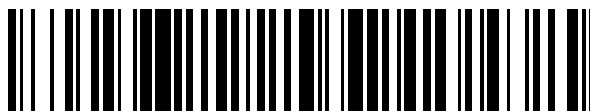


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 973**

51 Int. Cl.:

C07D 311/58

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2014** **E 14155299 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018** **EP 2907809**

54 Título: **Proceso sin base para la preparación de compuestos intermedios de cetona que se pueden usar para fabricar neбиволол**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.02.2019

73 Titular/es:

**CORDEN PHARMA INTERNATIONAL GMBH
(100.0%)
Otto-Hahn-Strasse
68723 Plankstadt, DE**

72 Inventor/es:

**FREIFELD, ILIA;
JAS, GERHARD;
KESSELER, KURT y
DAUER, RICHARD, ROBERT**

74 Agente/Representante:

**INGENIAS CREACIONES, SIGNOS E
INVENCIONES, SLP**

ES 2 700 973 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

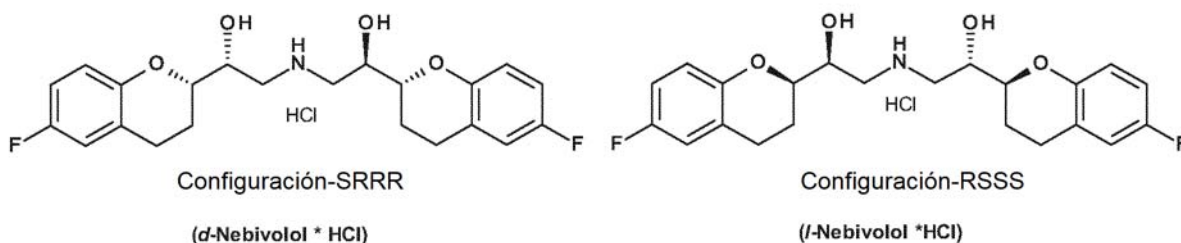
Proceso sin base para la preparación de compuestos intermedios de cetona que se pueden usar para fabricar neбиволol

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de una cetona necesaria por ejemplo como un compuesto intermedio para la síntesis de Nebivolol y su sal de clorhidrato. La invención también se refiere a dichas cetonas, el uso de dichas cetonas y métodos para aplicar dichas cetonas.

Antecedentes de la invención

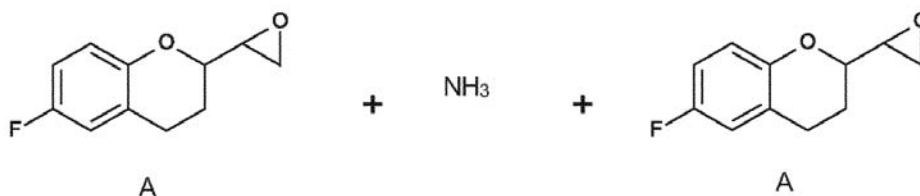
El neбиволol ((±)-[(S,R,R,R)+(R,S,S,S)]-α,α'-[iminobis(metilen)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzo-piran-2-metanol]) y su sal de HCl farmacéuticamente activa – como se desvela en el documento US 4654362 A y su réplica, el documento EP 0145067 A2 – es un bloqueador adrenérgico β1 potente y selectivo usado para tratamiento de la presión sanguínea elevada. El Nebivolol*HCl (clorhidrato de neбиволol) se aplica como un racemato y consiste en los dos enantiómeros: *d*-neбиволol*HCl e *l*-neбиволol*HCl.



Se han desvelado numerosas síntesis para la preparación de clorhidrato de neбиволol, por ejemplo en los documentos de patente US 4654362 A (JANSSEN), EP 0334429 A1 (JANSSEN), WO 2004/041805 A1 (EGIS), WO 2006/016376 A1 y WO 2007/083318 A1 (HETERO DRUGS), WO 2006/025070 A2 (TORRENT), WO 2008/010022 A2 (CIMEX), WO 2008/064826 A2 y en los documentos de patente WO 2008/064827 A2 (ZACH), WO 2009/082913 A1, CN 101463024 A, WO 2010/049455 (ZACH) y WO 2010/089764 A1 (ZACH).

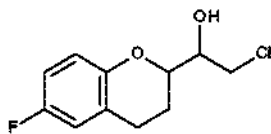
El desafío en cada proceso para la fabricación de Nebivolol o su sal de HCl farmacéuticamente activa es su estructura única ya que el Nebivolol contiene cuatro centros quirales que dan como resultado 16 isómeros teóricos. De hecho, el número total de diastereómeros se reduce a solamente 10 debido a la simetría plana a través del átomo de N de la molécula. Como consecuencia, esta simetría plana provoca cortes retrosintéticos similares en la mayoría de las síntesis publicadas.

No de forma sorprendente, la mayoría de los procesos informados aplican la reacción de componentes básicos de 6-fluoro-3,4-dihidro-2-oxiranil-2H-1-benzopirano de la fórmula **A** (Esquema 1) de estereoquímica apropiada formalmente con amoníaco, un ion amino primario o azida adecuadamente protegido.



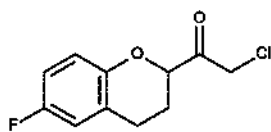
Esquema 1: Componentes básicos **A** para la fabricación de Nebivolol

Además de otros métodos, los precursores adecuados de epóxidos de fórmula **A** son cloroalcoholes **B**



B

5 informados por primera vez en el documento EP 1803715 A1. Normalmente, los cloroalcoholes se pueden sintetizar a partir de clorocetonas de fórmula **C**

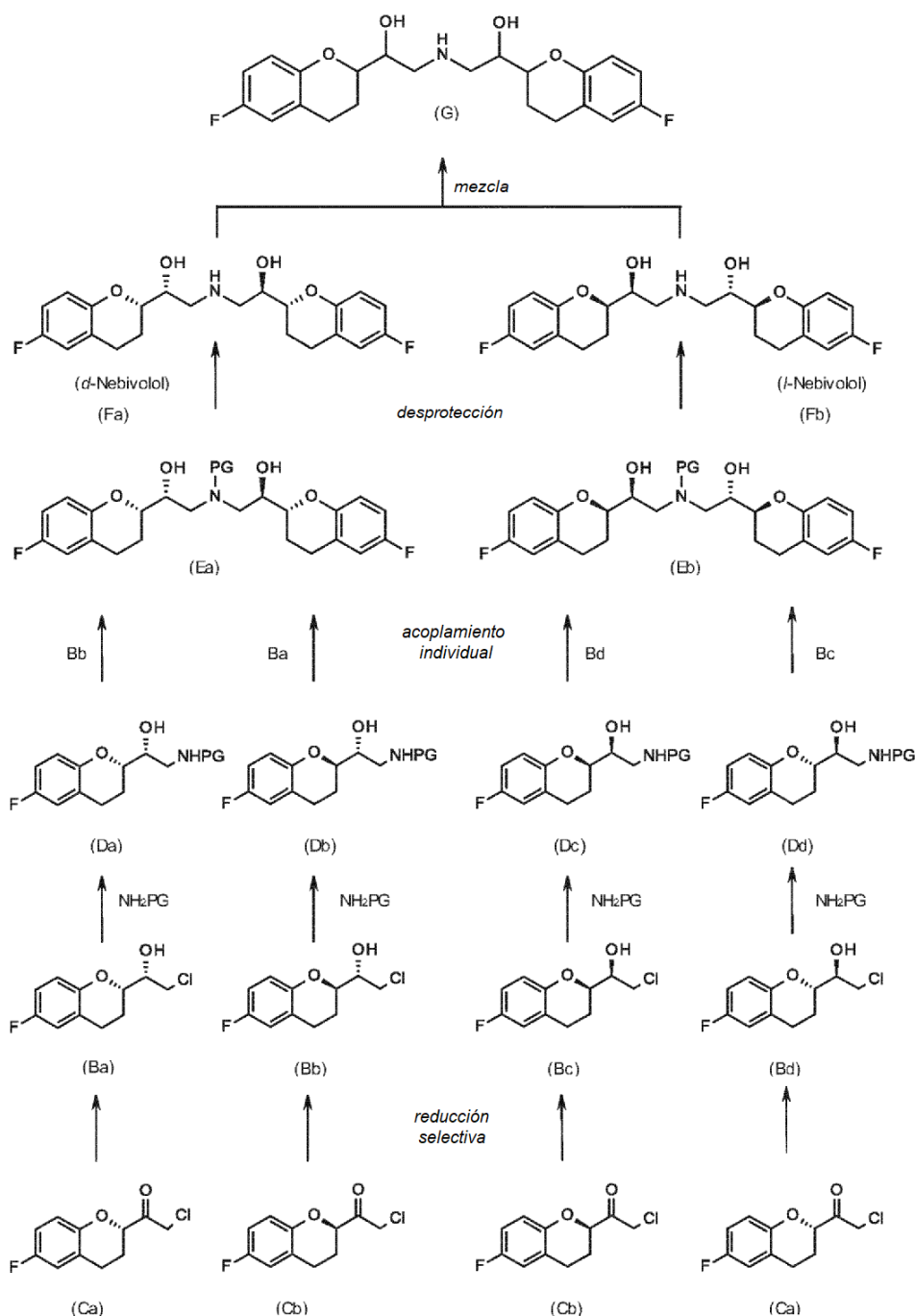


C

10 que por sí mismas se pueden preparar a partir de ácidos cromano carboxílicos, tales como ácido 6-fluorocroman-2-il-carboxílico, de acuerdo con técnicas conocidas (véanse por ejemplo los documentos EP 1803715 A1, US 7650575 B2).

15 En el documento WO 2011/091968 A1 los inventores desvelaron un enfoque altamente estereoselectivo para la síntesis de nebivolol racémico (mezcla racémica de *d*-nebivolol e *l*-nebivolol) así como para la producción de los enantiómeros individuales *d*-nebivolol e *l*-nebivolol basándose en clorocetonas y cloroalcoholes enantioméricamente puros.

La síntesis se realiza de acuerdo con el esquema general 2.

Esquema 2: Síntesis de *d*- e *l*-nebivolol; PG es un grupo protector de amino

Por ejemplo, el *d*-nebivolol **Fa** se preparó por reducción enzimática de 1-(2*S*)-(6-fluorocroman-2-il)-2-cloroetan-1-ona **Ca** y 1-(2*R*)-(6-fluorocroman-2-il)-2-cloroetan-1-ona **Cb** para dar cualquiera del cloroalcohol **Ba** o **Bb** con la configuración *S*- o *R*. El (2*S*)-2-cloro-1-((*R*)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)etanol **Ba** se sometió a aminación por tratamiento con metóxido sódico seguido de reacción con bencilamina para dar (2*S*)-2-bencilamino-1-((*R*)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)etanol **Da**. Este experimentó acoplamiento con (*R*)-2-cloro-1-((*R*)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)etanol **Bb** seguido de desbencilación para dar *d*-nebivolol **Fa**. Una ruta análoga se aplica si **Bb** se sometía a aminación. El *l*-Nebivolol **Fb** se produjo de una forma similar. Por último, el *d*- e *l*-nebivolol (**Fa** y **Fb**) se mezclaron para dar el nebivolol racémico **G** que se puede convertir en la sal de clorhidrato.

Las clorocetonas **C** se pueden preparar a partir de ácidos cromano carboxílicos de acuerdo con técnicas conocidas, por ejemplo el documento WO 2008010022 A2 (Cimex) describe la conversión de ácido 6-fluorocrománico en el cloruro de ácido correspondiente, seguido de reacción con ácido de Meldrum con la ayuda de una base. Los

inventores encontraron que este proceso no era satisfactorio cuando se partía de ácido 6-fluoro-crománico enantioméricamente puro ya que la base inducía isomerización parcial.

Un enfoque similar, también realizando la reacción con ácido de Meldrum con la ayuda de una base, se describe en el documento WO 2012/095707 A1.

Una ruta alternativa se describe en Giorgos *et al.* (Synlett, Georg Thieme Verlag, 2002, 10 (1): 1736-1738, XP002473739). Aquí, el acoplamiento de un ácido carboxílico con un derivado de ácido malónico se realiza en presencia de 1-hidroxibenzotriazol como un agente de acoplamiento peptídico sin ninguna base.

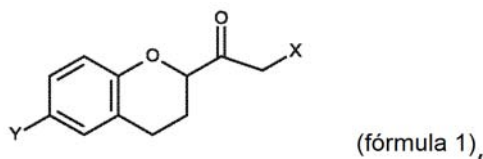
Otros procesos conocidos para la preparación de clorocetonas (por ejemplo el documento WO 2010/034927 A1) experimentan aspectos más generales ya que los procesos se basan en química organometálica. Estos procesos necesitan condiciones criogénicas fuertes que no son factibles para producción industrial desde un punto de vista económico.

Es evidente que la isomerización parcial de las clorocetonas C dará como resultado una pureza diastereomérica menor de los cloroalcoholes B lo que conduce a la formación de diastereómeros de neбиволol no deseados en la etapa de acoplamiento. Esto tiene un impacto no solamente en el rendimiento sino también en la calidad del neбиволol.

El objeto de la presente invención es proporcionar un acceso más adecuado a clorocetonas enantioméricamente puras que se puedan usar en la fabricación de neбиволol y, por lo tanto, proporcionar un acceso económico al Neбиволol con un alto rendimiento y alta calidad.

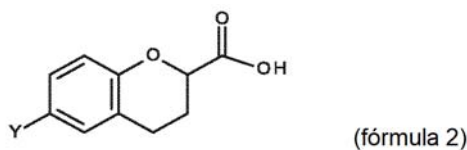
Sumario de la invención

De acuerdo con un primer aspecto, la invención se refiere a un proceso para la preparación de una cetona de una fórmula general 1



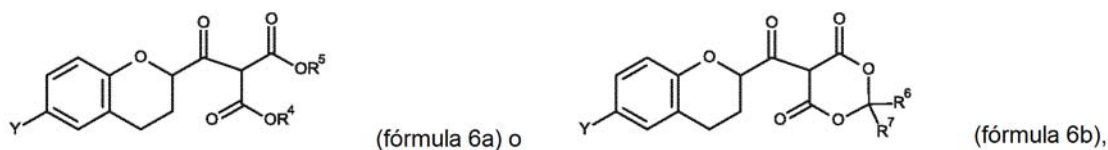
- con X siendo Cl o Br, en particular con X siendo Cl,
 - con Y siendo F, Cl, Br, I o H, en particular con Y siendo F,
- que comprende las etapas de:

a. hacer reaccionar un ácido carboxílico de una fórmula general 2



usando un agente de acoplamiento peptídico para producir un ácido carboxílico activado, con Y teniendo el mismo significado como se ha definido anteriormente,

b. hacer reaccionar el ácido carboxílico activado con un derivado de ácido malónico proporcionando un precursor de β -cetoéster de fórmula general 6a o 6b,



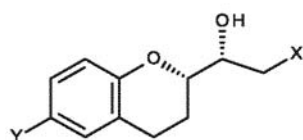
con R^4 siendo H o alquilo de C_1 a C_6 , R^5 siendo alquilo de C_1 a C_6 , R^6 siendo H o alquilo de C_1 a C_6 y R^7 siendo

alquilo de C₁ a C₆, o un fenilo sustituido o sin sustituir, en particular R⁶ siendo alquilo de C₁ a C₃ y R⁷ siendo alquilo de C₁ a C₃,

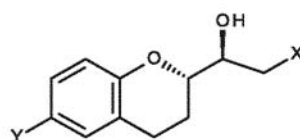
c. convertir el precursor de β -cetoéster en la cetona de fórmula general 1

en el que el agente de acoplamiento peptídico se selecciona entre el grupo de carbonilimidazoles, y en el que ningún aditivo de base está presente en la etapa b (reacción del ácido carboxílico activado).

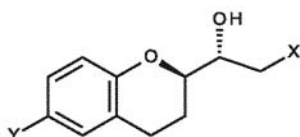
De acuerdo con un segundo aspecto, la invención se refiere a un uso del proceso de acuerdo con el primer aspecto de la invención en la producción de alcoholes quirales de la fórmula general 5a a 5d,



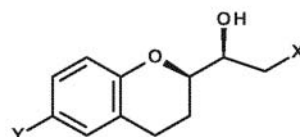
(fórmula 5a),



(fórmula 5b),



(fórmula 5c) o



(fórmula 5d),

con X e Y teniendo el mismo significado como se ha definido anteriormente.

De acuerdo con un tercer aspecto, la invención se refiere al proceso de acuerdo con el primer aspecto de la invención en la producción de *d*-neбиволol, *l*-Nebivolol o una mezcla de *d*-neбиволol e *l*-Nebivolol, en particular una mezcla racémica de *d*-neбиволol e *l*-Nebivolol, o las sales de clorhidrato de los mismos.

Como se usa en el presente documento el término "alquilo", se refiere a un resto de hidrocarburo lineal o ramificado saturado que contiene hasta 6, en particular hasta 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, butilo, n-hexilo, iso-propilo, iso-butilo o terc-butilo y similares. Los grupos alquilo generalmente incluyen de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono (alquilo de C₁ a C₆).

Como se usa en el presente documento el término "ee", se refiere a un exceso enantiomérico de una sustancia. El exceso enantiomérico se define como la diferencia absoluta entre los enantiómeros dividido entre la suma de los enantiómeros y se expresa en porcentaje. Una definición análoga se aplica para un exceso diastereomérico ("de"), también denominado "pureza diastereoquímica".

Un grupo protector en el contexto de la presente memoria descriptiva es un grupo usado para reducir la reactividad de un resto particular. La persona con experiencia en la materia conoce bien los grupos protectores de química orgánica. P. G. M. Wuts, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4^a ed. (2006, Wiley; ISBN 978-0-471-69754-1; 5^a edición de junio de 2013 Wiley-Blackwell).

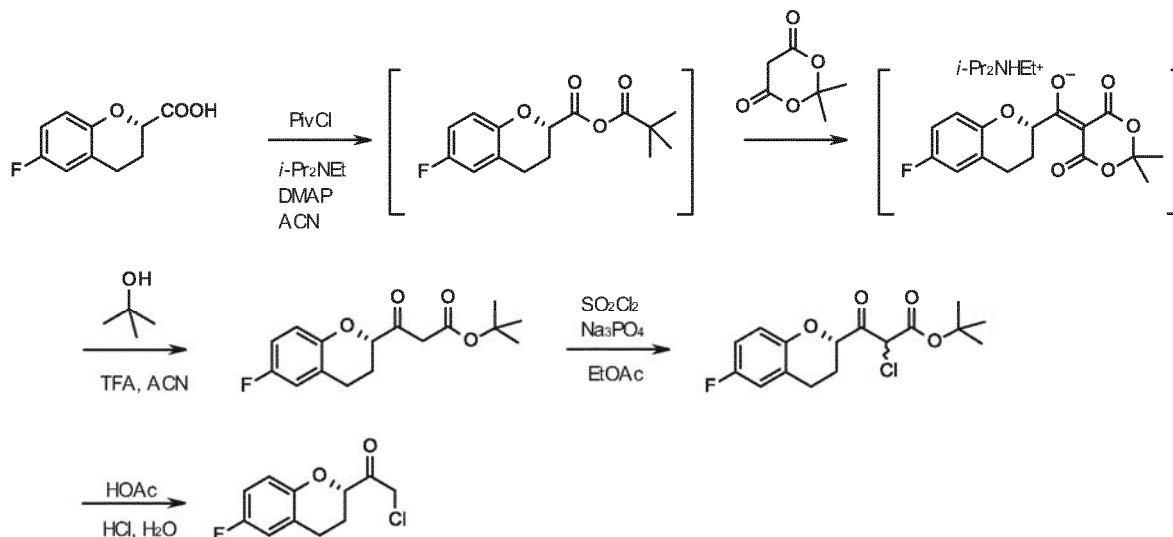
El término "sustituido" se refiere a la adición de un grupo sustituyente a un compuesto precursor.

Los "grupos sustituyentes" se pueden proteger o no proteger y se pueden añadir a un sitio disponible o a muchos sitios disponibles en un compuesto precursor. Los grupos sustituyentes también se pueden sustituir adicionalmente con otros grupos sustituyentes si se pueden unir directamente o mediante un grupo de unión tal como un grupo alquilo, una amida o hidrocarbilo a un compuesto precursor. Los "grupos sustituyentes" que se pueden usar en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, halógeno, oxígeno, nitrógeno, azufre, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquínilo, acilo, carboxilo, grupos alifáticos, grupos alicíclicos, alcoxi, oxi sustituido, arilo, aralquilo, radical heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo, nitro o ciano.

Descripción detallada:

A partir de las reacciones en las series racémicas (véase el ejemplo 1) fue evidente que la preparación de clorocetonas a través de cloruros de ácidos quirales y meldrumatos intermedios no es adecuada ya que este proceso dio como resultado una racemización esencial, parcialmente inducida por formación de ceteno a partir del cloruro de ácido bajo la influencia de bases. Para superar estos problemas se han investigado diversas bases (por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, 2-cloropiridina, Na₃PO₄) y regímenes de dosificación, pero los resultados no se pudieron mejorar.

Estos problemas intrínsecos con los cloruros de ácidos no se pudieron superar usando una formación de admitidos mixtos de ácido 6-fluoro-crománico y su conversión en clorocetonas a través de química de Meldrumato conocida tal como se ilustra a continuación en la formación de la (S)-clorocetona (2-cloro-1-[(2S)-6-fluorocroman-2-il]etanona) a partir del ácido cromano carboxílico (ácido (2S)-6-fluorocroman-2-carboxílico) (esquema 3).



Esquema 3: ruta de química de Meldrumato conocida

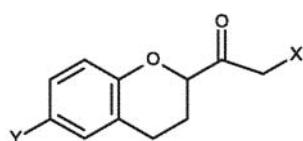
Aunque la formación de ceteno se podría haber evitado completamente cuando se usó cloruro de pivaloilo para la formación de anhidrido, sin embargo, ahora la racemización del anhidrido del ácido crománico enantioméricamente puro se produjo muy rápidamente, incluso si solamente estaba presente un pequeño exceso de base en la mezcla de reacción. De forma interesante, el meldrumato una vez que se ha formado es estable con respecto a las bases fuertes tales como diisopropiletilamina, incluso si la base se aplica en exceso. Aparentemente, la constante de tasa de reacción de formación de anhidrido del ácido (S)- o (R)-crománico es mayor que la tasa de su consumo por el ácido de Meldrum. Por lo tanto, el anhidrido mixto se acumula y por lo tanto experimenta una racemización parcial durante su periodo de duración corta en condiciones de reacción. En general, las clorocetonas quirales no se pudieron obtener con un ee > 94 % con ese enfoque (véase el ejemplo 2).

Estos resultados tampoco se pudieron mejorar optimizando la base (por ejemplo, intercambiando diisopropiletilamina por 4-(Dimetilamino)-piridina (DMAP), 4-picolina, 2-cloropiridina y otras). La DMAP falló para dar el anhidrido mixto mientras que 4-picolina y 2-cloro-piridina no fueron superiores con respecto al rendimiento total del proceso y la pureza quiral. Todos los intentos para mejorar los resultados optimizando la estequiometría también fallaron. La sustitución del cloruro de pivaloilo por cloroformiato de etilo tampoco fue eficaz.

Por lo tanto, todas las rutas conocidas y variaciones de las mismas no pueden proporcionar clorocetonas enantioméricas con la pureza elevada necesaria. Todas las condiciones de reacción usando diferentes bases como catalizadores fueron acompañadas por racemización esencial en diversas etapas de la secuencia del proceso general.

El proceso de acuerdo con el primer aspecto de la invención proporciona una solución a este problema. De forma sorprendente, los inventores encontraron que los agentes de acoplamiento peptídico tales como 1-Hidroxibenzotriazol (HOBt), Oximapure y carbonildiimidazol (CDI) realizaron la conversión de FCA en el meldrumato sin la necesidad de una base.

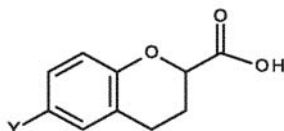
Un primer aspecto de la invención se refiere a un proceso para la preparación de una cetona de una fórmula general



(fórmula 1),

- con X siendo Cl o Br, en particular con X siendo Cl,

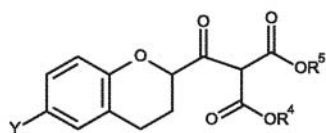
- con Y siendo F, Cl, Br, I o H, en particular con Y siendo F, que comprende las etapas de:
 - a. hacer reaccionar un ácido carboxílico de una fórmula general 2



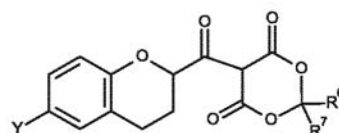
(fórmula 2),

usando un agente de acoplamiento peptídico para producir un ácido carboxílico activado, con Y teniendo el mismo significado como se ha definido anteriormente,

- b. hacer reaccionar el ácido carboxílico activado con un derivado de ácido malónico proporcionando un precursor de β -cetoéster de fórmula general 6a o 6b,



(fórmula 6a) o



(fórmula 6b),

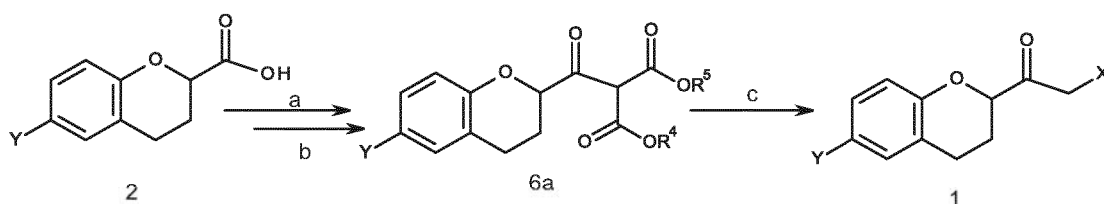
con R^4 siendo H o alquilo de C_1 a C_6 , R^5 siendo alquilo de C_1 a C_6 , R^6 siendo H o alquilo de C_1 a C_6 y R^7 siendo alquilo de C_1 a C_6 o un fenilo sustituido o sin sustituir, en particular R^6 siendo alquilo de C_1 a C_3 y R^7 siendo alquilo de C_1 a C_3

- c. convertir el precursor de β -cetoéster en la cetona de fórmula general 1

en el que el agente de acoplamiento peptídico se selecciona entre el grupo de carbonilimidazoles, y en el que ningún aditivo de base está presente en la etapa b (reacción del ácido carboxílico activado).

Las cetonas de fórmula general 1, en particular con X siendo Cl o Br e Y siendo F, son - ya sea como un racemato o como compuestos enantioméricamente puros - compuestos intermedios útiles en la preparación de nebevólol y su sal de clorhidrato.

Una ruta general se representa en el esquema 4 usando el precursor de β -cetoéster de fórmula 6a como un ejemplo. También son posibles otros precursores de β -cetoéster.



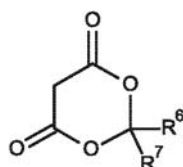
Esquema 4: Ruta general del primer aspecto de la invención: a) activación de un ácido carboxílico 2 usando un agente de acoplamiento peptídico; b) acoplamiento del ácido carboxílico activado con un derivado del ácido malónico proporcionando un precursor de β -cetoéster (en este ejemplo 6a); c) convertir el precursor de β -cetoéster en la cetona-1.

Como ya se ha discutido, existe la necesidad de encontrar un nuevo método para proporcionar cetonas de fórmula 1. De forma sorprendente, los inventores encontraron que los agentes de acoplamiento peptídico permiten una conversión del ácido crománico 2 en las cetonas 1 con un rendimiento y pureza muy elevados. El uso de agentes de acoplamiento peptídico permite una formación del β -cetoéster intermedio en condiciones neutras o incluso ácidas, por lo tanto, reduciendo esencialmente la isomerización. Dado que la química relacionada con el acoplamiento peptídico edita completamente el uso de bases, esto proporciona una solución a los problemas que se han mencionado anteriormente con respecto a la isomerización esencial que se produce en las rutas conocidas.

En algunas realizaciones, el derivado del ácido malónico de la etapa b es

- un diéster malónico de la fórmula $R^{4a}-O-C(=O)-CH_2-C(=O)-O-R^5$, con R^{4a} siendo un alquilo de C_1 a C_6 y R^5

- siendo un alquilo de C₁ a C₆,
 - un derivado del ácido malónico de una fórmula 8

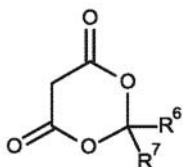


(fórmula 8),

- con R⁶ siendo alquilo de C₁ a C₆ y R⁷ siendo alquilo de C₁ a C₆ o un fenilo sustituido o sin sustituir, en particular R⁶ y R⁷ siendo alquilo de C₁ a C₃, más particularmente R⁶ y R⁷ son alquilo C₁ (2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona; ácido de Meldrum) o
 - un semi éster malónico de la fórmula R^{4b}-O-C(=O)-CH₂-C(=O)-O-H o sus sales de Na y Mg, con R^{4b} siendo un alquilo de C₁ a C₆.

En algunas realizaciones, el derivado del ácido malónico de la etapa b es un diéster malónico de la fórmula R^{4a}-O-C(=O)-CH₂-C(=O)-O-R⁵, con R^{4a} siendo un alquilo de C₁ a C₆ y R⁵ siendo un alquilo de C₁ a C₆, proporcionando el β-cetoéster intermedio de la fórmula 6a mediante una reacción de acoplamiento con el ácido carboxílico activado de la etapa a.

En algunas realizaciones, el derivado del ácido malónico de la etapa b es un diéster malónico de la fórmula 8

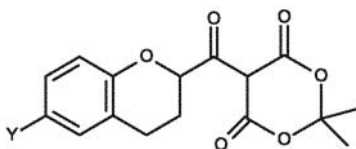


(fórmula 8),

con R⁶ siendo alquilo de C₁ a C₆ y R⁷ siendo alquilo de C₁ a C₆, en particular el derivado del ácido malónico es 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum), proporcionando el β-cetoéster intermedio de la fórmula 5b mediante una reacción de acoplamiento con el ácido carboxílico activado de la etapa a.

En algunas realizaciones, el derivado del ácido malónico de la etapa b es un semi éster malónico de la fórmula R^{4b}-O-C(=O)-CH₂-C(=O)-O-H o sus sales de Na y Mg, con R^{4b} siendo un alquilo de C₁ a C₆, proporcionando el β-cetoéster intermedio de la fórmula 6a mediante una reacción de acoplamiento con el ácido carboxílico activado de la etapa a.

En algunas realizaciones, el ácido carboxílico activado de la etapa a se acopla con 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum) proporcionando el meldrumato de una fórmula general 3



(fórmula 3),

como el precursor de β-cetoéster.

En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento peptídico se selecciona entre el grupo de 1,1'-Carbonildiimidazol (CDI) o triflato de 1,1'-carbonilbis(3-metilimidazolio) (CBMIT).

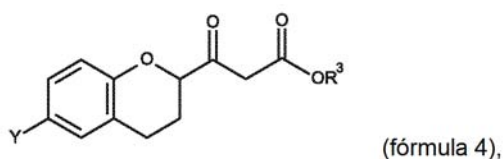
La expresión "aditivo de base" comprende una base de acuerdo con la definición de Bronsted y Lowry ("aceptor de protones"), que se añade antes de la etapa de acortamiento b del ácido carboxílico y el derivado del ácido malónico con la excepción de los agentes de acoplamiento peptídico. Por lo tanto, el aditivo de base está presente durante la reacción de acoplamiento. El "aditivo de base" también se puede añadir antes de la etapa de acoplamiento en una etapa de reacción previa. Un "aditivo de base" de acuerdo con la invención incluye cualquier base que se añade a la mezcla de reacción por cualquier razón, en particular para la activación del derivado de ácido carboxílico o en un soporte de dicha activación (por ejemplo, Diisopropiletilamina, piridina, 2,6-lutidina, 2-cloropiridina, Na₃PO₄). Las bases (generalmente bases débiles) que se generan durante una etapa de reacción (por ejemplo, en la etapa de activación con un agente de acoplamiento peptídico) de los reactivos aplicados (por ejemplo, agentes de

acoplamiento peptídico, derivados del ácido malónico, ácidos carboxílicos, etc.) o como reacciones laterales de dichos reactivos o de los reactivos descritos no se consideran "aditivos de bases" y, por lo tanto, no se excluyen durante la etapa de reacción.

- 5 Se tiene que indicar que un agente de acoplamiento peptídico, como se ha especificado anteriormente, que se podría definir de acuerdo con la definición de Bronsted y Lowry ("aceptor de protones"), no se considera como un "aditivo de base" de acuerdo con la invención, y por lo tanto, no se excluye.

- 10 En algunas realizaciones, el acoplamiento del ácido carboxílico activado se consigue en una mezcla de reacción que comprende un pH en el intervalo de 8 o menos, en particular un pH en el intervalo de 7 o menos.

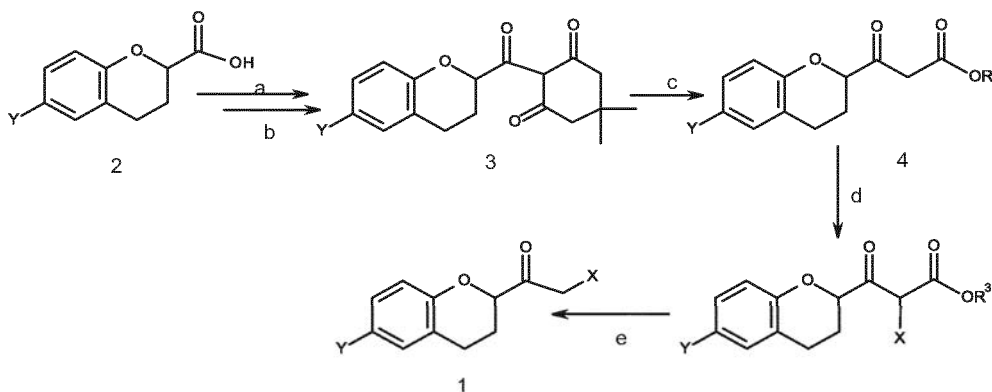
En algunas realizaciones, el precursor de β -cetoéster de fórmula 6b, en particular el meldrumato de fórmula general 3, se convierte en la cetona de fórmula general 1 usando un β -cetoéster de fórmula general 4



como un compuesto intermedio, con Y teniendo el mismo significado como se ha definido anteriormente, en el que el compuesto de la fórmula general 4 se proporciona mediante alcoholisis del precursor de β -cetoéster de fórmula general 6b, en particular el meldrumato de fórmula general 3, con un alcohol R^3OH , con R^3 siendo alquilo $C_1 - C_6$.

En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula general 4 se halogena, opcionalmente se hidroliza, y se descarboxila, para dar la cetona de fórmula general 1.

Una ruta de reacción general usando un β -cetoéster de fórmula general 4 como un compuesto intermedio se representa en el Esquema 5.

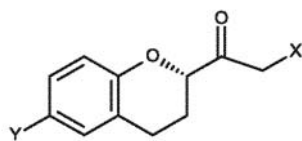


Esquema 5: a) activación de un ácido carboxílico 2 usando un reactivo e acoplamiento; b) acoplamiento del ácido carboxílico activado con ácido de Meldrum proporcionando el meldrumato 3;

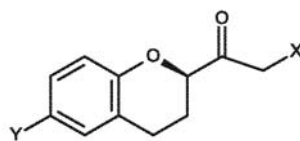
c) alcoholisis del meldrumato 3 en el precursor de β -cetoéster 4; d) halogenación del precursor de β -cetoéster 4; e) descarboxilación a la cetona 1.

- 30 En algunas realizaciones, el precursor de β -cetoéster de fórmula 6a, en caso del precursor de β -cetoéster obtenido a partir de una reacción con un semi éster malónico de la fórmula $R^4-O-C(=O)-CH_2-C(=O)-O-H$ o sus sales de Na y Mg, se descarboxila a un β -cetoéster de fórmula general 4, posteriormente se halogena y se descarboxila, para dar el compuesto de la fórmula general 1, con R^4 teniendo el mismo significado como se ha definido anteriormente.

En algunas realizaciones, la cetona quiral de fórmula general 1a o 1b

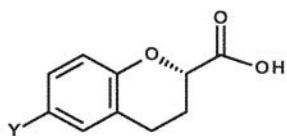


(fórmula 1a) o

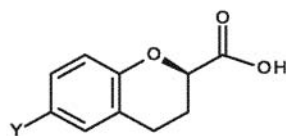


(fórmula 1b),

se proporciona usando los ácidos carboxílicos correspondientes de fórmula general 2a o 2b



(fórmula 2a) o



(fórmula 2b),

con X e Y teniendo el mismo significado como se ha definido anteriormente.

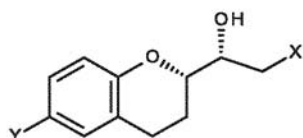
Las mismas etapas del proceso y las mismas condiciones de reacción que se discuten con respecto a la fórmula general 1 si aplican para proporcionar una cetona quiral de fórmula general 1a o 1b usando los ácidos carboxílicos correspondientes de la fórmula general 2a o 2b.

Se entiende que los compuestos representados como un enantiómero o diastereómero específico (por ejemplo, la fórmula 1a, 1b, 2a, 2b, 5a, 5b, 5c o 5d) y que se denominan "puros" comprende dicho enantiómero o dicho diastereómero en un exceso sustancial, en los que los respectivos enantiómeros o diastereómeros y otros posibles se pueden presentar en una cantidad muy pequeña. Sino se indica de otro modo, dichos compuestos comprenden la pureza más elevada posible, en la que dichos compuestos se pueden adquirir, purificar o sintetizar.

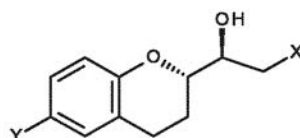
Los ácidos carboxílicos de fórmula general 2a o 2b si adquieren con una pureza de ee > 99 %.

En algunas realizaciones, la preparación de la cetona de fórmula general 1, 1a o 1b se realiza como un enfoque de una sola etapa sin aislamiento de ningún compuesto intermedio.

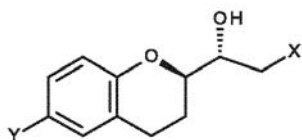
Un segundo aspecto de la invención se refiere a un uso del proceso de acuerdo con el primer aspecto de la invención en la producción de alcoholes quirales de fórmula general 5a a 5d,



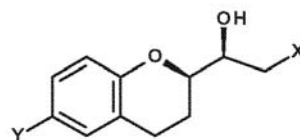
(fórmula 5a),



(fórmula 5b),



(fórmula 5c) o



(fórmula 5d),

con X e Y teniendo el mismo significado como se ha definido anteriormente.

El uso de las cetonas 1a y 1b con una pureza de ee > 98 % conduce, después de una reducción, en particular una reducción enzimática, estereoespecífica, a los cuatro alcoholes puros quirales, 5a a 5d, con una pureza diastereoquímica de > 98 %.

Un tercer aspecto de la invención se refiere a un uso del proceso de acuerdo con el primer aspecto de la invención en la producción de *d*-neбиволol, *l*-Nebivolol o una mezcla de *d*-neбиволol e *l*-Nebivolol, en particular una mezcla racémica de *d*-neбиволol e *l*-Nebivolol, o las sales de clorhidrato de los mismos.

El uso de las cetonas 1a y 1b como un material de partida con una pureza elevada (ee > 98 %) conduce a los cuatro alcoholes puros quirales, 5a a 5d, con una pureza diastereoquímica elevada de > 98 %, que son precursores

adicionales para producir neбиволol. El uso de materiales de partir de precursores con una pureza tan elevada conduce a menos productos secundarios no deseados (lo que tan bien puede ser difícil para separar del producto principal). Por lo tanto, se proporciona *d*-neбиволol, *l*-Nebivolol, una mezcla de *d*-neбиволol e *l*-Nebivolol o las sales de clorhidrato de los mismos en con un rendimiento elevado y una pureza muy elevada.

5 Un alcohol de una fórmula general 5a a 5d, como se ha definido anteriormente, se puede preparar mediante un proceso que comprende las etapas de:

10 a. activación de un ácido carboxílico de una fórmula general 2, en particular de la fórmula 2a o 2b, usando un agente de acoplamiento peptídico, con la fórmula 2, 2a o 2b teniendo el mismo significado como se ha definido anteriormente,

15 b. acoplamiento del ácido carboxílico de fórmula 2 activado con un derivado del ácido malónico, como se ha definido anteriormente, proporcionando un precursor de β -cetoéster, en particular un precursor de β -cetoéster de fórmula general 6a o 6b, como se ha definido anteriormente,

c. conversión del precursor de β -cetoéster en la cetona de fórmula general 1, en particular en la cetona de fórmula 1a o 1b, como se ha definido anteriormente,

20 d. reducción de la cetona de fórmula general 1, en particular de la cetona de fórmula 1a o 1b, proporcionando el alcohol de fórmula general 5a a 5d.

25 La reducción de la cetona de fórmula general 1, en particular de la cetona de fórmula 1a o 1b, se puede conseguir mediante métodos de reducción convencionales adecuados. La reducción de cetonas a alcoholes se puede considerar como un conocimiento básico para una persona con experiencia en la materia.

30 Particularmente, se aplica una reducción enzimática, estereo específica como se desvela en el documento WO 2011/091968 A1 (en particular en las secciones [00028] a [00030], [00034] a [00039]), lo que conduce a los cuatro cloroalcoholes puros quirales, 5a a 5d, con una pureza diastereoquímica de > 98 %.

Un alcohol de una fórmula general 5a a 5d, como se ha definido anteriormente, puede comprender una pureza diastereoquímica de > 98 %.

35 Un alcohol de una fórmula general 5a a 5d, como se ha definido anteriormente, se puede producir con el proceso de acuerdo con el proceso que se ha descrito anteriormente, que comprende una pureza diastereoquímica > 98 %.

40 El alcohol quiral como se ha descrito anteriormente se puede usar en la producción de *d*-neбиволol, *l*-Nebivolol o una mezcla de *d*-neбиволol e *l*-Nebivolol, en particular una mezcla racémica de *d*-neбиволol e *l*-Nebivolol, o las sales de clorhidrato de los mismos.

45 El uso de los cuatro alcoholes puros quirales 5a a 5d con una pureza diastereoquímica elevada de > 98 % como un precursor de Nebivolol proporciona menos productos secundarios no deseados (que también pueden ser difíciles de separar del producto principal). Por lo tanto, se proporciona *d*-neбиволol, *l*-Nebivolol, una mezcla de *d*-neбиволol e *l*-Nebivolol con las sales de clorhidrato con un rendimiento elevado y con una pureza muy elevada.

El *d*-neбиволol, *l*-Nebivolol o una mezcla de *d*-neбиволol e *l*-Nebivolol, en particular una mezcla racémica de *d*-neбиволol e *l*-Nebivolol, o las sales de clorhidrato de los mismos se pueden preparar mediante un proceso que comprende las etapas de:

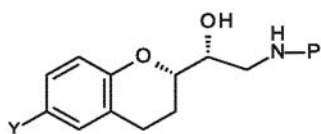
50 a. activación de un ácido carboxílico de una fórmula general 2, en particular de la fórmula 2a o 2b, usando un agente de acoplamiento peptídico, con la fórmula 2, 2a o 2b teniendo el mismo significado como se ha definido anteriormente,

55 b. acoplamiento del ácido carboxílico de fórmula 2 activado con un derivado del ácido malónico, como se ha definido anteriormente, proporcionando un precursor de β -cetoéster, en particular un precursor de β -cetoéster de fórmula general 6a o 6b, como se ha definido anteriormente

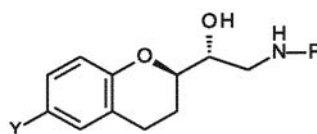
60 c. conversión del precursor de β -cetoéster en la cetona de fórmula general 1, en particular en la cetona de fórmula 1a o 1b, como se ha definido anteriormente

d. reducción of the cetona de fórmula general 1, en particular de la cetona de fórmula 1a o 1b, proporcionando un alcohol de fórmula general 5a a 5d, como se ha definido anteriormente,

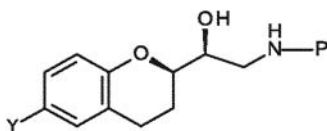
e. provisión de un aminoalcohol protegido de la fórmula 7a a 7b,



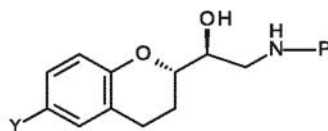
(fórmula 7a),



(fórmula 7b),



(fórmula 7c) o



(fórmula 7d),

con Y teniendo el mismo significado como se ha definido anteriormente y P siendo un grupo protector de amino, en el que el aminoalcohol protegido de la fórmula 7a a 7b se produce a partir de los alcoholes de fórmula general 5a a 5d,

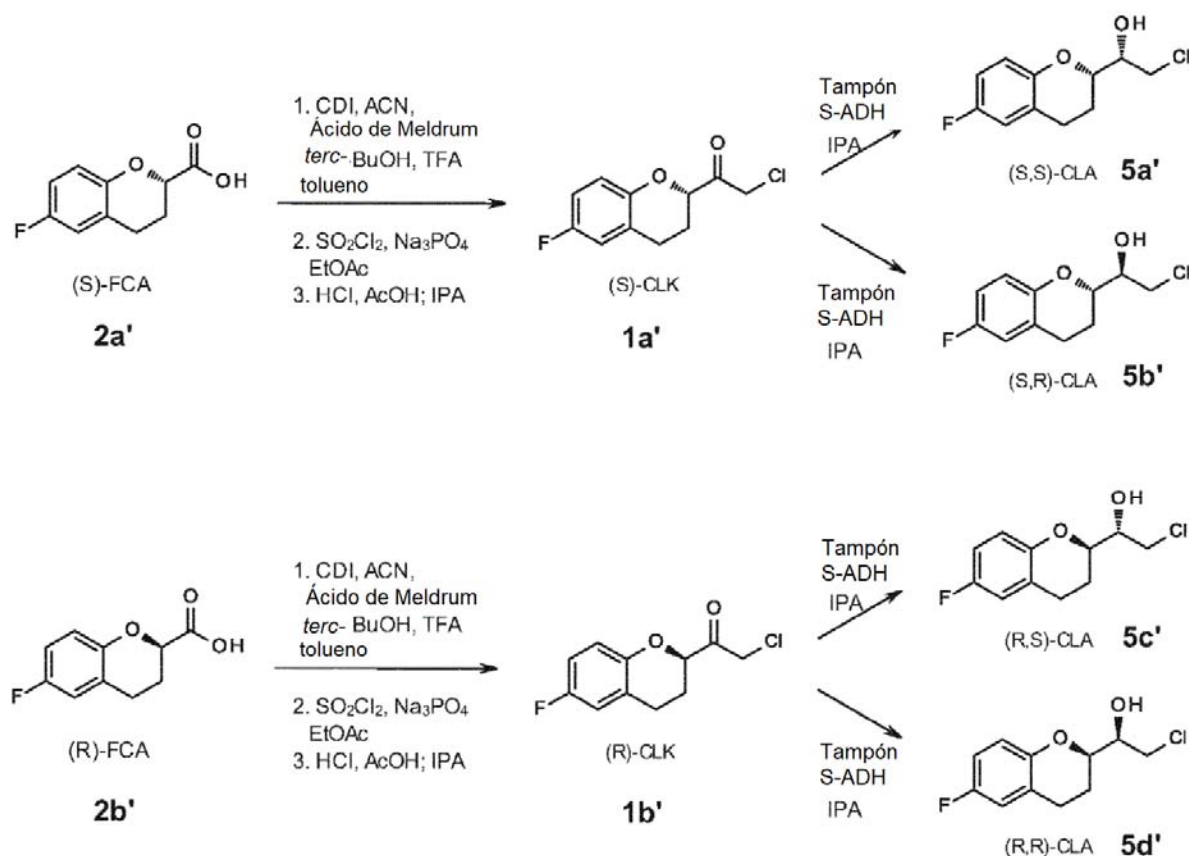
f. acoplamiento del aminoalcohol 7a con el alcohol 5b o el aminoalcohol 7b con el alcohol 5a proporcionando *d*-neбивolol protegido, o acoplamiento del aminoalcohol 7c con el alcohol 5d o el aminoalcohol 7d con el alcohol 5c, proporcionando *l*-neбивolol protegido,

g. desprotección, proporcionando *d*-neбивolol o *l*-neбивolol, en el que opcionalmente el *d*-neбивolol o *l*-neбивolol se puede tratar con ácido clorhídrico, en el que además opcionalmente el *d*-neбивolol o *l*-neбивolol se puede mezclar proporcionando una mezcla de *d*-neбивolol o *l*-neбивolol, en particular una mezcla racémica, antes de dicho tratamiento con ácido clorhídrico.

Con respecto a las etapas d, e, f y g, se hace referencia a la descripción que se detalla en el documento WO 2011/091968 A1 (en particular en los ejemplos 1 a 12 en las páginas 15 a 21). Las mismas condiciones y reactivos se aplican en el proceso que se ha mencionado anteriormente del décimo aspecto de la invención.

SÍNTESIS

El proceso global para la síntesis de cetonas puras de fórmula 1a y 1b y alcoholes de fórmula 5a a 5d, obtenidos a partir de las cetonas de fórmula 1a y 1b, se muestra, sin estar limitado al mismo, en un ejemplo (Esquema 6)



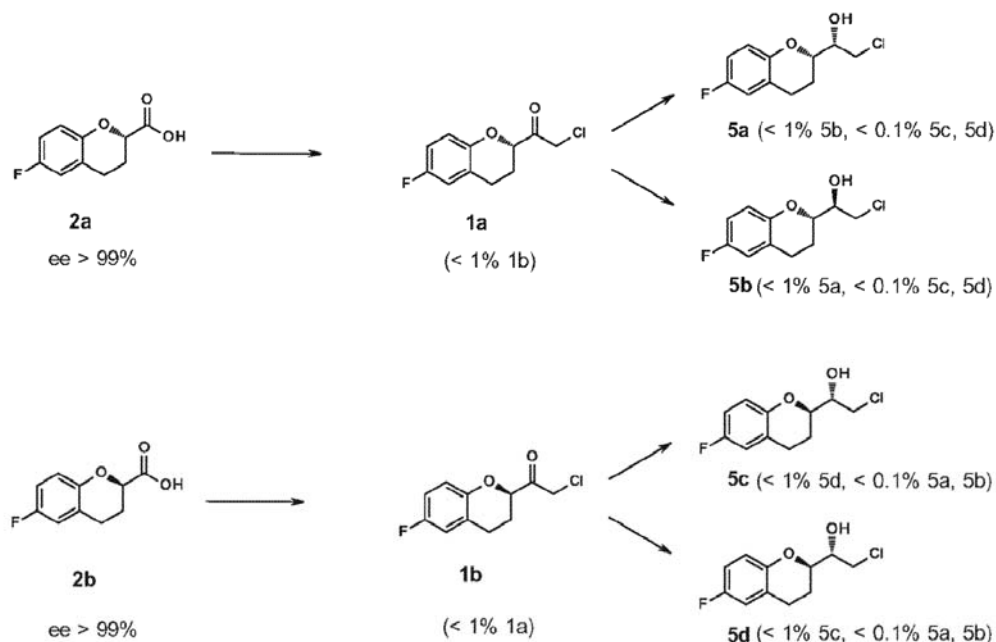
Esquema 6: Ejemplo de la síntesis de cloroalcoholes puros ("CLA") de fórmula 5a' a 5d' basándose en el uso de cualquier ácido (R)- o (S)-6-fluoro-crománico ("FCA") como material de partida y CDI como reactivo de activación proporcionando las clorocetonas ("CLK") de fórmula 1a' y 1b' como compuestos intermedios. Para una descripción detallada de las condiciones de reacción veáanse los ejemplos 3 y 4.

Un proceso análogo se aplica para el uso de ácidos crománicos de fórmula 2, 2a o 2b con Y siendo Cl, Br, I o H. Lo mismo se aplica para las bromocetonas de fórmula 1, 1a o 1b.

La activación de ácidos crománicos enantioméricamente puros 2a' y 2b' (ee > 99 %) mediante CDI y su conversión en el meldrumato evoluciona en condiciones suaves a temperatura ambiente. El análisis amplio de HPLC y GC mostró que en esta etapa no hay racemización. El ácido de Meldrum da una reacción limpia con el ácido crománico activado para proporcionar el meldrumato de forma cuantitativa. La siguiente apertura del anillo en medio ácido con posterior esterificación al β-cetoéster final también evoluciona sin problemas y no indujo ninguna racemización (véase el documento EP 1803715 A1, en particular de [0097] a [0110]). La conversión de los cetoésteres quirales en las clorocetonas quirales 1a' y 1b' (y por último en los cloroalcoholes quirales 5a' a 5d') primero mediante cloración usando SO₂Cl₂ seguido de descarboxilación inducida por ácido se puede realizar como se describe en el documento WO 2011/091968 A1, como se ha discutido anteriormente con respecto a la etapa de reducción, y en el documento EP 1803715 A1 secciones [0116] a [0119].

Con el nuevo proceso bajo control es posible obtener (cloro)cetonas de la fórmula 1a y 1b (respectivamente 1a' y 1b') con pureza excelente (ee > 98 %). El rendimiento global de la conversión de ácidos crománicos en (cloro)cetonas quirales es hasta un 80-85 % que se tiene que considerar como excelente para toda la secuencia. Por lo tanto, este enfoque es un enfoque muy eficaz que demuestra su viabilidad comercial y económica. Se puede tomar ventaja adicional a partir del hecho de que la síntesis de las (cloro)cetonas se puede realizar como un proceso de una sola etapa sin aislamiento de todos los compuestos intermedios.

Con el nuevo proceso optimizado bajo control, la reducción enzimática, estereoespecífica final de las (S)- and (R)-cloroacetonas conduce a los cuatro cloroalcoholes puros quirales usando dos ADH (alcoholdehidrogenasa) diferentes con rendimientos hasta un 99 % y pureza diastereoquímica de > 98 %, respectivamente un ee hasta un 99,8 % (véase el esquema 7).



Esquema 7: Cloroalcoholes puros quirales

Ejemplos:**5 Ejemplo 1:**

ent-Clorocetona a través de cloruro de ácido y Meldrumato:

- 78 g de ácido (2S)-6-Fluorocrománico 2a (e.e. > 99 %) se disuelven en tolueno (300 ml) y se hace reaccionar con cloruro de tionilo (52,3 g) a 65-70 °C hasta la conversión completa. El disolvente se retira por destilación al vacío. En un matraz separado, se carga diclorometano (260 ml) seguido de piridina (61 ml) y ácido de Meldrum (62 g). Después de enfriar a 0-5 °C el cloruro de ácido preparado previamente se añade durante 3 h a 0 °C. La suspensión de color rojo y marrón resultante se agita durante un periodo adicional de 3 h min a 20-25 °C. Después de la conversión completa, se añade HCl 1 M (121 g) y las fases se separan. La fase orgánica se lava dos veces con HCl 1 M (121 g) y por último se lava dos veces con agua (120 ml). La fase orgánica restante se transfiere a otro matraz que contiene terc butanol (56 g). La mezcla se calienta a 70-80 °C durante 6 h bajo destilación continua de diclorometano y acetona (evolución de CO₂) y presión normal. Después de enfriar a 55-60 °C, el terc butanol se añade de nuevo (53 g) y la mezcla de reacción se calienta de nuevo a 80 °C hasta que no se observa más fracción destilada. La mezcla se enfría a 20-25 °C y se añade HCl 1 M (140 g). Las fases se separan y la fase orgánica se lava dos veces con solución sat. de NaHCO₃ (148 g). La fase orgánica se concentra al vacío. El producto de reacción en bruto se transfiere a un matraz adicional y se disuelve en acetato de etilo (500 ml). Se añade Na₃PO₄ (66 g) y la mezcla se enfría a 10-15 °C. Se añade cloruro de sulfuro (61 g) lentamente manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. Después de la conversión completa, la mezcla se trata con agua (175 ml). Las fases se separan y la fase orgánica se trata de nuevo con agua (70 ml). Después de la separación de las fases, la fase orgánica se concentra en vacío. El producto en bruto se disuelve en acetato de etilo (40 ml) y se mezcla a temperatura ambiente con ácido acético glacial (291 ml) seguido de HCl al 37 % (52 ml). La mezcla de reacción se calienta a 40 °C durante 3 h. Después de enfriar a 20-25 °C, se añade tolueno (140 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lava dos veces con agua (70 ml) y solución sat. de NaHCO₃ (70 ml). Después de un lavado adicional con agua (70 ml) la fase orgánica se concentra al vacío. El producto en bruto resultante se trata con isopropanol (165 ml) a 20-25 °C. La mezcla se agita 2 h a 0-5 °C. El producto se retira por filtración se seca para dar 1a' (36 g; e.e. de un 93,5 %) en forma de cristales de color amarillo.

De una manera análoga el ácido (2R)-6-fluorocrománico 2b se puede convertir en la clorocetona 1b'.

35 Ejemplo 2:

Preparación de clorocetona con PivCl y base de Huenig

- Ácido (2S)-6-fluorocrománico (11,59 kg) 2a, ácido de Meldrum (9,4 kg) y DMAP (0,6 kg) se disuelven en acetonitrilo (33,7 l) a 20-25 °C. Se añade N-etil diisopropilamina (167 kg) durante 20 min a 20 - 25 °C. se añade cloruro de

pivaloflo (8,0 kg) a la solución de color amarillo transparente durante 2 h. La solución se diluye con acetonitrilo (6,2 l) y se agita durante un periodo adicional de 4-5 h a 45-50 °C. Se añade terc butanol (16,1 kg), seguido de ácido trifluoroacético (10,2 kg). La mezcla se calienta a 50-55 °C y se agita durante un periodo adicional de 7 h. Los disolventes se retiran por destilación al vacío y el residuo se disuelve en tolueno (31,4 kg) después de enfriar a 20-25 °C. Se añade agua (23 l) y las fases se separan. La fase orgánica se lava con solución sat. de NaHCO₃ (23 l). La fase orgánica se lava de nuevo con agua (23 l) y por último los disolventes se retiran por destilación para dar el β-cetoéster en bruto (19,0 kg). El producto se transfiere a un segundo recipiente se disuelve en acetato de etilo (70,2 kg). Se añade Na₃PO₄ (9,7 kg) y la mezcla se enfría a 10 °C. Se añade cloruro de sulfurilo (9,0 kg) gota a gota a la mezcla durante 2 h a 10 °C. Después de la conversión completa, el exceso de cloruro de sulfurilo se hidroliza con agua (25,5 kg). La fase acuosa se retira por separación se descarta. La fase orgánica se lava con agua (10,4 kg) y posteriormente se concentra al vacío para dar 36,1 kg el β-cetoéster clorado en bruto. El material en bruto se trata con ácido acético glacial (42,8 kg) y HCl al 37 % (9,1 kg) a 20-25 °C y a partir de ese momento se calienta a 30-40 °C durante aproximadamente 7 h. Después de enfriar a 20-25 °C se añade tolueno (17,8 kg) y agua (20,4 kg). Después de agitar durante 30 min las fases se separan. La fase acuosa se descarta y la fase orgánica se lava dos veces con agua (10,4 kg), solución sat. de NaHCO₃ (11,0 kg) y por último con agua (10,4 kg). Los disolventes se retiran por destilación para producir un aceite de color amarillo vio naranja. Se añade isopropanol (38,0 kg) y la mitad del disolvente se retira por destilación. La mezcla se enfría a 0-5 °C y se agita durante 3 h. El precipitado se retira por filtración para dar 6,86 kg de 1a (50 % de rendimiento teórico) con una pureza de un 95,8 % (HPLC) y un e.e. de un 96,2 % (determinado mediante GC quiral).

De una manera similar el ácido (2R)-6-fluorocrománico 2b (10,3 kg) se convierte en 1b (6,1 kg) con un rendimiento de un 50,7 %. La pureza tal como se determinó mediante HPLC es de un 96,8 % con un e.e de un 93,2 % (GC quiral).

Ejemplo 3:

Proceso de CDI:

CDI (100,7 kg) se cargó en un recipiente y se suspendió con acetonitrilo (192 kg). Una solución de ácido (2R) 6-fluorocrománico **2a** (110,7 kg) en acetonitrilo (150 kg) se añadió durante 45 min a 15-20 °C y se agitó durante un periodo adicional de 60 min hasta que se completó la conversión. Una solución de ácido de Meldrum (93,6 kg) en acetonitrilo (97 kg) se añadió a la mezcla a 15 °C. Después de agitar durante 12 h se añadió terc butanol (169,5 kg). La mezcla resultante se enfrió a 0-5 °C. Se añadió ácido trifluoroacético (168 kg) gota a gota a la mezcla a 5 °C durante 2 h y se agitó durante 6-7 h a 15-20 °C. Después de la conversión completa del Meldrumato, el disolvente se retiró por destilación. El residuo oleoso resultante se disolvió en tolueno (279 kg) y se lavó con agua (203 l), a continuación dos veces con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (67 kg) y de nuevo con agua (185 l). Después de la separación de las fases, las fases acuosas se descartaron y la fase de tolueno se retiró por destilación para dar un aceite de color ligeramente amarillo que se secó de forma azeotrópica con tolueno. El residuo oleoso del (R)-FCA-β-cetoéster en el reactor se disolvió en acetato de etilo (742 kg). Se añadió Na₃PO₄ (92,5 kg) y la suspensión se transfirió a un recipiente adicional. Se añadió cloruro de sulfurilo (87,6 kg) lentamente a 0-5 °C durante un periodo de 2 horas. La mezcla se calentó a 20 °C y se agitó hasta finalizar la reacción. Se añadió agua (284 l) con agitación manteniendo la temperatura por debajo de 15 °C. Después de la separación de las fases, la fase acuosa inferior se descartó hoy la fase orgánica superior se lavó agua (138 l). El disolvente se destiló a presión reducida para dar el (R)-FCA-α-cloro-β-cetoéster en forma de un residuo oleoso de color amarillo que se disolvió en ácido acético glacial (389,8 kg). Posteriormente, se añadió HCl al 37 % (83,4 kg) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a 10 °C y se añadieron 204 kg de solución sat. de NaCl (204 kg) y tolueno (162 kg). Después de la separación de las fases, la fase orgánica se lavó dos veces con solución salina saturada (108 kg). Las fases acuosas combinadas se volvieron a extraer una vez con tolueno (45 kg). con agitación vigorosa, una solución saturada de NaHCO₃ (65 l) se añadió con cuidado a la fase orgánica combinada. Después de la separación de las fases, la fase acuosa inferior se descartó y la fase orgánica superior se lavó dos veces con una solución acuosa de Na₂SO₄. Las fases se separaron y la fase orgánica se concentró a presión reducida para producir un residuo oleoso. Se añadió isopropanol (131 kg) y el residuo se disolvió a 40 °C. Un precipitado se obtuvo enfriando a 0 °C. Después de agitación adicional durante 2 h, el precipitado se retiró por filtración. La torta de filtro se lavó tres veces con isopropanol enfriado con hielo y posteriormente se secó a presión reducida. Las aguas madre se redujeron a la tercera parte y se indujo cristalización de nuevo enfriando a 0 °C. Los cristales se retiraron por filtración y ambas cosechas se combinaron para producir **1b** (92,45 kg; 71,6 % de rendimiento teórico). La pureza fue de un 99 % tal como se determina mediante HPLC con un e.e. de un 97,9 % tal como se determina mediante GC quiral.

La preparación de la (S)-clorocetona 1a correspondiente se realizó de la misma manera.

Ejemplo 4:

Conversión en cloroalcoholes (5a a 5d):

Preparación de la Solución Tampón para la Reducción Enzimática:

Disolver trietanolamina (4 g; 26,5 mmol) en agua (215 ml). Ajustar el pH de la solución, mientras se agita, a pH 6,99 usando HCl al 36 % (2,3 g). Añadir ZnCl_2 (0,057 g) y rellenar hasta 270 ml. A continuación añadir glicerol (37,5 g) y mezclar bien.

5 *Procedimiento General para la Reducción Enzimática:*

Colocar isopropanol (20 g) en un matraz y enfriar con hielo a 0-5 °C. Añadir β -NAD (10 mg) y a continuación añadir la solución tampón enfriada previamente (10 ml). Posteriormente, añadir 50 mmoles de la cloroetona a 0 °C a la mezcla de reacción y por último añadir 6.000 unidades de alcohol deshidrogenasa selectiva para (S)- o (R)-.

10 Calentar la muestra a 20-25 °C y agitar durante 24 h. Después completar la conversión, centrifugar la solución de reacción y extraer con acetato de etilo (2 x 10 ml) después de separar las fases. Lavar las fases orgánicas con solución sat. de NaCl (20 ml) y a continuación secar sobre Na_2SO_4 . El producto sin procesar se obtiene a través de la retirada del disolvente por destilación en vacío.

15 *(S)-2-cloro-1-((R)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-etanol 5b':*

(2S)-6-Fluorocroman-2-il-2-cloroetan-1-ona 1a' y alcohol deshidrogenasa selectiva para (R) se usaron de acuerdo con las especificaciones que se han proporcionado anteriormente para obtener 11,42 g (rendimiento teórico de un 99 %) 5b' (d.e. de un 98,3 %; e.e. de un 99,8 %). LC-MS: m/z = 230,232 (MH⁺, 100 %).

20 *(R)-2-cloro-1-((R)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-etanol 5d':*

De una manera análoga (2R)-6-Fluorocroman-2-il-2-cloroetan-1-ona 1b' y alcohol deshidrogenasa selectiva para (R) se usaron para obtener 11,07 g (96 % de rendimiento teórico) 5d' (d.e. de un 97,9 %; e.e. de un 99,8 %) LC-MS: m/z = 230,232 (MH⁺, 100 %).

25 *(R)-2-cloro-1-((S)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-etanol 5c':*

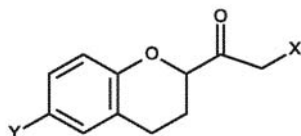
De una manera análoga (2R)-6-Fluorocroman-2-il-2-cloroetan-1-ona 1b' y alcohol deshidrogenasa selectiva para (S) se usaron para obtener 11,42 g (99 % de rendimiento teórico) 5c' (d.e. de un 98,0 %; e.e. de un 99,8 %) LC-MS: m/z = 230,232 (MH⁺, 100 %).

(S)-2-cloro-1-((S)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-etanol 5a':

35 De una manera análoga (2S)-6-Fluorocroman-2-il-2-cloroetan-1-ona 1a' y alcohol deshidrogenasa selectiva para (S) se usaron para obtener 10,72 g (93 % de rendimiento teórico) 5a' (d.e. de un 98,1 %; e.e. de un 99,9 %) LC-MS: m/z = 230,232 (MH⁺, 100 %).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de una cetona de una fórmula general 1

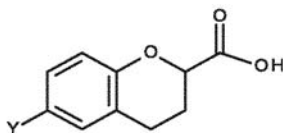


(fórmula 1),

- con X siendo Cl o Br, y
- con Y siendo F, Cl, Br, I o H,

que comprende las etapas de:

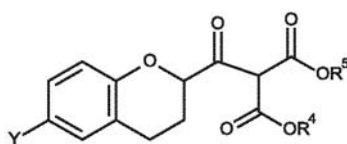
a. hacer reaccionar un ácido carboxílico de una fórmula general 2



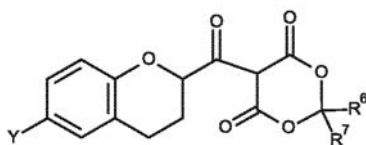
(fórmula 2)

con un agente de acoplamiento peptídico para producir un ácido carboxílico activado,

b. hacer reaccionar el ácido carboxílico activado con un derivado del ácido malónico, proporcionando un precursor de β -cetoéster de fórmula general 6a o 6b,



(fórmula 6a)



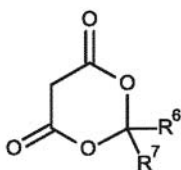
(fórmula 6b),

c. convertir el precursor de β -cetoéster en la cetona de fórmula general 1, en la que R^4 y R^6 independientemente el uno del otro son H o alquilo de C_1 a C_6 , R^5 es alquilo de C_1 a C_6 , R^7 es alquilo de C_1 a C_6 o un fenilo sustituido o sin sustituir,

en el que el agente de acoplamiento peptídico se selecciona entre el grupo de carbonilimidazoles, y en el que ningún aditivo de base está presente en la etapa b (reacción del ácido carboxílico activado).

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado del ácido malónico es

- un diéster malónico de la fórmula $R^{4a}-O-C(=O)-CH_2-C(=O)-O-R^5$, o
- un derivado del ácido malónico de una fórmula 8

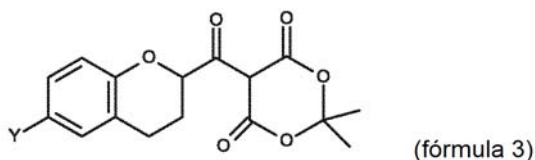


(fórmula 8), o

- un semi éster malónico de la fórmula $R^{4b}-O-C(=O)-CH_2-C(=O)-O-H$ o sus sales de Na y Mg,

en la que R^{4a} es un alquilo de C_1 a C_6 , R^{4b} es un alquilo de C_1 a C_6 y R^5 es un alquilo de C_1 a C_6 , R^6 es alquilo de C_1 a C_6 y R^7 es alquilo de C_1 a C_6 o un fenilo sustituido o sin sustituir.

3. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el ácido carboxílico activado de la etapa a se acopla con 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum) proporcionando el meldrumato de una fórmula general 3

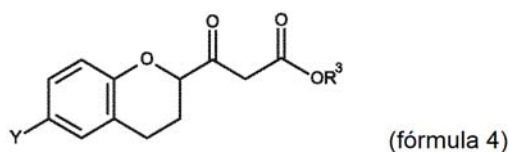


- 10 como el precursor de β -cetoéster.

4. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el agente de acoplamiento peptídico se selecciona entre 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) o triflato de 1,1'-carbonilbis(3-metilimidazolio) (CBMIT).

- 15 5. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la etapa a se realiza en una mezcla de reacción que comprende un pH en el intervalo de 8 o inferior.

- 20 6. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que un β -cetoéster de la fórmula general 4



es un compuesto intermedio, con R^3 siendo alquilo $C_1 - C_6$.

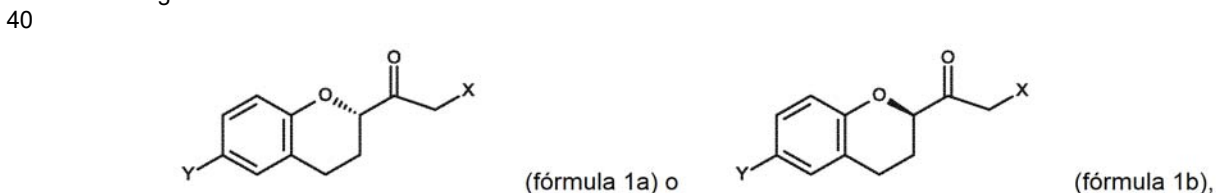
- 25 7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el compuesto de la fórmula general 4 se halogena, opcionalmente se hidroliza, y se descarboxila, para dar la cetona de la fórmula general 1.

- 30 8. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que

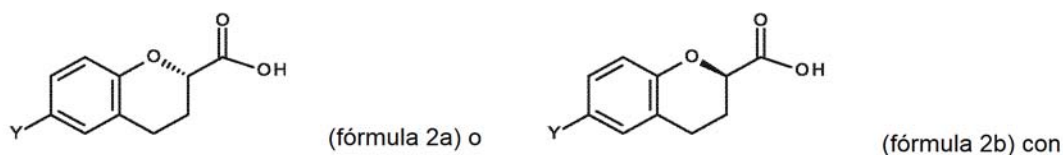
- el precursor de β -cetoéster de fórmula 6a, en caso de que el precursor de β -cetoéster obtenido a partir de una reacción con un semi éster malónico de la fórmula $R^4-O-C(=O)-CH_2-C(=O)-O-H$ o sus sales de Na y Mg, se descarboxile a un β -cetoéster de fórmula general 4, posteriormente se halogena y descarboxila, para dar la cetona de la fórmula general 1,

- 35 con R^4 teniendo el mismo significado como se ha definido anteriormente.

9. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la cetona quiral de la fórmula general 1a o 1b



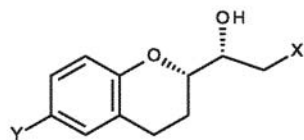
se proporciona mediante el uso de los ácidos carboxílicos correspondientes de la fórmula general 2a o 2b



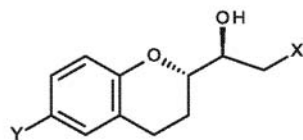
X e Y teniendo el mismo significado como se ha definido anteriormente.

10. Uso del proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la producción de alcoholes quirales de la fórmula general 5a a 5d,

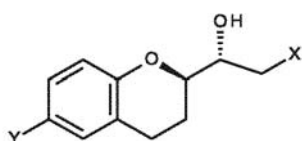
5



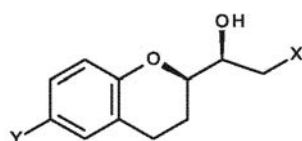
(fórmula 5a),



(fórmula 5b),



(fórmula 5c) o



(fórmula 5b),

en las que X e Y tienen el mismo significado como se ha definido anteriormente.

10 11. Uso del proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la producción de *d*-nebivolol, *l*-nebivolol o una mezcla de *d*-nebivolol e *l*-nebivolol, una mezcla racémica de *d*-nebivolol e *l*-nebivolol, o las sales de clorhidrato de los mismos.