comprende, entre otras cosas, la provisión de una alfa-halocetona racémica de fórmula



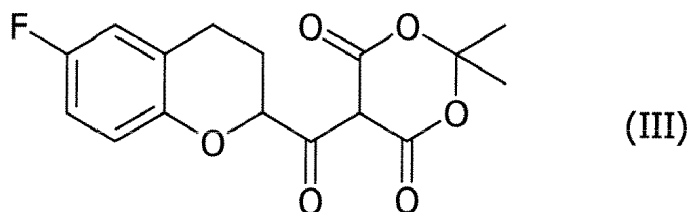
- 25 y su conversión en 6-fluoro-cromano-epóxido; en particular dicha provisión de un compuesto de fórmula V comprende

(1) la transformación de un compuesto de fórmula

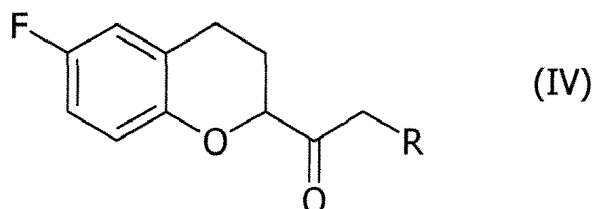


en un derivado de ácido activado;

- 30 (2) la reacción del derivado de ácido activado con un ácido de Meldrum en presencia de una base para dar un compuesto de fórmula



(3) la conversión del compuesto de fórmula III en un compuesto de fórmula



en la que R es un átomo de hidrógeno o COOR' y en la que R' es un grupo alquilo de C₁-C₆ o arilo-alquilo de C₁; y

(4) la halogenación del compuesto de fórmula IV y la realización opcional de una hidrólisis y de una descarboxilación para dar el compuesto de fórmula V.

Resulta, de acuerdo con la técnica anterior, que las alfa-halocetonas desempeñan un papel esencial en la preparación de derivados de 6-fluoro-cromano-epóxido y, a su vez, del ingrediente farmacéutico, nebivolol.

OBJETIVOS DE LA INVENCION

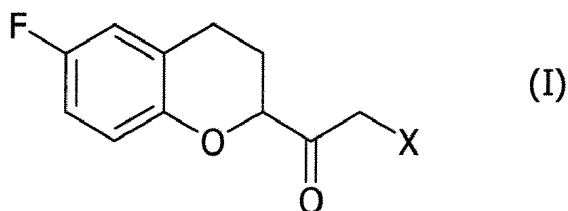
De este modo, sería deseable estudiar otros procedimientos de preparación del intermedio de fórmula I en una forma racémica o de sus estereoisómeros únicos con buenos rendimientos y en condiciones más favorables desde el punto de vista de una aplicación a escala industrial.

RESUMEN DE LA INVENCION

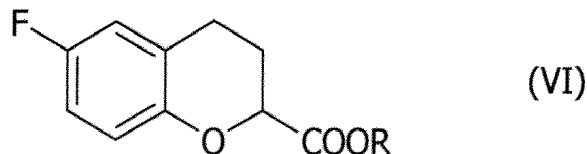
Se ha descubierto ahora de manera sorprendente otra síntesis fácil y eficaz de derivados de 2-halo-1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-etanona, intermedios clave en la preparación de nebivolol, que permita suprimir las desventajas de los procedimientos descritos en la técnica anterior.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Un primer objeto de la presente invención es, por consiguiente, un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula



en la que X es un átomo de halógeno, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula



en la que R es un grupo alquilo de C₁-C₆; con un derivado de halometilitio.

Los compuestos de fórmula VI son intermedios conocidos en la preparación de NBV, cuya preparación se ha descrito ampliamente en la técnica, remítase por ejemplo a las patentes EP 145067 y EP 334429 mencionadas anteriormente.

El halometililitio de acuerdo con la invención puede estar representado por la fórmula



en la que X se ha definido anteriormente; y puede prepararse mediante reacción de un compuesto de organolitio y de un di-halometano.

- 5 Dicho compuesto de organolitio y dicho di-halometano se añaden, en una realización preferida de la invención, a un disolvente de reacción Y el reactante de halometililitio se forma en el sistema de reacción.

El halometililitio preferido es clorometililitio y bromometililitio, siendo el primero aún más preferido.

El compuesto de organolitio preferido es metililitio, n-butilitio y sec-butilitio, siendo n-butilitio aún más preferido.

- 10 Le di-halometano preferido utilizado en la invención es bromoclorometano, dibromometano y cloroyodometano, siendo el primero el más preferido.

Ya que en la técnica se sabe que los derivados de halometililitio son térmicamente inestables, es preferible disolver previamente un compuesto éster de fórmula VI y un dihalometano en un disolvente y añadir a continuación el compuesto de organolitio.

- 15 El disolvente preferido de la invención es un disolvente de tipo éter, tal como tetrahidrofurano, dietiléter, terc-butilmetiléter y similares. Puede utilizarse, en el objeto de la reacción de la invención, una mezcla de disolvente de tipo éter y de disolventes no polares, tales como tolueno, hexano y similares.

La adición del reactivo de halometililitio al compuesto de fórmula VI se realiza, en general, a una temperatura de -100°C a 0°C. La reacción se realiza, preferentemente, en un intervalo de -85°C a -50°C.

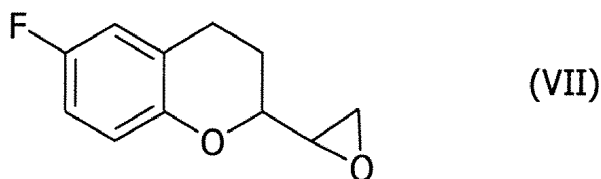
- 20 En general es preferible, cuando la reacción ha finalizado, tratar la mezcla de reacción obtenida con una solución acuosa de cloruro de amonio, una solución tampón de fosfato, agua o un ácido, preferentemente un ácido débil, tal como ácido acético y similares.

La cantidad de compuesto de organolitio y de dihalometano utilizada en la invención no es particularmente crítica. Se utiliza, preferentemente, el sustrato de éster, el reactante de dihalometano y el compuesto de organolitio en una relación molar de aproximadamente 1:2:2.

- 25 En la presente invención con el término halógeno se indica un átomo de flúor, de cloro, de bromo y de yodo.

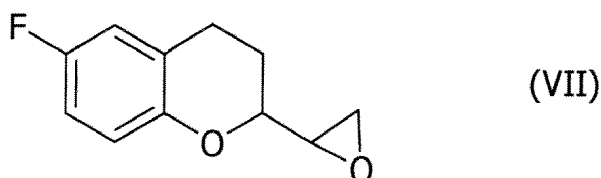
X es, preferentemente, un átomo de cloro o de bromo, donde se prefiere aún más un átomo de cloro.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula



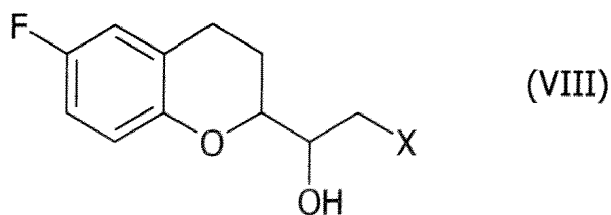
- 30 que comprende una conversión de un compuesto de fórmula VII en un compuesto de fórmula I de acuerdo con lo que se ha mencionado anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula



de acuerdo con lo que se ha mencionado anteriormente, que comprende además

- a. la reducción de un compuesto de fórmula I para dar un compuesto de fórmula



b. la reacción de dicho compuesto de fórmula VIII con una base para dar el compuesto epóxido de fórmula VII.

La reducción de un compuesto de fórmula I para dar un compuesto de fórmula VIII (etapa a) se realiza de acuerdo con técnicas conocidas.

5 Dicha reducción se realiza, en una realización de la invención, de acuerdo con la solicitud de patente internacional también en tramitación WO 2008/040528.

La reacción se realiza, preferentemente, haciendo reaccionar a un compuesto de fórmula I con borohidruro de sodio en presencia de un disolvente alcohólico, opcionalmente mezclado con agua. El disolvente preferido es etanol.

10 La reacción de un compuesto de fórmula VIII para dar un compuesto de fórmula VII (etapa b) se realiza en presencia de una base de acuerdo con técnicas conocidas. Dicha reacción de ciclación se realiza de nuevo en una realización de la invención de acuerdo con la solicitud de patente internacional también en tramitación WO 2008/040528.

La ciclación se realiza preferentemente haciendo reaccionar a un compuesto de fórmula VIII con alcóxidos o hidróxidos alcalinos en presencia de disolventes alcohólicos o de éteres opcionalmente en mezcla.

15 Una realización preferida de la invención consiste en que la reacción se realiza con una base, tal como t-butoxido de potasio, en presencia de una mezcla de isopropanol/THF.

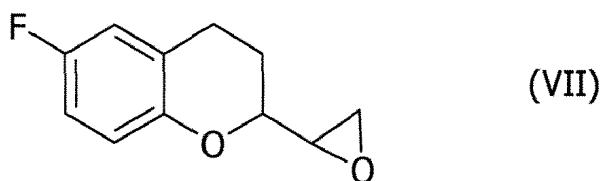
Como alternativa, la reacción se realiza con una base, tal como hidróxido de sodio, en presencia de isopropanol.

En otra realización de la invención, un compuesto de fórmula VII se prepara mediante un procedimiento en solamente un reactor (de tipo «one-pot») partiendo de un derivado de éster de fórmula VI.

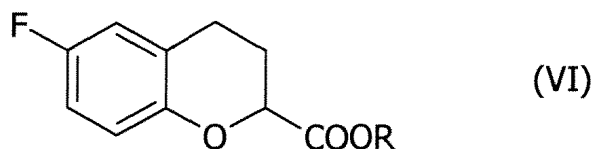
20 Dicho procedimiento comprende la reacción del sustrato de éster con un derivado de halometililitio y una reducción/ciclación *in situ* para dar directamente compuestos epóxido de fórmula VII.

La mezcla de reacción procedente de la adición del derivado de halometililitio al compuesto de fórmula VI se reduce, en la práctica, *in situ* para dar una halohidrina de fórmula VIII que, a su vez, se cicla en presencia de una base.

Otro objeto de la presente invención es, por consiguiente, un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula



25 que comprende la reacción de un compuesto de fórmula



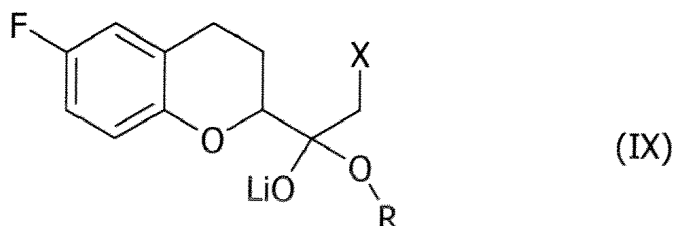
en la que R se ha definido anteriormente; con un derivado de halometililitio para dar una mezcla de reacción; la reducción *in situ* de dicha mezcla de reacción; y la ciclación en presencia de una base.

30 Dicha mezcla de reacción se reduce, en una realización preferida de la invención, *in situ* con un reactivo de borano; el alcoxiborohidruro de litio obtenido de este modo se reorganiza *in situ* y se hidroliza a halohidrina que, a su vez, se cicla en presencia de alcóxidos o de hidróxidos alcalinos.

La reducción *in situ* de acuerdo con la invención se realiza, preferentemente, con BH₃ en THF.

Los inventores han observado que la mezcla de reacción procedente de la adición del derivado de halometililitio al

compuesto de fórmula VI comprende, como entidad química principal, un compuesto de fórmula



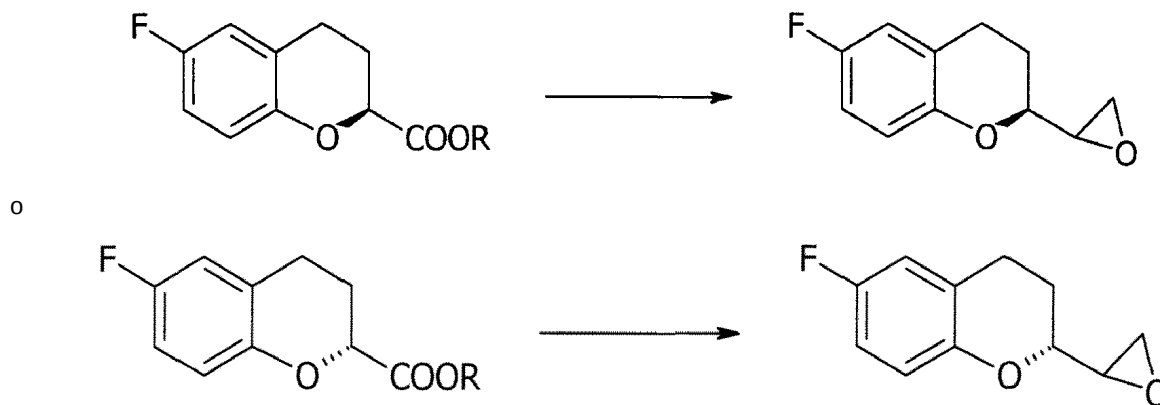
en la que X y R se han definido anteriormente; el cual se somete a la reducción *in situ* de acuerdo con la invención.

De este modo, es evidente que el objeto del procedimiento de la invención constituye una alternativa de síntesis eficaz y económica, apropiada para una producción industrial para la preparación de cromano-epóxidos; además, la disponibilidad de las materias primas utilizadas con el número reducido de etapas de síntesis y los rendimientos casi cuantitativos obtenidos proporcionan ventajas notables en términos de coste y de eficacia del procedimiento. La eficacia de las reacciones químicas en solamente un reactor (reacción de tipo «one-pot») es, además, muy deseada por los químicos ya que se evita un largo procedimiento de separación y una purificación de los compuestos químicos intermedios, lo que hace ganar tiempo y materias primas al tiempo que aumenta el rendimiento químico.

El procedimiento de conversión de un éster en una alfa-halocetona y la conversión de tipo «one-pot» de éster en epóxido de acuerdo con la invención son, además, estereoconservadores para sustratos provistos de centros quirales.

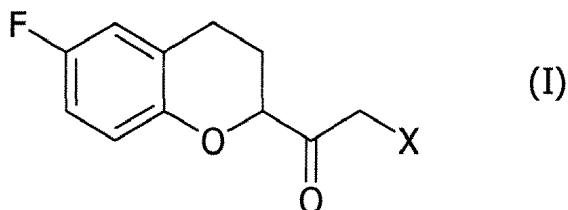
El procedimiento de la invención también puede aplicarse a los ésteres ópticamente activos de fórmula VI, los cuales pueden obtenerse por esterificación del ácido ópticamente activo correspondiente o, como alternativa, por cromatografía quiral de acuerdo con técnicas conocidas.

Queda claro, por consiguiente, para el experto en la materia que el objeto del procedimiento de la invención lleva a la preparación de alfa-halocetona de fórmula I enriquecida en enantiómero y a los derivados de epóxido en una forma racémica que comprende una mezcla de dos diaestereoisómeros, remítase a los esquemas a continuación:

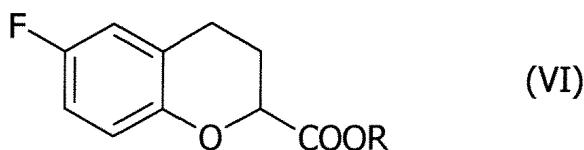


Tal como es conocido, dichos derivados de epóxido parcialmente desdoblados son intermedios clave en la preparación de NBV.

Otro objeto de la invención es un procedimiento de síntesis de nebevólol, caracterizado por la preparación de un compuesto de fórmula



en la que X es un átomo de halógeno; comprende la reacción de un compuesto de fórmula



en la que R es un grupo alquilo de C₁-C₆; con un derivado de halometilitio.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento de síntesis de neбиволol que comprende una conversión de tipo «one-pot» de un compuesto de fórmula VI en un compuesto de fórmula VII de acuerdo con lo que se ha mencionado anteriormente.

Una realización práctica del objeto del procedimiento de la presente invención comprende la conversión de un 6-fluorocromancarboxilato de fórmula VI en una alfa-halocetona de fórmula I mediante adición de un derivado de halometilitio; dicha alfa-halocetona de fórmula I se reduce a una halohidrina de fórmula VIII y se cicla a un derivado de epóxido de fórmula VII en presencia de una base.

Una realización práctica preferida del objeto del procedimiento de la presente invención comprende la conversión de un 6-fluorocromancarboxilato de alquilo de C₁-C₆ de fórmula VI en la alfa-clorocetona correspondiente de fórmula I mediante adición de un derivado de clorometilitio, obtenido preferentemente *in situ* mediante reacción de bromoclorometano o de yodoclorometano con un derivado de organolitio, tal como n-butilitio; dicha alfa-clorocetona de fórmula I se reduce a una clorohidrina de fórmula VIII por medio de una reacción con borohidruro de sodio en presencia de un disolvente alcohólico y se cicla a un derivado de epóxido de fórmula VII mediante reacción con alcóxidos o hidróxidos alcalinos en presencia de disolventes alcohólicos o de éteres opcionalmente en mezcla.

Otra realización práctica del objeto del procedimiento de la presente invención comprende la conversión de tipo «one-pot» de un 6-fluorocromancarboxilato de fórmula VI en un derivado de epóxido de fórmula VII mediante adición de un derivado de halometilitio; la reducción *in situ* de la mezcla de reacción obtenida de este modo; y la ciclación en presencia de una base.

Otra realización práctica preferida del objeto del procedimiento de la presente invención comprende la conversión de un 6-fluorocromancarboxilato de alquilo de C₁-C₆ de fórmula VI en un derivado de epóxido de fórmula VII mediante adición de un derivado de clorometilitio obtenido preferentemente *in situ* mediante reacción de bromoclorometano o de yodoclorometano con un derivado de organolitio, tal como n-butilitio, para dar una mezcla de reacción; dicha mezcla se reduce *in situ* con BH₃ en presencia de THF y se cicla a un derivado de epóxido de fórmula VII mediante reacción con alcóxidos o hidróxidos alcalinos.

La invención se ilustrará mejor a continuación mediante los siguientes ejemplos.

En los ejemplos, todos los porcentajes se dan en peso, la temperatura es en grados Celsius y la presión es la presión atmosférica, salvo que se indique lo contrario.

Ejemplo 1

Síntesis de ácido 6-fluoro-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico

Se añadió lentamente a una solución de 52 ml de metóxido de sodio al 30% en metanol (0,30 mol) a 5-10°C una solución de 20 g de 5'-fluoro-2'-hidroxiacetofenona (13 mol) en 100 ml de THF. A continuación se dejó a la temperatura alcanzar los 15°C y se añadieron 22 g de oxalato de dietilo (0,15 mol) entre 15 y 25°C para dar una solución completa. Se supervisó el desarrollo de la reacción por TLC hasta que la materia prima de partida era, como máximo, el 5%. Se ajustó la mezcla a pH 1-2 mediante adición de 20 ml de HCl al 36% (0,24 mol) y 100 ml de agua entre 5 y 15°C. Se eliminó por filtración el residuo sólido que se formó, a continuación se eliminó la capa acuosa por decantación. A continuación se lavó la capa orgánica con 40 ml de una solución acuosa de NaCl al 15% y se concentró a presión reducida a 40-50°C para dar un aceite de color amarillo.

Se disolvió este aceite residual en 100 ml de ácido acético glacial y 100 ml de agua a reflujo durante 17-20 h. Se filtró, después de refrigeración a 15-20°C, la suspensión del compuesto indicado en el título para dar, después de secado, 20 g de una materia sólida de color blanco o beige (rendimiento: 75%).

Puede obtenerse una segunda cosecha después de la concentración del licor madre y después del calentamiento del residuo en 50 ml de ácido acético glacial y 50 ml de agua a reflujo durante 20 h para hidrolizar el éster para dar un lote suplementario del compuesto indicado en el título (2-3 g).

Ejemplo 2

Síntesis de 6-fluoro-1-benzopiran-2-carboxilato de metilo

Se hidrogenaron a 4 bares de hidrógeno, en 200 ml de THF, 20 g de ácido 6-fluoro-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-

carboxílico (96 mmol) con 2 g de ácido metanosulfónico (20 mmol) y 2 g de Pd al 5% sobre carbón activado (tipo Escat 112, Engelhard) a 45-55°C hasta que ya no se observó consumo de hidrógeno. Pudo supervisarse el desarrollo de la reacción por TLC. A continuación se eliminó el catalizador por filtración y se concentró la mezcla de reacción hasta 40 ml a presión reducida. A continuación se añadieron 100 ml de metanol y se agitó la mezcla (solución) a 20-25°C hasta que se detectó menos del 1% de ácido 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-carboxílico (CCM). A continuación se concentró la solución a presión reducida y se disolvió el residuo en 60 ml de THF, a continuación se concentró a presión reducida para eliminar el agua por destilación azeotrópica para dar 20 g del compuesto indicado en el título (rendimiento: 100%).

δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 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 3

Síntesis de 2-cloro-1-(6-fluoro-1-benzopiran-2-il)-etanona

Se añadieron a temperatura ambiente 1,2 g de bromoclorometano (9,2 mmol) a una solución de 1 g de 6-fluoro-1-benzopiran-2-carboxilato de metilo (4,7 mmol) sin purificar en 15 ml de THF. A continuación se enfrió la solución a -80/-85°C y se añadieron lentamente 4,6 ml de n-BuLi 2,5 M en hexano (9,2 mmol) para mantener la temperatura interna entre -75°C y -80°. Se supervisó el desarrollo de la reacción por TLC. A continuación se acidificó la solución mediante adición de 1 ml de ácido acético glacial en 2 ml de THF entre -70°C y -80°C. A continuación se añadieron 5 ml de agua a 0°C y a continuación se eliminó la capa acuosa después de decantación. Se concentró la capa orgánica a presión reducida para dar el compuesto indicado en el título (1,05 g) en forma de un aceite de color amarillo (valoración por RMN: aproximadamente el 80% peso/peso).

δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 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 (M^+ . $C_{11}H_{10}ClFO_2$ requiere 228,03551).

Ejemplo 4

Síntesis de 2-cloro-1-(6-fluoro-1-benzopiran-2-il)-etanol

Se enfrió a 0°C en nitrógeno una solución agitada de 2-cloro-1-(6-fluoro-1-benzopiran-2-il)-etanona (0,33 g, 1,28 mmol, 88,4% A) en etanol (2,5 ml). Se añadió $NaBH_4$ (60,1 mg, 1,59 mmol) a la solución y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Después de verificar por CPG que el producto de partida había desaparecido, se diluyó la mezcla con agua desmineralizada (7 ml) y diclorometano (7 ml) y las fases se separaron. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 2-cloro-1-(6-fluoro-1-benzopiran-2-il)-etanol sin purificar en forma de una mezcla de diaestereoisómeros 54:46 (0,30 g, rendimiento 70%, 67,9% A).

δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 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 (M^+ . $C_{11}H_{12}ClFO_2$ requiere 230,05067).

Ejemplo 5

Síntesis de 6-fluoro-2-oxiranil-1-benzopirano

Se disolvió en i-PrOH (25 ml), en nitrógeno, 2-cloro-1-(6-fluoro-1-benzopiran-2-il)-etanol (2,5 g, 9,20 mmol, 84,9% A) y se enfrió la mezcla de reacción a 0°C. Se añadió a la solución una solución acuosa 2 M de NaOH (12,5 ml) en 5 minutos y se agitó la reacción durante 1 h 30 minutos. A continuación se diluyó la mezcla de reacción con tolueno (50 ml) y el pH se corrigió con ácido acético (0,12 g). A continuación se añadieron a la mezcla tolueno (50 ml) y agua desmineralizada (10 ml) y las fases se separaron después de la extracción. A continuación se lavaron las fases orgánicas recogidas con agua desmineralizada (50 ml). A continuación, la fase de tolueno se hizo anhidra por destilación azeotrópica y se concentró hasta estado seco en un evaporador rotatorio para dar 6-fluoro-2-oxiranil-1-benzopirano en forma de una mezcla de diaestereoisómeros 52:48 (2,0 g, rendimiento 96%, 86,1% A).

Diast. RR,SS: δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 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: δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 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 6

Síntesis de 2-cloro-1-((R)-6-fluoro-1-benzopiran-2-il)-etanona

Se añadieron a temperatura ambiente 2,5 g de bromoclorometano (18,8 mmol) a una solución de 2,0 g de (R)-6-fluoro-1-benzopiran-2-carboxilato de metilo obtenida después de la separación de la mezcla racémica correspondiente con una columna de cromatografía quiral (9,4 mmol, 96,6% A, ee > 99%) en 40 ml de THF. A

continuación se enfrió la solución a -80/-85°C y se añadieron lentamente 7,7 ml de n-BuLi 2,5 M en hexano (19 mmol) para mantener la temperatura interna a de -75°C a -80°C.

Se supervisó el desarrollo de la reacción por TLC. A continuación se acidificó la solución mediante adición de 2 ml de ácido acético glacial en 2 ml de THF a de -70°C a -80°C. A continuación se añadieron 10 ml de agua a -20/0°C y a continuación se eliminó la capa acuosa después de decantación. Se concentró la capa orgánica a presión reducida para dar el compuesto indicado en el título (2,2 g) en forma de una materia sólida de color beige (ee: 97,2%, 94,8% A).

A continuación opcionalmente se recrystalizó la materia sólida en una mezcla de acetato de etilo y de hexano para dar 1,73 g de 2-cloro-1-((R)-6-fluoro-1-benzopiran-2-il)-etanona en forma de una materia sólida de color beige (rendimiento 80%, ee: 99%, 97,6% A, $[\alpha]_D$: -27°).

CHIRAL OB-H 250*4,6 mm partículas 5 μ m, N-heptano-IPOH (95 V-5 V), 200 nm, enantiómero (R) TR = 20,6 minutos, enantiómero (S) 22,2 minutos.

δ_H (400 MHz; CDCl₃) 6,86-6,83 (2H, m, Ar), 6,80-6,75 (1H, m, Ar), 4,69-4,65 (1H, m), 4,63 (1H, d, 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).

Ejemplo 7

Síntesis de 2-cloro-1-((S)-6-fluoro-1-benzopiran-2-il)-etanona

Se añadieron a temperatura ambiente 2,5 g de bromoclorometano (18,8 mmol) a una solución de 2,0 g de (S)-6-fluoro-1-benzopiran-2-carboxilato de metilo sin purificar obtenido después de la separación de la mezcla racémica correspondiente con una columna de cromatografía quiral (9,4 mmol, 87,9% A, ee > 99%) en 40 ml de THF a temperatura ambiente. A continuación se enfrió la solución a -80/-85°C y se añadió lentamente 7,7 ml de n-BuLi 2,5 M en hexano (19 mmol) para mantener la temperatura interna a de -75°C a -80°C. Se supervisó el desarrollo de la reacción por TLC. A continuación se acidificó la solución mediante adición de 2 ml de ácido acético glacial en 2 ml de THF a de -70°C a -80°C. A continuación se añadieron 10 ml de agua a -20/0°C y a continuación se eliminó la capa acuosa después de decantación. Se concentró la capa orgánica a presión reducida para dar el compuesto indicado en el título (2,54 g) en forma de un aceite de color amarillo (ee: 99%, 94,8% A).

A continuación opcionalmente se purificó el aceite por cromatografía para dar 1,66 g de 2-cloro-1-((S)-6-fluoro-1-benzopiran-2-il)-etanona en forma de una materia sólida beige (rendimiento 76%, ee: 99%, 96,1% A, $[\alpha]_D$: +21°).

CHIRAL OB-H 250*4,6 mm partículas 5 μ m, N-heptano-IPOH (95 V-5 V), 200 nm, enantiómero (R) TR = 20,6 minutos, enantiómero (S) 22,2 minutos.

δ_H (400 MHz; CDCl₃) 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, 16,8), 2,91-2,72 (2H, m), 2,34-2,26 (1H, m), 2,13-2,03 (1H, m).

Ejemplo 8

Síntesis de una mezcla de (S)-2-cloro-1-((R)-6-fluoro-1-benzopiran-2-il)-etanol y de (R)-2-cloro-1-((R)-6-fluoro-1-benzopiran-2-il)-etanol

Se enfrió una solución agitada de 2-cloro-1-((R)-6-fluoro-1-benzopiran-2-il)-etanona (0,7 g, 3,06 mmol, 97,6% A) en etanol (10 ml) a 0°C en nitrógeno. Se añadió NaBH₄ (152 mg, 4 mmol) a la solución y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Después de verificar que el producto de partida había desaparecido por CPG, se diluyó la mezcla con agua (17 ml) y diclorometano (17 ml) y las fases se separaron. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar una mezcla de diaestereoisómeros de (S)-2-cloro-1-((R)-6-fluoro-1-benzopiran-2-il)-etanol y de (R)-2-cloro-1-((R)-6-fluoro-1-benzopiran-2-il)-etanol 55:45 (0,7 g, rendimiento 100%, 97,1% A). CHIRALPACK AD-H (250 x 4,6) mm partículas 5 μ m, N-heptano-IPOH (95 V-5 V), 281 nm, (S)-2-cloro-1-((R)-6-fluoro-1-benzopiran-2-il)-etanol: TR = 35,7 minutos; (R)-2-cloro-1-((R)-6-fluoro-1-benzopiran-2-il)-etanol: TR = 50,4 minutos.

δ_H (400 MHz; CDCl₃) 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 (M^+ . C₁₁H₁₂ClFO₂ requiere 230,05067).

Ejemplo 9

Síntesis de una mezcla de (R)-2-cloro-1-((S)-6-fluoro-1-benzopiran-2-il)-etanol y de (S)-2-cloro-1-((S)-6-fluoro-1-benzopiran-2-il)-etanol

Se enfrió a 0°C en nitrógeno una solución agitada de 2-cloro-1-((S)-6-fluoro-1-benzopiran-2-il)-etanona (0,7 g, 3,06 mmol, 96,1% A) en etanol (10 ml). Se añadió NaBH₄ (152 mg, 4 mmol) a la solución y se agitó la mezcla de reacción

durante 2 h. Después de verificar por CPG que el producto de partida había desaparecido, se diluyó la mezcla con agua (17 ml) y diclorometano (17 ml) y las fases se separaron. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar una mezcla de diaestereoisómeros de (R)-2-cloro-1-((S)-6-fluoro-1-benzopiran-2-il)-etanol y de (S)-2-cloro-1-((S)-6-fluoro-1-benzopiran-2-il)-etanol 55:45 (0,706 g, rendimiento 100%, 97,1% A).

CHIRALPACK AD-H (250 x 4,6) mm partículas 5 µm, N-heptano-IPOH (95 V-5 V), 281 nm, (R)-2-cloro-1-((S)-6-fluoro-1-benzopiran-2-il)-etanol: TR = 39,8 minutos; (S)-2-cloro-1-((S)-6-fluoro-1-benzopiran-2-il)-etanol: TR = 58,4 minutos.

δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 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 (M^+ . $C_{11}H_{12}ClFO_2$ requiere 230,05067).

Ejemplo 10

Síntesis de una mezcla de (R)-6-fluoro-2-(S)-oxiranil-1-benzopirano y de (R)-6-fluoro-2-(R)-oxiranil-1-benzopirano

Se disolvió en i-PrOH (8 ml), en nitrógeno, una mezcla de (S)-2-cloro-1-((R)-6-fluoro-1-benzopiran-2-il)-etanol y de (R)-2-cloro-1-((R)-6-fluoro-1-benzopiran-2-il)-etanol 55:45 (0,7 g, 3,03 mmol, 97,1% A) y se enfrió la mezcla de reacción a 0-5°C. Se añadió a la solución una solución acuosa 2 M de NaOH (4,1 ml) en 5 minutos y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h 30 minutos a 0-5°C y a continuación se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se diluyó la mezcla de reacción con tolueno (14 ml) y el pH se corrigió con ácido acético (0,305 g). A continuación se añadieron tolueno (14 ml) y agua (1,5 ml) a la mezcla y las fases se separaron después de la extracción. A continuación se lavaron las fases orgánicas recogidas con agua (14 ml). A continuación, la fase de tolueno se hizo anhidra por destilación azeotrópica y se concentró hasta estado seco en un evaporador rotatorio para dar una mezcla de diaestereoisómeros de (R)-6-fluoro-2-(S)-oxiranil-1-benzopirano y de (R)-6-fluoro-2-(R)-oxiranil-1-benzopirano 55:48 (0,56 g, rendimiento 95%, 94,4% A).

CHIRALPACK AD-H (250 x 4,6) mm partículas 5 µm, N-heptano-IPOH (95 V-5 V), 281 nm, (R)-6-fluoro-2-(S)-oxiranil-1-benzopirano: TR = 14,4 minutos; (R)-6-fluoro-2-(R)-oxiranil-1-benzopirano: TR = 18,2 minutos.

Diast. RR: δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 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. RS: δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 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 11

Síntesis de una mezcla de (S)-6-fluoro-2-(R)-oxiranil-1-benzopirano y de (S)-6-fluoro-2-(S)-oxiranil-1-benzopirano

Se disolvió en i-PrOH (8 ml), en nitrógeno, una mezcla de diaestereoisómeros de (R)-2-cloro-1-((S)-6-fluoro-1-benzopiran-2-il)-etanol y de (S)-2-cloro-1-((S)-6-fluoro-1-benzopiran-2-il)-etanol 55:45 (0,7 g, 3,03 mmol, 97,1% A) y se enfrió la mezcla de reacción a 0-5°C. Se añadió a la solución una solución acuosa 2 M de NaOH (4,1 ml) en 5 minutos y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h 30 minutos a 0-5°C y a continuación se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se diluyó la mezcla de reacción con tolueno (14 ml) y el pH se corrigió con ácido acético (0,305 g). A continuación se añadieron tolueno (14 ml) y agua (1,5 ml) a la mezcla y las fases se separaron después de la extracción. A continuación se lavaron las fases orgánicas recogidas con agua (14 ml). A continuación, la fase de tolueno se hizo anhidra por destilación azeotrópica y se concentró hasta estado seco en un evaporador rotatorio para dar una mezcla de diaestereoisómeros de (S)-6-fluoro-2-(R)-oxiranil-1-benzopirano y de (S)-6-fluoro-2-(S)-oxiranil-1-benzopirano 52:48 (0,57 g, rendimiento 95%, 94,4% A).

CHIRALPACK AD-H (250 x 4,6) mm partículas 5 µm, N-heptano-IPOH (95 V-5 V), 281 nm, (S)-6-fluoro-2-(R)-oxiranil-1-benzopirano: TR = 15,36 minutos; (S)-6-fluoro-2-(S)-oxiranil-1-benzopirano: TR = 20,32 minutos.

Diast. SS: δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 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: δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 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 12

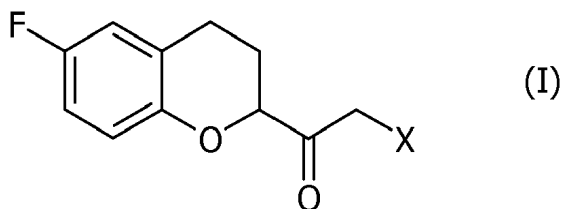
Síntesis de 6-fluoro-2-oxiranil-1-benzopirano

Se añadieron a temperatura ambiente 2,5 g de bromoclorometano (19 mmol) a una solución de 2,0 g de 6-fluoro-1-benzopiran-2-carboxilato de metilo sin purificar (9,5 mmol) en 40 ml de THF. A continuación se enfrió la solución a -80/-85°C y se añadieron lentamente 7,8 ml de n-BuLi 2,5 M en hexano (19,5 mmol) para mantener la temperatura interna a de -75°C a -80°C. Se supervisó el desarrollo de la reacción por TLC. A continuación se añadió lentamente una solución de BH_3 1 M en THF (10 ml, 10 mmol) para mantener la temperatura interna a de -70°C a -80°C. Se supervisó el desarrollo de la reacción por TLC. La mezcla se hidrolizó mediante adición de agua (15 ml) a 0°C y las

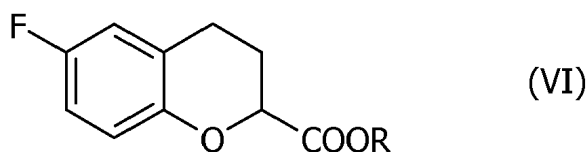
- 5 fases se separaron. A continuación se añadió una solución acuosa al 30% de hidróxido de sodio a la capa orgánica y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 h hasta que el 2-cloro-1-(6-fluoro-1-benzopiran-2-il)-etanol desapareció. Se enfrió la mezcla bifásica a 20-25°C, las fases se separaron. Se lavó la capa orgánica con agua (5 ml) y se concentró hasta estado seco para dar 6-fluoro-2-oxiranil-1-benzopirano en forma de una mezcla de los 4 diaestereoisómeros [(R,S); (S,R): (R,R); (S,S)] = 52:48 (1,7 g, rendimiento 91%).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula



en la que X es un átomo de halógeno, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula



en la que R es un grupo alquilo de C₁-C₆; con un derivado de halometililitio de fórmula Li-CH₂-X en la que X es tal como se ha definido anteriormente.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el derivado de halometililitio se forma en el sistema de reacción.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado por que** el derivado de halometililitio se forma mediante la adición de un reactivo de organolitio con un dihalometano.

4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado por que** el dihalometano es bromoclorometano.

5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 ó 4, **caracterizado por que** el reactivo de organolitio es n-butililitio.

6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 3 a 5, **caracterizado por que** el compuesto de fórmula (VI), el dihalometano y el reactivo de organolitio se utilizan en una relación molar de aproximadamente 1:2:2.

7. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el derivado de halometililitio es clorometililitio.

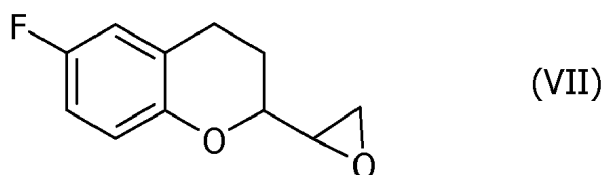
8. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la reacción de un compuesto de fórmula VI con un derivado de halometililitio se realiza en presencia de un disolvente.

9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado por que** el disolvente es tetrahidrofurano (THF).

10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la adición del halometililitio al compuesto de fórmula (VI) se realiza a una temperatura en el intervalo de -100°C a 0°C.

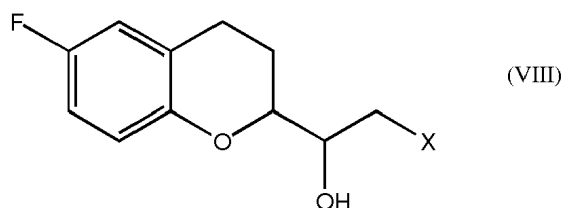
11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado por que** la adición del halometililitio se realiza a una temperatura en el intervalo de -85°C a -50°C.

12. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula



que comprende una conversión de un compuesto de fórmula (VI) en un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 1.

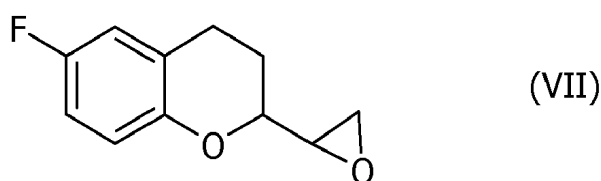
13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende además la reducción de un compuesto de fórmula I para dar un compuesto de fórmula (VIII):



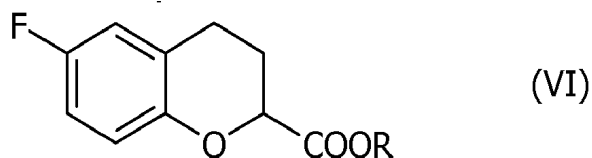
en la que X es un átomo de halógeno,

5 y la reacción de dicho compuesto de fórmula (VIII) con una base para dar el compuesto epóxido de fórmula (VII).

14. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula



que comprende la reacción de un compuesto de fórmula



10 en la que R es un grupo alquilo de C₁-C₆; con un derivado de halometililitio de fórmula Li-CH₂-X en la que X es un átomo de halógeno, para dar una mezcla de reacción; la reducción *in situ* de dicha mezcla de reacción; y la ciclación en presencia de una base.

15. Procedimiento de preparación de nebivolol que comprende la conversión de un compuesto de fórmula (VI) en un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 1.

15 16. Procedimiento de preparación de nebivolol que comprende una conversión de tipo «one-pot» (en un solo recipiente) de un compuesto de fórmula (VI) en un compuesto de fórmula (VII) de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 14.