



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0909695-7 B1



(22) Data do Depósito: 16/03/2009

(45) Data de Concessão: 23/03/2021

(54) Título: PROCESSO DE REDUÇÃO, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS E PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE NEBIVOLOL

(51) Int.Cl.: C07D 311/58; C07D 407/04.

(30) Prioridade Unionista: 31/03/2008 IT MI2008A000547.

(73) Titular(es): F.I.S. - FABBRICA ITALIANA SINTETICI S.P.A..

(72) Inventor(es): RAFFAELLA VOLPICELLI; PAOLO MARAGNI; FRANCO MASSACCESI; LIVIUS COTARCA; JOHNNY FOLETTO; ILARIA MUNARI.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009053051 de 16/03/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/121710 de 08/10/2009

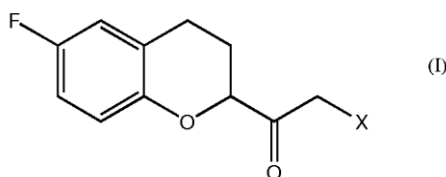
(85) Data do Início da Fase Nacional: 02/09/2010

(57) Resumo: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NEBIVOLOL. A presente invenção preparação de neбиволол método para a preparação de neбиволол e, mais particularmente, a um método para a redução estereosseletiva de uma alfa-halocetona de fórmula (I) (I) intermediário útil para a preparação e neбиволол.p

**PROCESSO DE REDUÇÃO, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS E
PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE NEBIVOLOL**

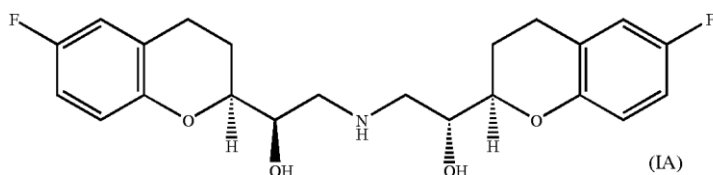
Descrição

A presente invenção se refere a um processo para a
5 preparação de nebivolol e, mais particularmente, a um
método de redução estereosseletiva de uma alfa-halocetona
de fórmula

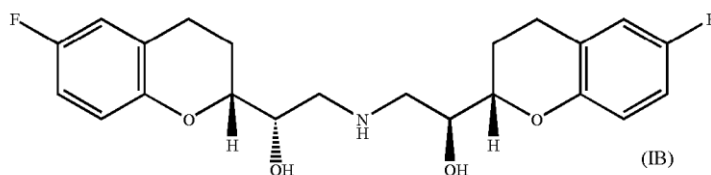


intermediário útil para a preparação de nebivolol.

Nebivolol (doravante NBV) é uma mistura de quantidades
iguais de [2S[2R*[R[R*]]]] α,α' -[iminobis(metileno)]bis[6-
fluorocroman-2-metanol] (doravante d-NBV) de fórmula (IA)



e seu enantiômero [2R[2S*[S[S*]]]] (doravante /-NBV)
de fórmula (IB)



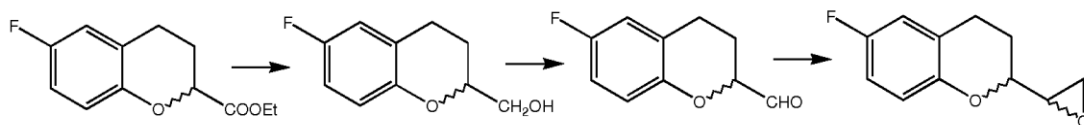
Nebivolol é caracterizado por suas propriedades β -
bloqueadoras adrenérgicas e é útil no tratamento de
25 hipertensão essencial. Ele tem propriedades básicas e pode
ser convertido em seus sais de adição através do tratamento
com ácidos adequados. O sal de adição de ácido clorídrico é
o produto comercializado.

Sabe-se na técnica que a síntese de estruturas
30 moleculares de α,α' -[imino-bis(metileno)]bis[croman-2-

metanol] é desafiadora para a pessoa versada na técnica devido aos quatro átomos de carbono assimétricos que produzem uma mistura de 16 estereoisômeros (no caso de substituições assimétricas) ou uma mistura de 10 estereoisômeros (no caso de substituições simétricas). Conforme é evidente a partir da presença de simetria na estrutura do nebivolol, um total de 10 estereoisômeros pode ser gerado.

A literatura reporta vários processos para a preparação de nebivolol.

A patente EP 145067 (Janssen Pharmaceutica NV) descreve um método de preparo de NBV, o qual compreende a síntese de misturas diastereoisoméricas de derivados de epóxido de cromano de acordo com o esquema sintético abaixo

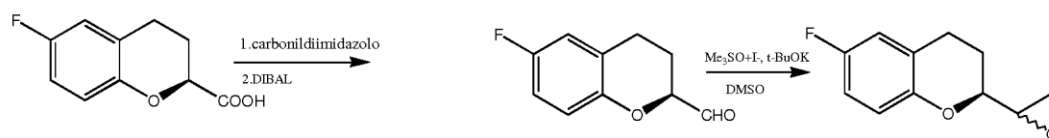


O éster etílico do ácido 6-fluorocromanocarboxílico, derivado da esterificação do ácido correspondente, é reduzido com diidro-bis-(2-metoxietóxi)-aluminato de sódio em álcool primário; o produto reage com cloreto de oxalila e a seguir com trietilamina a -60°C para produzir o aldeído racêmico correspondente, o qual é a seguir convertido em epóxido como uma mistura de estereoisômeros (R,S), (S,R), (R,R) e (S,S), os quais são por sua vez separados cromatograficamente em duas misturas racêmicas de epóxidos (R,S), (S,R) (Mistura A) e epóxidos (S,S), (R,R) (Mistura B), respectivamente. Os referidos derivados epóxido representam os intermediários chaves do processo. A

Patente EP 334429 (Janssen Pharmaceutica NV) descreve

substancialmente o mesmo processo sintético reportado na patente anterior e é particularmente direcionada à preparação de isômeros óticos individuais (R,S,S,S) e (S,R,R,R) de NBV.

5 Neste exemplo, o ácido 6-fluorcromancarboxílico é separado em enantiômeros individuais pelo tratamento com (+)-desidroabietilamina. Os referidos enantiômeros individuais são separadamente convertidos em seus epóxidos correspondentes resultando em uma mistura de dois
10 diastereoisômeros. O esquema sintético a seguir descreve, por exemplo, a conversão do derivado S-ácido.



15 O pedido de patente co-pendente PCT/EP2007/008549 em nome do mesmo requerente, descreve um método melhorado para a síntese de epóxidos de 6-fluorcromano que compreende a conversão de um 6-flúor-3,4-diidro-2H-cromen-2-carboxilato de alquila ou arila em 2-halo-1-(6-flúor-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)etanona (doravante alfa-halocetona) através de
20 ilida de sulfoxônio; a redução da referida alfa-halocetona para produzir o 2-halo-1-(6-flúor-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)etanol correspondente (doravante haloidrina); e a ciclização na presença de uma base para produzir o derivado
25 epóxido correspondente como uma mistura de quatro estereoisômeros (R,S), (S,R), (R,R) e (S,S), respectivamente.

A reação de redução é efetuada de acordo com técnicas conhecidas.

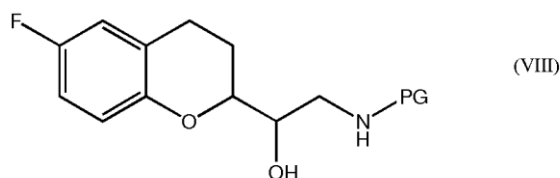
30 Especificamente, a referida redução do intermediário

alfa-cetona ocorre através do boroidreto de sódio na presença de um solvente alcoólico, dentre os quais etanol, opcionalmente em uma mistura aquosa, é preferido.

Os pedidos de patente EP1803715 e EP1803716 (Cimex
5 Pharma AG e Universidade de Zurique) descrevem um processo alternativo para a preparação de NBV na forma racêmica e de seus enantiômeros puros.

O processo prevê, *inter alia*, a produção de um composto de fórmula

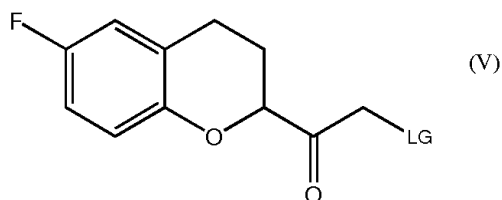
10



como um composto diastereoisomericamente puro compreendendo pelo menos 95% de configuração RS/SR ou
15 RR/SS, em que PG é hidrogênio ou um grupo amino protetor.

A referida produção de um composto de fórmula VIII inclui a preparação de um composto racêmico de fórmula

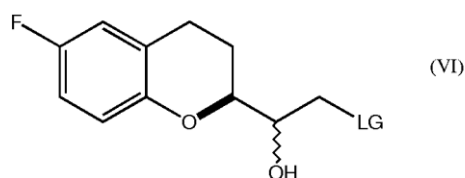
20



em que

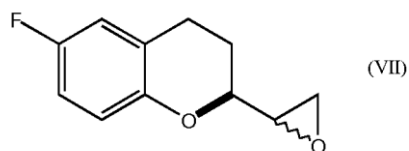
LG é um átomo de cloro ou bromo; a redução de um composto racêmico de fórmula V em um solvente e,
25 opcionalmente, na presença de um ácido de Lewis para produzir uma mistura diastereoisomérica de um composto de fórmula

30



formando uma mistura de diastereoisômeros de um composto de fórmula

5



reagindo os diastereoisômeros do composto de fórmula VII com NH_2PG para produzir um composto de fórmula VIII como uma mistura de diastereoisômeros e separação ótica dos diastereoisômeros do composto de fórmula VIII a partir da
10 mistura de diastereoisômeros através de cristalização fracionada, opcionalmente depois da formação de um sal.

No referido processo, vários métodos são descritos para reduzir o intermediário de fórmula V para produzir um
15 composto de fórmula VI em duas misturas racêmicas possíveis com configuração sin (RR/SS) ou anti (RS/SR).

Particularmente, uma série de agentes redutores, catalisadores, solventes e condições reacionais foram testadas (ver EP1803715, Tabela 2, páginas 33-37) com o
20 objetivo de obter misturas racêmicas úteis para a preparação de NBV.

Entretanto, as tentativas de redução efetuadas tiveram como resultado a obtenção de misturas racêmicas com proporções variáveis das configurações RR/SS em relação à
25 RS/SR.

Devido à falta de sucesso da hipótese de uma redução diastereosseletiva que leva a elevados excessos diastereoisméricos capazes de evitar uma separação cromatográfica, o pedido de patente proporciona que a
30 mistura dos compostos de fórmula VI seja convertida através

de epóxido de cromano VII em um composto de fórmula VIII cuja cristalização fracionada poderia permitir a obtenção de misturas de estereoisômeros úteis para a continuação da síntese.

5 É notória a presença depois da cristalização de uma quantidade de cerca de 5% do par de estereoisômeros indesejado.

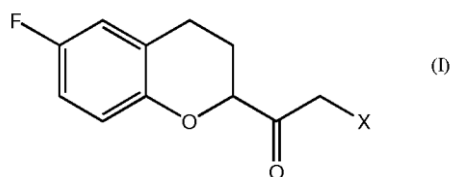
Sabe-se na técnica o papel essencial do composto 6-epóxido de fluorcromano no preparo de NBV.

10 À luz da estereoquímica específica do ingrediente ativo, o papel do referido epóxido na forma de uma mistura racêmica útil ou dos estereoisômeros individuais relacionados é ainda mais crítico.

Consequentemente, poderia ser desejável estudar 15 métodos alternativos para preparar o intermediário, o que permite superar as desvantagens apresentadas pelos processos descritos pela técnica anterior.

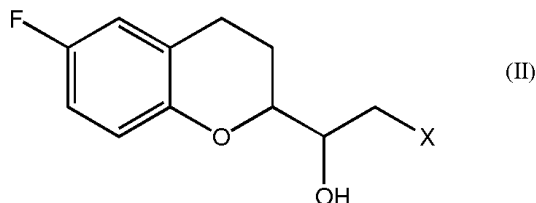
Nós agora surpreendentemente descobrimos uma síntese simples e eficiente de epóxidos de 6-fluorcromano na forma 20 de misturas racêmicas úteis para a preparação de NBV, através da redução estereosseletiva de derivado de alfa-halocetonas conhecidos através do uso de (+) ou (-)-B-clorodiisopinocanfeilborano como um agente redutor.

Consequentemente é um primeiro objeto da presente 25 invenção um processo para reduzir um composto de fórmula



em que X é halogênio, um grupo hidróxi, um grupo 30 alquilsulfonilóxi ou um grupo arilsulfonilóxi;

para produzir um composto de fórmula



como um composto diastereoisomericamente puro de configuração RS/SR caracterizado pelo fato de que a referida redução é efetuada pelo uso de (+)-B-clorodiisopinocanfeilborano ou (-)-B-clorodiisopinocanfeilborano.

O composto de fórmula I pode ser preparado de acordo com técnicas conhecidas, particularmente de acordo com os processos descritos no pedido de patente copendente PCT/EP2007/008549 e nos pedidos EP1803715 e EP1803716.

(+)-B-clorodiisopinocanfeilborano, comumente identificado como (+)-DIP-Chloride™, é um agente redutor conhecido comercialmente disponível na forma sólida.

(-)-B-clorodiisopinocanfeilborano, comumente identificado como (-)-DIP-Chloride™, também é um agente redutor conhecido comercialmente disponível na forma sólida ou em solução. A redução dos grupos cetônicos pelos agentes redutores como organoboranos e, particularmente, através do uso de agentes redutores específicos objetos da invenção é conhecida na técnica.

Geralmente, a reação de um composto de fórmula I com (+) ou (-)-DIP-Chloride™ para produzir um composto de fórmula II é efetuada na presença de um ou mais solventes orgânicos, opcionalmente misturados.

O objeto de redução da invenção pode ser efetuado em massa.

Solventes adequados para a redução objetos da invenção são solventes orgânicos inertes como hidrocarbonetos como benzeno, xileno, tolueno, hexano, cicloexano heptano, octano e semelhantes; hidrocarbonetos clorados como cloreto de metileno, dicloreto de etileno, tetacloreto de carbono e semelhantes nitrilas como acetonitrila, benzonitrila e semelhantes; solventes dipolares apróticos como dimetilsulfóxido, dimetilformamida e semelhantes; éteres cíclicos como dioxano, tetraidrofurano e semelhantes; éteres lineares como éter etílico, éter metil-terc-butílico e semelhantes; ou misturas dos mesmos.

Solventes preferidos são éter metil-terc-butílico, tetraidrofurano, heptano, hexano, tolueno ou misturas dos mesmos.

Dentre os solventes é ainda mais preferido o tolueno.

Geralmente, a reação de um composto de fórmula I com (+) ou (-)-DIP-Chloride™ para fornecer um composto de fórmula II é efetuada em uma temperatura entre -78 °C e 100 °C.

Preferivelmente, a redução é efetuada em uma temperatura entre -25 °C e 25 °C.

Ainda mais preferivelmente, a redução é efetuada em uma temperatura de cerca de 0 °C.

Em um aspecto da invenção, a mistura obtida pela reação de um composto de fórmula I com um agente redutor objeto da invenção pode ser neutralizada, de acordo com técnicas convencionais, através da adição de um derivado capaz de complexar subprodutos de boranato.

Em geral, etanolamina é usada para eliminar através de filtração o complexo cristalino dietanolamina-boro.

Geralmente, no objeto de redução da invenção, proporções molares iguais a ou maiores do que 1 entre o agente redutor e o substrato são usadas.

Preferivelmente, o objeto da reação de redução da presente invenção é efetuado pelo uso de (+)-B-clorodiisopinocanfeilborano.

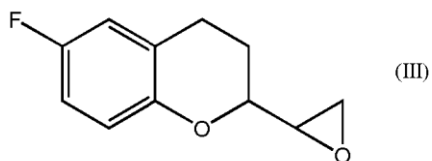
Em um aspecto da invenção, a reação é efetuada pela adição de uma solução de um composto de fórmula I em um solvente adequado a uma solução do agente redutor, preferivelmente (+)-B-clorodiisopinocanfeilborano, em um solvente adequado mantido em uma temperatura entre -78 °C e 100 °C.

Em um aspecto preferido da invenção, um composto de fórmula I é adicionado ao agente redutor em uma temperatura entre -25 °C e 25 °C.

Preferivelmente, um composto de fórmula I é adicionado ao agente redutor em uma temperatura de cerca de 0 °C.

É outro objeto da presente invenção um processo para preparar um composto de fórmula

20

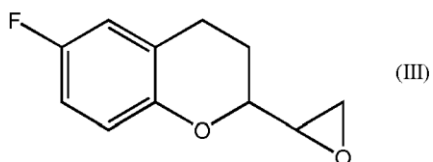


como um composto diastereoisomericamente puro de configuração RR/SS o qual compreende um processo de redução conforme estabelecido acima.

25

É outro objeto da presente invenção um processo para preparar um composto de fórmula

30



conforme estabelecido acima o qual ainda compreende a reação de um composto de fórmula II com uma base para produzir um composto epóxido de fórmula III.

5 A reação de um composto de fórmula II para produzir um composto de fórmula III é efetuada de acordo com as técnicas conhecidas.

Em um aspecto da invenção, a ciclização de um composto de fórmula II para produzir o composto epóxido de fórmula III é efetuada conforme estabelecido no pedido e patente
10 co-pendente anteriormente mencionado PCT/EP2007/008549.

Em geral, a ciclização é efetuada através de uma reação de um composto de fórmula II com alcóxidos ou hidróxidos alcalinos na presença de solventes alcoólicos ou éteres, opcionalmente misturados.

15 De acordo com um aspecto preferido da invenção, a reação é efetuada com uma base como t-butóxido de potássio na presença de uma mistura de isopropanol/THF.

Alternativamente, a reação é efetuada com uma base, como hidróxido de sódio, na presença de isopropanol.

20 A temperatura da reação é geralmente entre -25 °C e 100 °C.

Preferivelmente, a reação de ciclização é efetuada em uma temperatura de cerca de 0 °C.

Na presente invenção, o termo halogênio significa um átomo de flúor, cloro, bromo e iodo.

25 Grupos de saída adequados como alquil ou arilsulfonatos são conhecidos pelas pessoas versadas na técnica.

Preferivelmente X é halogênio, um grupo hidroxila ou um grupo de saída apropriado como mesilato ou tosilato.

30 Ainda mais preferivelmente, X é um grupo hidróxi.

Ainda mais preferivelmente, X é um átomo de cloro.

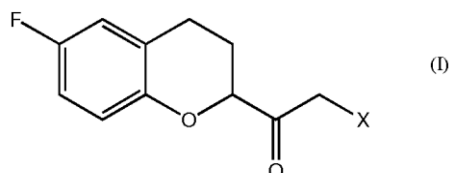
Na presente invenção, a expressão para produzir um composto de fórmula II como um composto diastereoisomericamente puro de configuração RS/SR significa um composto obtido como uma mistura substancialmente pura dos isômeros óticos de configuração RS e SR, isto é, dos enantiômeros (S)-2-cloro-1-((R)-6-flúor-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)-etanol e (R)-2-cloro-1-((S)-6-flúor-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)-etanol.

Na presente invenção, a expressão para produzir um composto de fórmula III como um composto diastereoisomericamente puro de configuração RR/SS significa um composto obtido como uma mistura substancialmente pura dos isômeros óticos de configuração RR e SS, isto é, dos enantiômeros (R)-6-flúor-3,4-diidro((R)-oxiran-2-il)-2H-cromeno e (S)-6-flúor-3,4-diidro((S)-oxiran-2-il)-2H-cromeno.

Para os fins da presente invenção, é prontamente aparente que é preferível obter uma mistura racêmica dos compostos de fórmula II e/ou III definidos acima os quais, uma vez apropriadamente tratados, levam à preparação do produto final NBV.

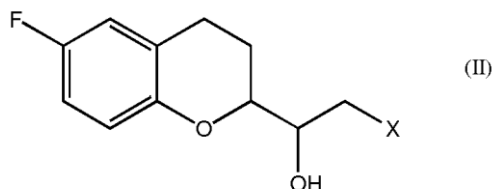
Os referidos derivados de epóxido parcialmente resolvidos representam, conforme é bem conhecido, intermediários chaves no processo de preparação NBV.

É outro objeto da presente invenção um processo para sintetizar nebivolol, o qual compreende a redução de um composto de fórmula



em que X é definido acima;
para produzir um composto de fórmula

5



como um composto diastereoisomericamente puro de configuração RR/SS conforme estabelecido acima.

10 O objeto do processo da presente invenção compreende o uso de um reagente que é prontamente disponível no mercado.

DIP-Chloride™ é um reagente quirais bem conhecido o qual é, entretanto, comumente usado em reduções assimétricas e enantiosseletivas de substratos cetônicos
15 pró-quirais.

Consequentemente, antes de tudo, vale a pena observar que, surpreendentemente, na reação de redução de acordo com a invenção, tanto (+) quanto (-)-Dip-Chloride™ demonstraram ser excelentes agentes redutores diastereosseletivos
20 capazes de fornecer um produto caracterizado por grandes excessos diastereoisoméricos (RS/SR em cerca de 99% de no nível da haloidrina, e RR/SS de cerca de 98% de após a ciclização do epóxido de cromano) e, adicionalmente, por baixos excessos enantioméricos.

25 Além disso, o aspecto da invenção mais relevante que pode estar associado com o processo da invenção é sem dúvida a possibilidade de evitar a separação cromatográfica dos intermediários com uma configuração ótica útil para o processo para preparar a mistura racêmica de NBV.

30 Deste modo, é prontamente aparente que o método de

redução objeto da invenção constitui uma alternativa sintética eficiente e econômica no preparo de intermediários chaves na preparação do ingrediente ativo NBV.

5 Outro objeto da invenção são os compostos:

(S*)-2-cloro-1-((R*)-6-flúor-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)-etanol, caracterizado por um excesso diastereoismérico de pelo menos 99%; e

(R*)-6-flúor-3,4-diidro((R*)-oxiran-2-il)-2H-cromeno
10 caracterizado por um excesso diastereoismérico de pelo menos 98%;

como intermediários úteis no preparo de nebivolol.

É outro objeto da presente invenção um processo para reduzir um composto de fórmula I conforme estabelecido
15 acima, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula II, (S*)-2-cloro-1-((R*)-6-flúor-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)-etanol é obtido com um excesso diastereoismérico de pelo menos 99%.

É outro objeto da presente invenção um processo para a
20 preparação de um composto de fórmula III, conforme estabelecido acima, caracterizado pelo fato de que o referido composto de fórmula III, (R*)-6-flúor-3,4-diidro((R*)-oxiran-2-il)-2H-cromeno, é obtido com um excesso diastereoismérico de pelo menos 98%.

25 Ainda outro objeto da presente invenção é o uso de (+) ou (-)-DIP-Chloride™ no preparo de NBV.

Uma modalidade prática do processo objeto da presente invenção compreende a redução de uma alfa-halocetona racêmica de fórmula I em haloidrina de fórmula II pelo uso
30 de (+) ou (-)-Dip-Chloide™ e a ciclização do derivado

epóxido de fórmula III na presença de uma base.

Uma modalidade prática preferida do processo objeto da presente invenção compreende a redução de uma alfa-clorocetona racêmica de fórmula I em cloroidrina de fórmula
 5 II pela reação com (+)-Dip-Chloride™ na presença de um solvente orgânico, preferivelmente um hidrocarboneto aromático, em uma temperatura compreendida entre -25 °C e 25 °C, preferivelmente de cerca de 0 °C, e a ciclização em derivado epóxido de fórmula III pela reação com alcóxidos
 10 ou hidróxidos alcalinos na presença de solventes ou éteres alcoólicos, opcionalmente misturados.

Para melhor ilustrar a invenção, os seguintes exemplo são agora fornecidos.

Exemplo 1

15 Síntese de (S*)-2-cloro-1-((R*)-6-flúor-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)-etanol.

Uma solução de (+)-B-clorodiisopinocanfeilborano [(+)-DIP-Chloride™] (2,10 g, 6,55 mmols) em tolueno (7 mL) é esfriada a 0 °C sob atmosfera de nitrogênio. Na solução
 20 magneticamente agitada é adicionada em 3 horas uma solução de 2-cloro-1-(6-flúor-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)etanona (1,0 g, 4,373 mmols) em tolueno (3 mL). No final da adição, a mistura é agitada a 0 °C por mais 20 horas. Na mistura reacional é adicionada acetona (0,5 g), seguido por uma
 25 solução aquosa 10% p/p (5 mL) de carbonato de sódio, e a seguir água desmineralizada (5 mL). A mistura reativa é aquecida até 20 °C no final das adições e transferida em um funil de separação. A mistura é diluída com água desmineralizada (5 mL) e tolueno (5 mL) e as fases são
 30 separadas. A camada orgânica é a seguir lavada com água

desmineralizada adicional (15 mL) e concentrada e anidrificada sob vácuo para obter (S*)-2-cloro-1-((R*)-6-flúor-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)-etanol bruto (99% de via GC). O produto é purificado por cromatografia em sílica
 5 usando uma mistura de eluição de tolueno:acetato de etila 9:1. Depois da separação, o produto (S*)-2-cloro-1-((R*)-6-flúor-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)-etanol é isolado como um óleo incolor (0,64 g, 63%).

Diast. (SR,RS): δ H (400 MHz; CDCl₃) 6,83-6,73 (3H, m),
 10 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, b), 2,02-1,96 (2H, m);

m/z (EI) 230,050989 (M+, C₁₁H₁₂ClFO₂ requer 230,05067).

Exemplo 2

Síntese de (S*)-2-cloro-1-((R*)-6-flúor-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)-etanol.

Uma solução de (-)-B-clorodiisopinocanfeilborano [(-)-DIP-Chloride™] (2,10 g, 6,55 mmols) em tolueno (7 mL) é
 20 esfriada a 0 °C sob atmosfera de nitrogênio. Na solução magneticamente agitada é adicionada em 3 horas uma solução de 2-cloro-1-(6-flúor-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)etanona (1,0 g, 4,373 mmols) em tolueno (3 mL). No final da adição, a mistura é agitada a 0 °C por mais 20 horas. Na mistura
 25 reacional é adicionada acetona (0,5 g), seguido por uma solução aquosa 10% p/p (5 mL) de carbonato de sódio, e a seguir água desmineralizada (5 mL). A mistura reativa é aquecida ate 20 °C no final das adições e transferida em um funil de separação. A mistura é diluída com água
 30 desmineralizada (5 mL) e tolueno (5 mL) e as fases são

separadas. A camada orgânica é a seguir lavada com água desmineralizada adicional (15 mL) e concentrada e anidrificada sob vácuo para obter (S*)-2-cloro-1-((R*)-6-flúor-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)-etanol bruto (98% de via GC). O produto é purificado por cromatografia em sílica usando uma mistura de eluição de tolueno:acetato de etila 9,5:0,5. Depois da separação, o produto (S*)-2-cloro-1-((R*)-6-flúor-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)-etanol é isolado como um óleo incolor (0,31 g, 31%).

Diast. (SR,RS): δ H (400 MHz; CDC13) 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, b), 2,02-1,96 (2H, m);

m/z (EI) 230,050989 (M+, C₁₁H₁₂ClFO₂ requer 230,05067).

Exemplo 3

Síntese de (R*)-6-flúor-3,4-diidro-2-((R*)-oxiran-2-il)-2H-cromeno.

O composto (S*)-2-cloro-1-((R*)-6-flúor-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)-etanol obtido no Exemplo 1 (320 mg, 1,387 mmols) é dissolvido em i-PrOH (2 mL) sob nitrogênio e a mistura reacional é esfriada até 0 °C. Na mistura magneticamente agitada é adicionada uma solução aquosa 2M de hidróxido de sódio (1,39 mL) em 10 min. A mistura é agitada por 2 horas a 0 °C, a seguir diluída com tolueno (5 mL) e transferida em um funil de separação. A mistura bifásica é adicionalmente diluída com tolueno (5 mL) e água desmineralizada (5 mL) e as fases são separadas. A fase orgânica é lavada com água desmineralizada (10 mL) e concentrada sob vácuo para produzir (R*)-6-flúor-3,4-

diidro((R*)-oxiran-2-il)-2H-cromeno como um óleo amarelo (200 mg, 74%, 98% de via GC).

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),
5 2,1-2,00 (1H, m), 1,97-1,87 (1H, m).

Exemplo 4

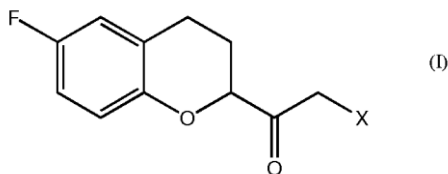
Síntese de (R*)-6-flúor-3,4-diidro-2-((R*)-oxiran-2-il)-2H-cromeno.

O composto (S*)-2-cloro-1-((R*)-6-flúor-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)-etanol obtido no Exemplo 2 (200 mg, 0,867 mmols) é dissolvido em i-PrOH (1,6 g) sob nitrogênio e a mistura reacional é esfriada até 0 °C. Na mistura magneticamente agitada é adicionada uma solução aquosa 2M de hidróxido de sódio (0,9 mL) em 10 min. A mistura é
10 agitada por 1 hora a 0 °C, a seguir diluída com tolueno (5 mL) e transferida em um funil de separação. A mistura bifásica é adicionalmente diluída com tolueno (5 mL) e água desmineralizada (5 mL) e as fases são separadas. A fase orgânica é lavada com água desmineralizada (10 mL) e
15 concentrada sob vácuo para produzir (R*)-6-flúor-3,4-diidro((R*)-oxiran-2-il)-2H-cromeno como um óleo amarelo (110 mg, 87%, 95% de via GC).

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),
25 2,1-2,00 (1H, m), 1,97-1,87 (1H, m).

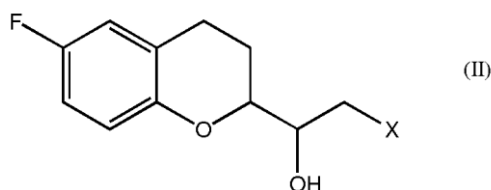
REIVINDICAÇÕES

1. Processo para reduzir um composto de fórmula



em que X é halogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquilsulfonilóxi ou um grupo arilsulfonilóxi;

para produzir um composto de fórmula



como um composto diastereoisomericamente puro de configuração RS/SR, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a referida redução é efetuada pelo uso de (+)-B-clorodiisopinocanfeilborano ou (-)-B-clorodiisopinocanfeilborano.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a redução é efetuada na presença de um ou mais solventes orgânicos, opcionalmente misturados.

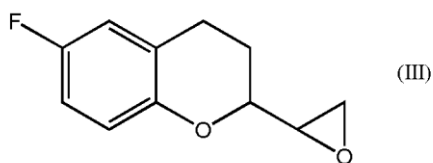
3. Processo, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a redução é efetuada em tolueno.

4. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a redução é efetuada em uma temperatura entre -25 °C e 25 °C.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a redução é efetuada através do uso de uma proporção molar de agente redutor/substrato

igual ou maior do que 1.

6. Processo para a preparação de um composto de fórmula



como um composto diastereoisomericamente puro de configuração RR/SS, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender um processo de redução conforme definido na reivindicação 1.

7. Processo, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender ainda a ciclização de um composto de fórmula II com uma base para produzir um composto de fórmula III.

8. Processo, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a referida ciclização é efetuada através de uma reação do composto de fórmula II com alcóxidos ou hidróxidos alcalinos na presença de solventes alcoólicos ou éteres, opcionalmente misturados.

9. Processo para a preparação de nebivolol, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender um processo de redução conforme definido na reivindicação 1.

10. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a redução é efetuada pelo uso de (+)-B-clorodiisopinocanfeilborano.

11. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é cloro ou um grupo hidroxila.

12. Composto de fórmula (S*)-2-cloro-1-((R*)-6-flúor-

3,4-diidro-2H-cromen-2-il)-etanol, **CARACTERIZADO** por ter um excesso diastereoisomérico de pelo menos 99%.