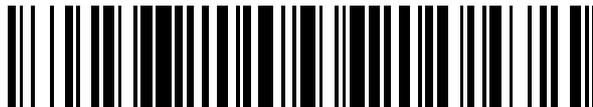


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 982**

51 Int. Cl.:

C07D 311/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.03.2009 PCT/EP2009/053051**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2009 WO09121710**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2009 E 09726958 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 2265596**

54 Título: **Proceso para preparar neбиволол**

30 Prioridad:

31.03.2008 IT MI20080547

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

08.11.2016

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;
MASSACCESI, FRANCO;
MUNARI, ILARIA;
COTARCA, LIVIUS y
FOLETTTO, JOHNNY**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

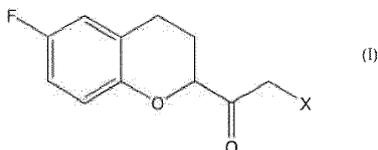
ES 2 588 982 T3

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 preparar nebevivolol

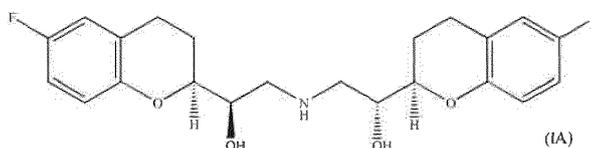
La presente invención se refiere a un proceso para preparar nebevivolol y, más especialmente, a un método para reducir de manera estereoselectiva un intermedio de tipo alfa-halocetona de fórmula



5

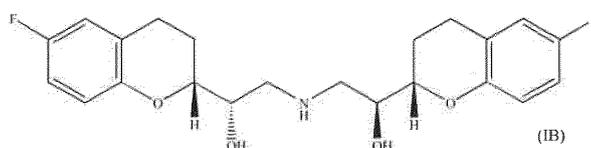
útil para preparar nebevivolol.

El nebevivolol (en lo sucesivo en la presente NBV) es una mezcla de cantidades idénticas de $[2S[2R^*[R[R^*]]]]$ α,α' -[imino-bis(metileno)]bis[6-fluoro-croman-2-metanol] (en lo sucesivo en la presente *d*-NBV) de fórmula (IA)



10

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



15

El nebevivolol se caracteriza por sus propiedades adrenérgicas β -bloqueantes y es útil para tratar la hipertensión esencial. Tiene propiedades básicas y se puede convertir en sus sales de adición mediante el tratamiento con ácidos adecuados. La sal de adición de ácido clorhídrico es el producto comercializado.

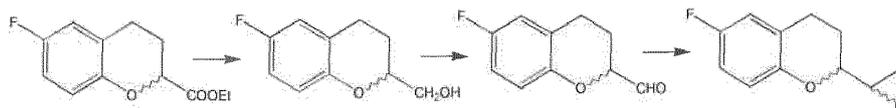
20

En la técnica existe constancia de que la síntesis de las estructuras moleculares del α,α' -[imino-bis(metileno)]bis[croman-2-metanol] resulta problemática para el experto debido a que los cuatro átomos de carbono asimétricos generan una mezcla de 16 estereoisómeros (en el caso de sustituciones asimétricas) o una mezcla de 10 estereoisómeros (en el caso de sustituciones simétricas). Como resulta evidente debido a la presencia de simetría en la estructura del nebevivolol, se pueden generar 10 estereoisómeros en total.

En la bibliografía se han publicado varios procesos para preparar nebevivolol.

25

La patente EP 145067 (Janssen Pharmaceutica NV) describe un método para preparar NBV que comprende sintetizar mezclas diastereoisoméricas de derivados del epóxido de cromo de acuerdo con el siguiente esquema sintético



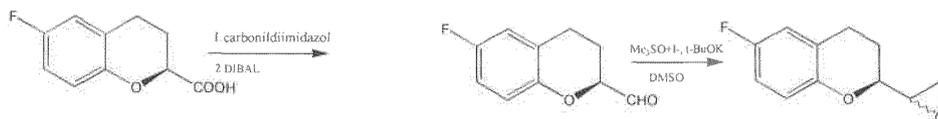
30

El éster etílico del ácido 6-fluorocromanocarboxílico, obtenido a partir de la esterificación del ácido correspondiente, se reduce con dihidro-bis-(2-metoxietoxi)aluminato de sodio para obtener un alcohol primario; el producto se hace reaccionar con cloruro de oxalilo y a continuación con trietilamina a -60 °C para obtener el correspondiente aldehído racémico que a continuación se convierte en el epóxido como una mezcla de los estereoisómeros (*R,S*), (*S,R*), (*R,R*) y (*S,S*), los cuales a su vez se separan cromatográficamente en dos mezclas racémicas, epóxidos (*R,S*) y (*S,R*) (Mezcla A) y epóxidos (*S,S*) y (*R,R*) (Mezcla B), respectivamente. Dichos derivados de epóxido representan los

intermedios clave del proceso.

La patente EP 334429 (Janssen Pharmaceutica NV) describe sustancialmente el mismo proceso sintético al que se hace referencia en la patente anterior y se dirige especialmente a la preparación de los isómeros ópticos individuales (*R,S,S,S*) y (*S,R,R,R*) de NBV.

- 5 En este ejemplo, el ácido 6-fluorocromanocarboxílico se resuelve para obtener sus enantiómeros individuales mediante el tratamiento con (+)-deshidroabietilamina. Dichos enantiómeros individuales se convierten por separado en sus epóxidos correspondientes, lo que da como resultado una mezcla de dos diastereoisómeros. El siguiente esquema sintético describe, por ejemplo, la conversión del derivado del ácido (*S*).



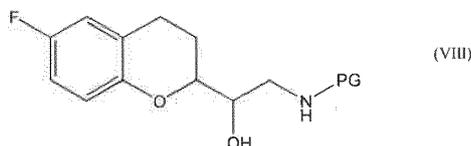
- 10 La solicitud de patente de tramitación conjunta PCT/EP2007/008549 en el nombre del mismo solicitante describe un método mejorado para sintetizar epóxidos de 6-fluorocromano que comprende la conversión de un 6-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-croman-2-carboxilato de alquilo o arilo en 2-halo-1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il)etanona (en lo sucesivo en la presente, alfa-halocetona) mediante el iluro de sulfoxonio; la reducción de dicha alfa-halocetona para generar el correspondiente 2-halo-1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il)etanol (en lo sucesivo en la presente halohidrina); y la ciclación en presencia de una base para generar el correspondiente derivado de tipo epóxido como una mezcla de cuatro estereoisómeros (*R,S*), (*S,R*), (*R,R*) y (*S,S*), respectivamente.

La reacción de reducción se lleva a cabo de acuerdo con técnicas conocidas.

Específicamente, dicha reducción del intermedio de tipo alfa-halocetona se produce con borohidruro de sodio en presencia de un disolvente alcohólico, entre los cuales se prefiere el etanol, opcionalmente en una mezcla acuosa.

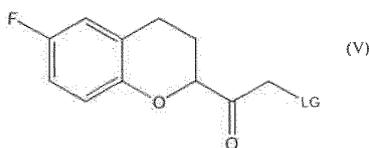
- 20 Las solicitudes de patente EP 1803715 y EP 1803716 (Cimex Pharma AG y Universidad de Zurich) describen un proceso alternativo para la preparación de NBV en forma racémica y de sus enantiómeros puros.

El proceso contempla, entre otros, proporcionar un compuesto de fórmula



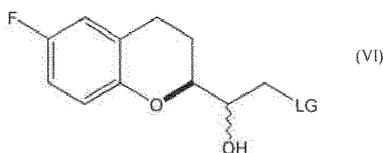
- 25 como un compuesto diastereoisoméricamente puro que comprende al menos un 95% de la configuración *RS/SR* o *RR/SS*, donde PG es hidrógeno o un grupo protector de aminas.

Dicho proceso para proporcionar un compuesto de fórmula VIII incluye la preparación de un compuesto racémico de fórmula

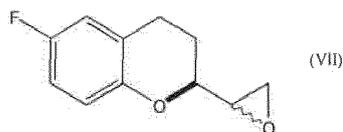


donde

- 30 LG es un átomo de cloro o bromo; la reducción de un compuesto racémico de fórmula V en un disolvente y, opcionalmente, en presencia de un ácido de Lewis para proporcionar una mezcla diastereoisomérica de un compuesto de fórmula



que forma una mezcla de diastereoisómeros de un compuesto de fórmula



5 hacer reaccionar los diastereoisómeros que el compuesto de fórmula VII con NH_2PG para obtener un compuesto de fórmula VIII como una mezcla de diastereoisómeros y separar ópticamente los diastereoisómeros del compuesto de fórmula VIII de la mezcla de diastereoisómeros mediante una cristalización fraccionada, opcionalmente después de formar una sal.

En dicho proceso, se describen varios métodos para reducir el intermedio de fórmula V para obtener un compuesto de fórmula VI en dos posibles mezclas racémicas que tiene la configuración *sin* (*RR/SS*) o *anti* (*RS/SR*).

10 En particular, se estudiaron una serie de agentes reductores, catalizadores, disolventes y condiciones de reacción (remítase a la Tabla 2 del documento EP 1803715, páginas 33-37) con el objetivo de obtener mezclas racémicas útiles para la preparación de NBV.

Sin embargo, los intentos de reducción realizados tuvieron como resultado la obtención de mezclas racémicas que tenían proporciones variables de las configuraciones *RR/SS* respecto a *RS/SR*.

15 Dada la falta de éxito de la hipótesis de una reducción diastereoselectiva que conduzca a excesos diastereoisoméricos elevados capaces de evitar una separación cromatográfica, la solicitud de patente sugiere que la mezcla de los compuestos de fórmula VI se conviertan, mediante el epóxido de cromano VII, en un compuesto de fórmula VIII cuya cristalización fraccionada permitiría obtener mezclas de estereoisómeros útiles para continuar con la síntesis.

20 Cabe señalar la presencia después de la cristalización de una cantidad de aproximadamente un 5% de la pareja no deseada de estereoisómeros. M. Srebnik *et al.* (*J. Org. Chem.*, vol 53, n.º 13, 1988, páginas 2916-2920) divulga la reducción enantioselectiva de 2-haloacetofenonas con (-)-B-clorodiisopinocanfeilborano para obtener los enantiómeros *R* de las correspondientes halohidrinas con un exceso enantiomérico elevado; dichas halohidrinas se convierten posteriormente en *R*-feniloxirano con la misma pureza enantiomérica.

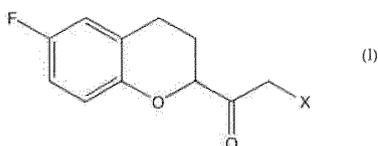
En la técnica se conoce la función esencial del compuesto epóxido de 6-fluorocromano para preparar NBV.

25 A la vista de la estereoquímica específica del principio activo, la función de dicho epóxido en forma de una mezcla racémica útil o en forma de los estereoisómeros únicos relacionados es aún más crucial.

Por lo tanto, sería deseable estudiar métodos alternativos para preparar el intermedio, que permitan superar los inconvenientes que presentan los procesos descritos en la técnica anterior.

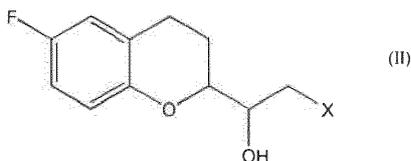
30 Los autores han descubierto recientemente, y de manera sorprendente, una síntesis sencilla y eficaz de los epóxidos de 6-fluorocromano en forma de mezclas racémicas útiles para preparar NBV, mediante la reducción estereoselectiva de derivados conocidos de tipo alfa-halocetonas mediante el uso de (+)- o (-)-B-clorodiisopinocanfeilborano como un agente reductor.

Por lo tanto, constituye un primer objeto de la presente invención un proceso para reducir un compuesto de fórmula



donde X es halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilsulfonilo o un grupo arilsulfonilo;

35 para obtener un compuesto de fórmula



como un compuesto diastereoisoméricamente puro de configuración *RS/SR*, caracterizado por que dicha reducción

se lleva a cabo utilizando (+)-B-clorodiisopinocanfeilborano o (-)-B-clorodiisopinocanfeilborano.

El compuesto de fórmula I se puede preparar de acuerdo con técnicas conocidas, en particular, de acuerdo con los procesos descritos en la solicitud de patente de tramitación conjunta PCT/EP2007/008549 y las solicitudes EP1803715 y EP1803716.

- 5 El (+)-B-clorodiisopinocanfeilborano, identificado normalmente como (+)-DIP-Chloride™, es un conocido agente reductor comercializado en forma sólida. El (-)-B-clorodiisopinocanfeilborano, identificado normalmente como (-)-DIP-Chloride™, es también un conocido agente reductor comercializado en forma sólida o en solución. En la técnica existe constancia de la reducción de grupos cetona mediante agentes reductores tales como organoboranos y, en particular, mediante el uso de agentes reductores específicos objeto de la invención.
- 10 Por lo general, la reacción de un compuesto de fórmula I con (+)- o (-)-DIP-Chloride™ para obtener un compuesto de fórmula II se lleva a cabo en presencia de uno o más disolventes orgánicos, opcionalmente en una mezcla.

La reducción objeto de la invención también se puede llevar a cabo a gran escala.

- 15 Los disolventes adecuados para la reducción objeto de la invención son los disolventes orgánicos inertes como los hidrocarburos, tales como el benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano, heptano, octano y similares; hidrocarburos clorados tales como cloruro de metileno, dicloruro de etileno, tetracloruro de carbono y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, benzonitrilo y similares; disolventes apolares apróticos tales como sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida y similares; éteres cíclicos tales como dioxano, tetrahidrofurano y similares; éteres lineales tales como éter etílico, éter *tert*-butil metílico y similares; o mezclas de estos. Los disolventes preferidos son el éter *tert*-butil metílico, tetrahidrofurano, heptano, hexano, tolueno o mezclas de estos.

- 20 Entre los disolventes, se prefiere aún más el tolueno.

Por lo general, la reacción de un compuesto de fórmula I con (+)- o (-)-DIP-Chloride™ para obtener un compuesto de fórmula II se lleva a cabo a una temperatura entre -78 °C y 100 °C.

Preferentemente, la reducción se lleva a cabo a una temperatura entre -25 °C y 25 °C. Aún más preferentemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

- 25 En un aspecto de la invención, la mezcla obtenida por reacción de un compuesto de fórmula I con un agente reductor objeto de la invención se puede neutralizar, de acuerdo con técnicas convencionales, añadiendo un derivado capaz de complejar los productos secundarios de tipo boronato.

En general, se utiliza etanolamina para eliminar, mediante filtración, el complejo cristalino dietanolamina-boro.

- 30 Por lo general, en la reducción objeto de la invención, se utilizan proporciones molares iguales o superiores a 1 entre el agente reductor y el sustrato.

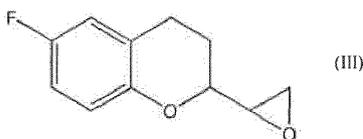
Preferentemente, la reacción de reducción objeto de la presente invención se lleva a cabo utilizando (+)-B-clorodiisopinocanfeilborano.

- 35 En un aspecto de la invención, la reacción se lleva a cabo añadiendo una solución de un compuesto de fórmula I en un disolvente adecuado a una solución del agente reductor, preferentemente (+)-B-clorodiisopinocanfeilborano, en un disolvente adecuado mantenido a una temperatura entre -78 °C y 100 °C.

En un aspecto preferido de la invención, se añade un compuesto de fórmula I al agente reductor a una temperatura entre -25 °C y 25 °C.

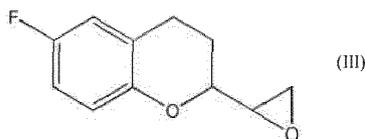
Preferentemente, se añade un compuesto de fórmula I al agente reductor a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

- 40 Constituye otro objeto de la presente invención un proceso para preparar un compuesto de fórmula



como un compuesto diastereoisoméricamente puro de configuración *RR/SS* que comprende un proceso de reducción tal como se ha expuesto anteriormente.

Constituye otro objeto de la presente invención un proceso para preparar un compuesto de fórmula



tal como se ha expuesto anteriormente que además comprende la reacción de un compuesto de fórmula II con una base para obtener un compuesto de tipo epóxido de fórmula III.

5 La reacción de un compuesto de fórmula II para obtener un compuesto de fórmula III se lleva a cabo de acuerdo con técnicas conocidas.

En un aspecto de la invención, la ciclación de un compuesto de fórmula II para obtener el compuesto de tipo epóxido de fórmula III se lleva a cabo tal como se expone en la solicitud de patente de tramitación conjunta mencionado anteriormente PCT/EP2007/008549.

10 En general, la ciclación se lleva a cabo mediante la reacción de un compuesto de fórmula II con alcóxidos o hidróxidos alcalinos en presencia de éteres o disolventes alcohólicos, opcionalmente en una mezcla.

De acuerdo con un aspecto preferido de la invención, la reacción se lleva a cabo con una base tal como *t*-butóxido de potasio en presencia de una mezcla de isopropanol/THF. Como alternativa, la reacción se lleva a cabo con una base tal como hidróxido de sodio en presencia de isopropanol.

La temperatura de la reacción está generalmente entre -25 °C y 100 °C.

15 Preferentemente, la reacción de ciclación se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

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

El experto conoce grupos salientes adecuados tales como alquil- o arilsulfonatos.

Preferentemente, X es halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo saliente apropiado tal como mesilato o tosilato.

Aún más preferentemente, X es un grupo hidroxilo.

20 Aún más preferentemente, X es un átomo de cloro.

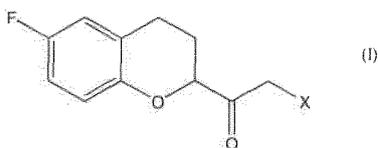
En la presente invención, la expresión "para obtener un compuesto de fórmula II como un compuesto diastereoisoméricamente puro de configuración *RS/SR*" se refiere a un compuesto obtenido como una mezcla sustancialmente pura de los isómeros ópticos de configuración *RS* y *SR*, es decir, de los enantiómeros (*S*)-2-cloro-1-((*R*)-6-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il)etanol y (*R*)-2-cloro-1-((*S*)-6-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il)etanol.

25 En la presente invención, la expresión "para obtener un compuesto de fórmula III como un compuesto diastereoisoméricamente puro de configuración *RR/SS*" se refiere a un compuesto obtenido como una mezcla sustancialmente pura de los isómeros ópticos de configuración *RR* y *SS*, es decir, de los enantiómeros (*R*)-6-fluoro-3,4-dihidro((*R*)-oxiran-2-il)-2*H*-cromeno y (*S*)-6-fluoro-3,4-dihidro((*S*)-oxiran-2-il)-2*H*-cromeno.

30 A efectos de la presente invención, es evidente que se prefiere obtener una mezcla racémica de los compuestos de fórmula II y/o III definidos anteriormente los cuales, si se tratan de manera apropiada, conducen a la preparación del producto final NBV.

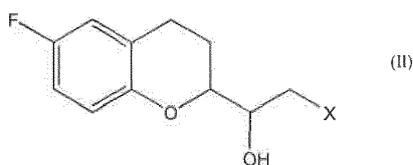
Dichos derivados de tipo epóxido parcialmente resueltos representan, como es bien sabido, intermedios clave el proceso de preparación de NBV.

35 Constituye otro objeto de la presente invención un proceso para sintetizar neбиволол que comprende la reducción de un compuesto de fórmula



donde X es tal como se define anteriormente;

para obtener un compuesto de fórmula



como un compuesto diastereoisoméricamente puro de configuración *RR/SS* tal como se ha expuesto anteriormente. El proceso objeto de la presente invención comprende el uso de un reactivo que se pueda obtener comercialmente de una manera sencilla.

- 5 DIP-Chloride™ es un reactivo quiral muy conocido que, sin embargo, se utiliza normalmente en reducciones asimétricas, enantioselectivas de sustratos cetónicos proquirales.

Por lo tanto, en primer lugar, cabe destacar que, sorprendentemente, en la reacción de reducción de acuerdo con la invención tanto (+)- como (-)-DIP-Chloride™ resultaron ser unos agentes reductores diastereoselectivos excelentes capaces de proporcionar un producto caracterizado por excesos diastereoisoméricos elevados (*RS/SR* con aproximadamente un 99% de e.d. en el nivel de la halohidrina y *RR/SS* con aproximadamente un 98% de e.d. tras la ciclación del epóxido de cromano) y, además, por excesos enantioméricos bajos.

10

Además, el aspecto inventivo más relevante que se puede asociar con el proceso de la invención es, sin lugar a dudas, la posibilidad de evitar la separación cromatográfica de los intermedios con una configuración óptica útil para el proceso de preparación de la mezcla racémica de NBV.

- 15 Así pues, resulta evidente que el método de reducción objeto de la invención constituye una alternativa sintética eficaz y económica para preparar intermedios clave para preparar el principio activo NBV.

Otro objeto de la presente invención es el compuesto: (*S*^{*})-2-cloro-1-((*R*^{*})-6-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il)etanol caracterizado por un exceso diastereoisomérico de al menos un 99%;

como intermedio útil en la preparación de neбиволол.

- 20 Constituye otro objeto de la presente invención un proceso para reducir un compuesto de fórmula I tal como se ha expuesto anteriormente, caracterizado por que el compuesto de fórmula II, (*S*^{*})-2-cloro-1-((*R*^{*})-6-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il)etanol, se obtiene con un exceso diastereoisomérico de al menos un 99%.

Constituye un objeto más de la presente invención un proceso para preparar un compuesto de fórmula III tal como se ha expuesto anteriormente, caracterizado por que dicho compuesto de fórmula III, (*R*^{*})-6-fluoro-3,4-dihidro-2((*R*^{*})oxiran-2-il)-2*H*-cromeno, se obtiene con un exceso diastereoisomérico de al menos un 98%.

25

Constituye otro objeto más de la presente invención, el uso de (+)- o (-)-DIP-Chloride™ en la preparación de NBV.

Una realización práctica del proceso objeto de la presente invención comprende la reducción de una alfa-halocetona racémica de fórmula I para obtener la halohidrina de fórmula II utilizando (+)- o (-)-DIP-Chloride™ y la ciclación para obtener el derivado de tipo epóxido de fórmula III en presencia de una base.

- 30 Una realización práctica preferida del proceso objeto de la presente invención comprende la reducción de una alfa-clorocetona racémica de fórmula I para obtener la clorohidrina de fórmula II mediante la reacción con (+)-DIP-Chloride™ en presencia de un disolvente orgánico, preferentemente un hidrocarburo aromático, a una temperatura comprendida entre -25 °C y 25 °C, preferentemente a aproximadamente 0 °C, y la ciclación para obtener el derivado de tipo epóxido de fórmula III mediante la reacción con alcóxidos o hidróxidos alcalinos en presencia de éteres o disolventes alcohólicos, opcionalmente en una mezcla.
- 35

Para ilustrar mejor la invención se proporcionan a continuación los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Síntesis de (*S*^{*})-2-cloro-1-((*R*^{*})-6-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il)etanol.

- Se enfría una solución de (+)-B-clorodiisopinocanfeilborano [(+)-DIP-Chloride™] (2.10 g, 6.55 mmoles) en tolueno (7 mL) hasta 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Sobre la solución agitada magnéticamente, se añade, a lo largo de 3 horas, una solución de 2-cloro-1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il)etanol (1.0 g, 4.373 mmoles) en tolueno (3 mL). Después de finalizar la adición, la mezcla se agita a 0 °C durante 20 horas más. Sobre la mezcla de reacción se añade acetona (0.5 g), seguida por una solución acuosa al 10% p/p (5 mL) de carbonato de sodio y a continuación agua desmineralizada (5 mL). La mezcla de reacción se calienta hasta 20 °C al finalizar las adiciones y se transfiere a un embudo de separación. La mezcla se diluye con agua desmineralizada (5 mL) y tolueno (5 mL) y
- 40
- 45

se separan las fases. La fase orgánica se lava a continuación con más agua desmineralizada (15 mL) y se concentra y seca al vacío para obtener (*S*^{*})-2-cloro-1-((*R*^{*})-6-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il)etanol (99% de e.d. según GC) crudo. El producto se purifica por cromatografía sobre sílice utilizando una mezcla de elución 9:1 de tolueno:acetato de etilo. Después de la separación, se aísla el producto (*S*^{*})-2-cloro-1-((*R*^{*})-6-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il)etanol como un aceite incoloro (0.64 g, 63%).

Diast. (*SR,RS*): δH (400 MHz; CDCl₃) 6.83-6.73 (3H, m), 4.21-4.16 (1H, m), 3.94-3.88 (1H, m), 3.83-3.77 (1H, m), 3.74-3.68 (1H, m), 2.97-2.75 (2H, m), 2.45-2.33 (1H, -OH, a), 2.02-1.96 (2H, m); m/z (EI) 230.050989 (M⁺. C₁₁H₁₂ClFO₂ requiere 230.05067).

Ejemplo 2

10 Síntesis de (*S*^{*})-2-cloro-1-((*R*^{*})-6-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il)etanol.

Se enfría una solución de (-)-B-clorodiisopinocanfeilborano [(-)-DIP-Chloride™] (2.10 g, 6.55 mmoles) en tolueno (7 mL) hasta 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Sobre la solución agitada magnéticamente, se añade, a lo largo de 3 horas, una solución de 2-cloro-1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il)etanona (1.0 g, 4.373 mmoles) en tolueno (3 mL). Después de finalizar la adición, la mezcla se agita a 0 °C durante 20 horas más. Sobre la mezcla de reacción se añade acetona (0.5 g), seguida por una solución acuosa al 10% p/p (5 mL) de carbonato de sodio y a continuación agua desmineralizada (5 mL). La mezcla de reacción se calienta hasta 20 °C al finalizar las adiciones y se transfiere a un embudo de separación. La mezcla se diluye con agua desmineralizada (5 mL) y tolueno (5 mL) y se separan las fases. La fase orgánica se lava a continuación con más agua desmineralizada (15 mL) y se concentra y seca al vacío para obtener (*S*^{*})-2-cloro-1-((*R*^{*})-6-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il)etanol (98% de e.d. según GC) crudo. El producto se purifica por cromatografía sobre sílice utilizando una mezcla de elución 9.5:0.5 de tolueno:acetato de etilo. Después de la separación, se aísla el producto (*S*^{*})-2-cloro-1-((*R*^{*})-6-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il)etanol como un aceite incoloro (0.31 g, 31%).

Diast. (*SR,RS*): δH (400 MHz; CDCl₃) 6.83-6.73 (3H, m), 4.21-4.16 (1H, m), 3.94-3.88 (1H, m), 3.83-3.77 (1H, m), 3.74-3.68 (1H, m), 2.97-2.75 (2H, m), 2.45-2.33 (1H, -OH, a), 2.02-1.96 (2H, m); m/z (EI) 230.050989 (M⁺. C₁₁H₁₂ClFO₂ requiere 230.05067).

Ejemplo 3

Síntesis de (*R*^{*})-6-fluoro-3,4-dihidro-2-((*R*^{*})-oxiran-2-il)-2*H*-cromeno.

El compuesto (*S*^{*})-2-cloro-1-((*R*^{*})-6-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il)etanol obtenido en el Ejemplo 1 (320 mg, 1.387 mmoles) se disuelve en *i*-PrOH (2 mL) en nitrógeno y la mezcla de reacción se enfría hasta 0 °C. Sobre la mezcla agitada magnéticamente se añade una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1.39 mL) durante 10 min. La mezcla se agita durante 2 horas a 0 °C, a continuación, se diluye con tolueno (5 mL) y se transfiere a un embudo de separación. La mezcla bifásica se diluye adicionalmente con tolueno (5 mL) y agua desmineralizada (5 mL) y se separan las fases. La fase orgánica se lava con agua desmineralizada (10 mL) y se concentra al vacío para obtener (*R*^{*})-6-fluoro-3,4-dihidro-((*R*^{*})-oxiran-2-il)-2*H*-cromeno como un aceite amarillo (200 mg, 74%, 98% de e.d. según GC).

Diast. (*RR,SS*): δH (400 MHz; CDCl₃) 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).

Ejemplo 4

Síntesis de (*R*^{*})-6-fluoro-3,4-dihidro-2-((*R*^{*})-oxiran-2-il)-2*H*-cromeno.

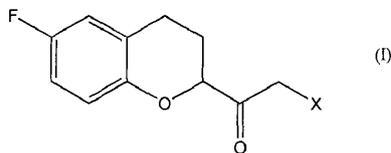
El compuesto (*S*^{*})-2-cloro-1-((*R*^{*})-6-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il)etanol obtenido en el Ejemplo 2 (200 mg, 0.867 mmoles) se disuelve en *i*-PrOH (1.6 g) en nitrógeno y la mezcla de reacción se enfría hasta 0 °C. Sobre la mezcla agitada magnéticamente se añade una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (0.9 mL) durante 10 min. La mezcla se agita durante 1 hora a 0 °C, a continuación, se diluye con tolueno (5 mL) y se transfiere a un embudo de separación. La mezcla bifásica se diluye adicionalmente con tolueno (5 mL) y agua desmineralizada (5 mL) y se separan las fases. La fase orgánica se lava con agua desmineralizada (10 mL) y se concentra al vacío para obtener (*R*^{*})-6-fluoro-3,4-dihidro-((*R*^{*})-oxiran-2-il)-2*H*-cromeno como un aceite amarillo (110 mg, 87%, 95% de e.d. según GC).

ES 2 588 982 T3

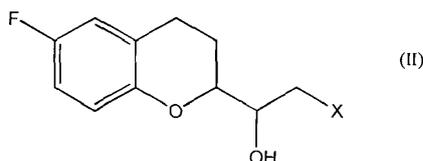
Diast. (*RR,SS*): δ H (400 MHz; CDCl₃) 6.81-6.72 (3H, m), 3.88-3.82 (1H, m), 3.21-3.17 (1H, m), 2.89-2.76 (4H, m), 2.1-2.00 (1H, m), 1.97-1.87 (1H, m).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para reducir un compuesto de fórmula



5 donde X es un halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilsulfoniloxi o un grupo arilsulfoniloxi; para obtener un compuesto de fórmula



como un compuesto diastereoisoméricamente puro de configuración *RS/SR* **caracterizado por que** dicha reducción se lleva a cabo utilizando (+)-B-clorodiisopinocanfeilborano o (-)-B-clorodiisopinocanfeilborano.

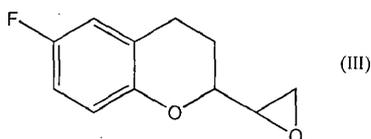
10 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la reducción se lleva a cabo en presencia de uno o más disolventes orgánicos, opcionalmente en una mezcla.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, donde la reducción se lleva a cabo en tolueno.

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la reducción se lleva a cabo a una temperatura entre -25 °C y 25 °C.

15 5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la reducción se lleva a cabo utilizando una proporción molar de agente reductor/sustrato igual o superior a 1.

6. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula



20 como un compuesto diastereoisoméricamente puro de configuración *RR/SS* que comprende un proceso de reducción de acuerdo con la reivindicación 1.

7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, que además comprende la ciclación de un compuesto de fórmula II con una base para obtener un compuesto de fórmula III.

25 8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7, donde dicha ciclación se lleva a cabo mediante la reacción de un compuesto de fórmula II con alcóxidos o hidróxidos alcalinos en presencia de éteres o disolventes alcohólicos, opcionalmente en una mezcla.

9. Un proceso para preparar neбиволол que comprende un proceso de reducción de acuerdo con la reivindicación 1.

10. Un proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, donde la reducción se lleva a cabo utilizando (+)-B-clorodiisopinocanfeilborano.

11. Un proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, donde X es cloro o un grupo hidroxilo.

30 12. Un compuesto de fórmula (*S*^{*})-2-cloro-1-((*R*^{*})-6-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il)etanol **caracterizado por** un exceso diastereoisomérico de al menos un 99%.