

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 503**

51 Int. Cl.:

C07D 311/58

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.02.2015** **PCT/EP2015/053160**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2015** **WO15121452**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2015** **E 15705588 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2018** **EP 3105214**

54 Título: **Un nuevo método de producción de clorhidrato de nebivolol de alta pureza**

30 Prioridad:

14.02.2014 EP 14155300

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

04.06.2019

73 Titular/es:

**CORDEN PHARMA INTERNATIONAL GMBH
(100.0%)**

**Otto-Hahn-Strasse
68723 Plankstadt, DE**

72 Inventor/es:

**CLAVEL, ALEXANDRE;
FREIFELD, ILIA;
JAS, GERHARD y
KESSELER, KURT**

74 Agente/Representante:

ILLESCAS TABOADA, Manuel

ES 2 715 503 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

Un nuevo método de producción de clorhidrato de nebivolol de alta pureza

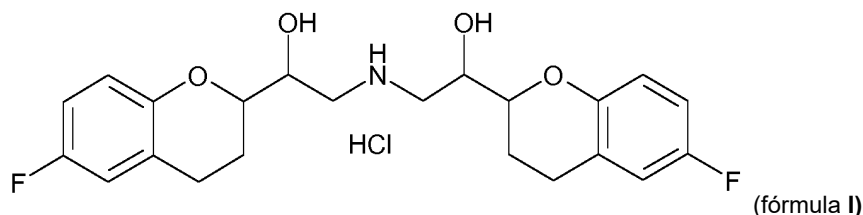
5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de clorhidrato de nebivolol.

Antecedentes de la invención

10

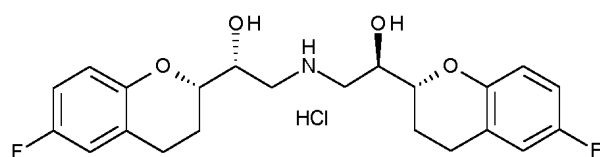
La sal de clorhidrato de nebivolol de fórmula general I.



15

(±)-[(*S,R,R,R*)+(*R,S,S,S*)]-α,α'-[iminobis(metileno)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-metanol], (nebivolol), es un bloqueador adrenérgico β1 potente y selectivo usado para el tratamiento de la presión arterial alta. El nebivolol tiene propiedades básicas y puede ser convertido en sus sales de adición mediante el tratamiento con ácidos adecuados. Nebivolol se emplea en forma de racemato y consiste en los dos enantiómeros: *d*-nebivolol*HCl **Ia** y *l*-nebivolol*HCl **Ib**. La sal de adición de ácido clorhídrico es el producto comercializado tal como se divulga en el documento US 4654362 A y su homólogo EP 0145067 A2.

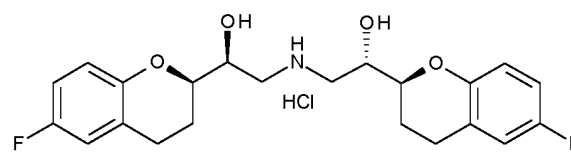
20



Configuración SRRR

(*d*-Nebivolol*HCl)

(fórmula Ia)



Configuración RSSS

(*l*-Nebivolol*HCl)

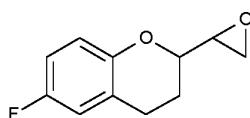
(fórmula Ib)

25

Se han divulgado numerosas síntesis para la preparación de clorhidrato de nebivolol, por ejemplo, en los documentos 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 WO 2008/064827 A2 (ZACH), WO 2009/082913 A1, CN 101463024 A, WO 2010/049455 (ZACH) y WO 2010/089764 A1 (ZACH).

30

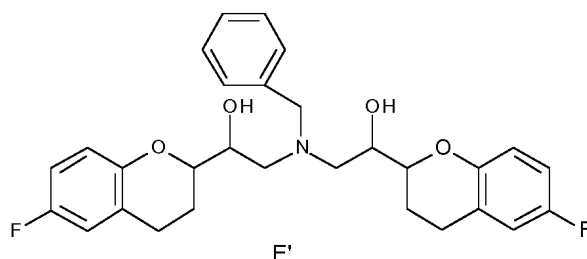
En general, la mayoría de los procedimientos presentados emplean la reacción de dos componentes básicos de 6-fluoro-3,4-dihidro-2-oxiranil-2H-1-benzopirano de fórmula **A**



A

35

con bencilamina. Por lo general, el 6-fluoro-3,4-dihidro-2-[[[(fenil)amino]metil]-2H-1-benzopiran-2-metanol **E'** resultante inicialmente



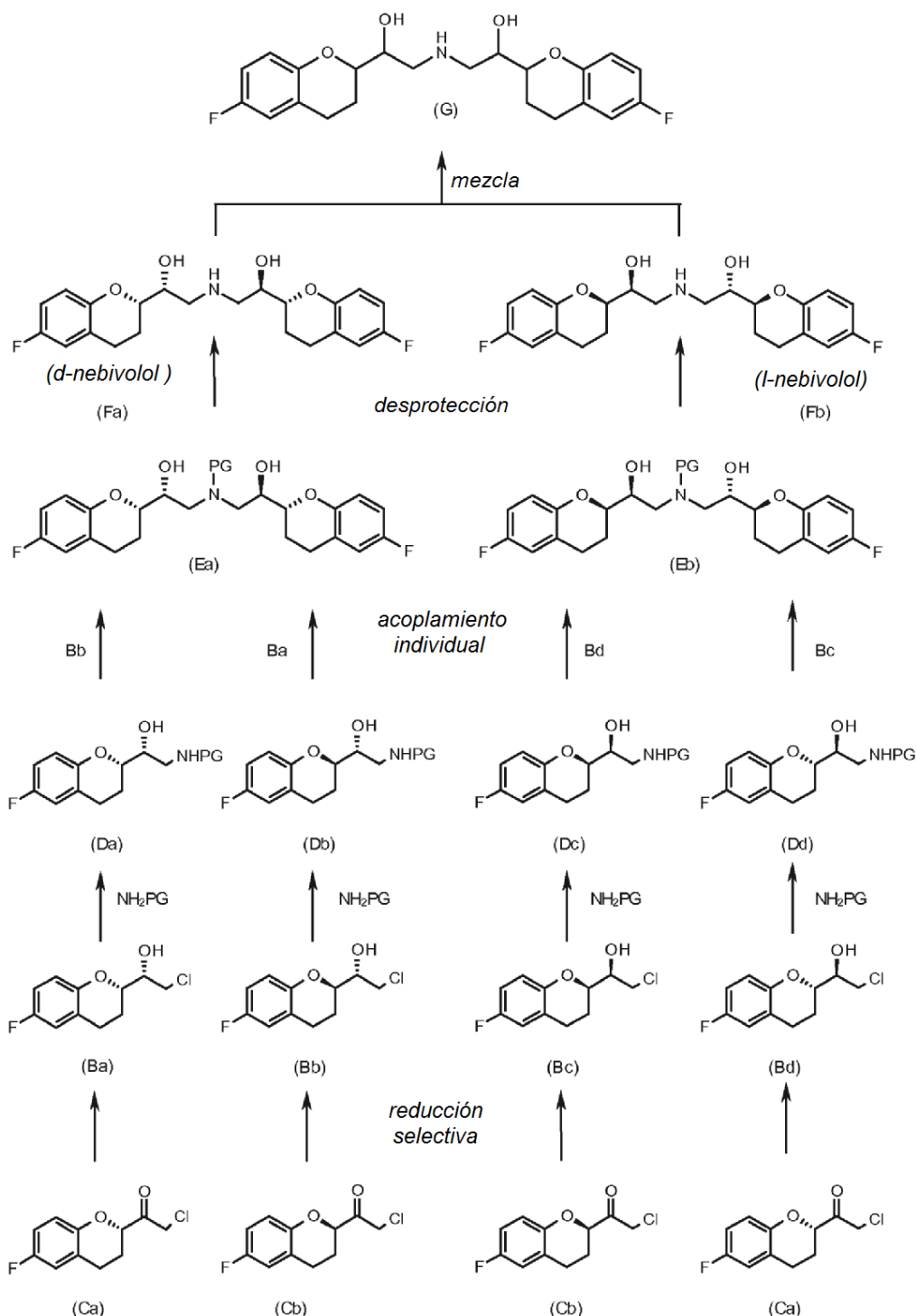
se aísla y se purifica antes de la conversión final en neбиволol [fenilmetiliminobis(metileno)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-metanol protegido con bencilo.

Las solicitudes de patente WO 2006/016376 A1, WO 2007/083318 A1 y US 2009/0076288 presentadas por Hetero Drugs Ltd. divulgan la separación de neбиволol protegido con bencilo por precipitación de la sal de clorhidrato. El objetivo de esas patentes es la purificación de bencil-neбиволol por cristalización fraccionada de una mezcla bruta que consiste en varios diastereoisómeros de neбиволol.

Incluso si se preparan intermedios de la sal de clorhidrato, todos los procedimientos presentados realizan una conversión de la sal de clorhidrato protegida con bencilo y una posterior desprotección de la base libre de neбиволol protegido con bencilo con el fin de obtener la base libre de neбиволol. La sal de clorhidrato de neбиволol finalmente se prepara en la última etapa del procedimiento de fabricación.

En el documento WO 2011/091968 A1 los investigadores divulgaron un enfoque altamente estereoselectivo para la síntesis de neбиволol racémico (mezcla racémica de *d*-neбиволol e *l*-neбиволol) así como para la producción de los enantiómeros individuales *d*-neбиволol e *l*-neбиволol basados en clorocetonas enantioméricamente puras y cloroalcoholes, en el que una etapa clave del método es una reducción enzimática estereoselectiva. La sal de clorhidrato de neбиволol se puede preparar en la última etapa del procedimiento de fabricación.

La síntesis se realiza de acuerdo con el esquema general 1.



Esquema 1: Síntesis de *d*- e *l*-nebivolol; PG es un grupo protector de amina

- 5 Por ejemplo, *d*-nebivolol **Fa** se preparó mediante 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 proporcionar el cloroalcohol con configuración *S* o *R*, **Ba** o **Bb**. (S)-2-cloro-1-((*R*)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)etanol **Ba** se sometió a aminación por tratamiento con metóxido de sodio seguido de reacción con bencilamina para proporcionar (S)-2-benzilamino-1-((*R*)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)etanol **Da**. Este se sometió a acoplamiento con (*R*)-2-cloro-1-((*R*)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)etanol **Bb** seguido de una desbencilación para proporcionar *d*-nebivolol **Fa**. Se emplea una vía análoga si **Bb** fue sometido a una aminación. *l*-nebivolol **Fb** fue producido de una manera similar. Por último, *d*- e *l*-nebivolol (**Fa** y **Fb**) se mezclaron para proporcionar nebivolol racémico **G** que se puede convertir en la sal de clorhidrato.
- 10

Uno de los principales problemas dentro de este enfoque es la eliminación de los estereoisómeros no deseados de neбиволol incorporados en las reacciones de acoplamiento individuales. Esto se debe al hecho de que las clorocetonas de partida **Ca** y **Cb** generalmente son propensas a la epimerización y las trazas de los enantiómeros de clorocetona no deseados no pueden ser evitadas completamente en el procedimiento de fabricación y pueden alcanzar niveles de hasta el 5 %. Estas impurezas conducen a impurezas diastereoméricas en **Ba-Bd** y **Da-Dd**, y por último en **Fa** y **Fb**, también.

En consecuencia, la formación de estereoisómeros de neбиволol no deseados puede requerir etapas de cristalización adicionales en las últimas etapas de la síntesis con el fin de eliminar estas impurezas por completo y alcanzar un contenido en el producto final <0,1 %.

El documento WO 2010/049455 (Zach Systems) describe formalmente el uso de clorhidrato de neбиволol protegido con bencilo en la hidrogenación por transferencia (en forma enantioméricamente pura, véase el ejemplo 1,2 en el documento WO 2010/049455), pero el clorhidrato se convierte primero en la base libre por álcali antes de ejecutar la reacción de hidrogenación. La hidrogenación por transferencia en sí se lleva a cabo en presencia de ácido fórmico que inicialmente conduce a la formación de sales de formiato de neбиволol. Para obtener el clorhidrato, las sales de formiato deben convertirse primero en la base libre. Solo después de que la desbencilación, *d*-neбиволol e *l*-neбиволol se mezclan para dar lugar a un racemato.

El documento IN 2012MU02522 divulga la desbencilación del clorhidrato de *d*- e *l*-bencil-neбиволol en presencia de formiato de amonio, pero el formiato de neбиволol resultante necesita nuevamente la conversión al clorhidrato.

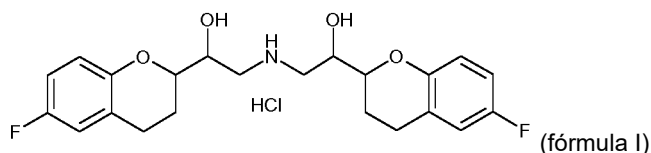
La mezcla de *d*- e *l*-bencil-neбиволol antes de la etapa final de desprotección se ha descrito en los documentos CN 102344431, CA 101463024, WO 2009/082913, EP 2236510, WO 2007/083318 y WO 2006/016376), pero en ningún caso se ha usado la sal de clorhidrato.

Todos los métodos mencionados anteriormente proporcionan clorhidrato de neбиволol con varias etapas de conversión o purificación, que comprenden naturalmente una pérdida de producto durante el procedimiento, en comparación con un método que use menos etapas de conversión o purificación.

El objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado y económico para la preparación de sal de clorhidrato de neбиволol directamente a partir de su precursor protegido.

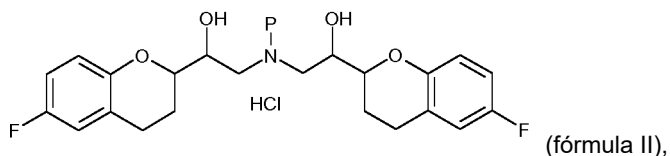
Sumario de la invención

De acuerdo con un primer aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para producir clorhidrato de neбиволol de fórmula I,



que comprende las etapas de:

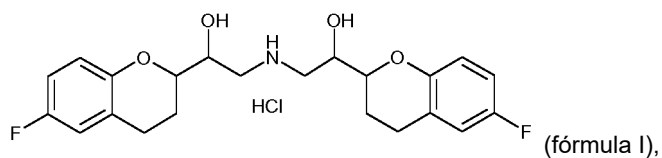
a. proporcionar un clorhidrato de neбиволol protegido de fórmula general II



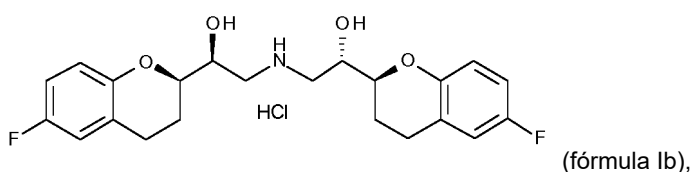
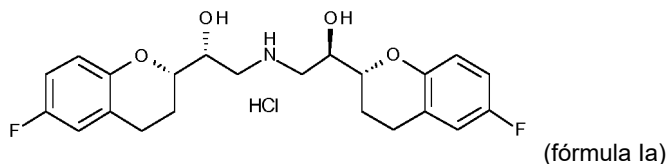
siendo P un grupo protector de amina, y

b. hidrogenación de dicho clorhidrato de neбиволol protegido de fórmula II para obtener clorhidrato de neбиволol de fórmula I.

De acuerdo con un segundo aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para producir clorhidrato de neбиволol de fórmula I,

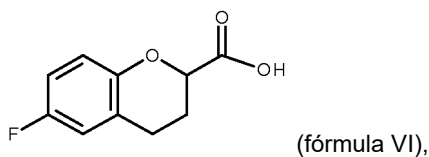


en particular clorhidrato de *d*-neбиволol o clorhidrato de *l*-neбиволol de fórmula general **Ia** o **Ib**

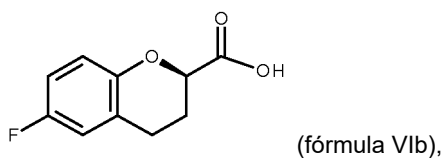
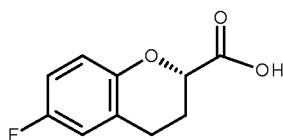


que comprende las etapas de:

a. activación de un ácido carboxílico de fórmula general VI,



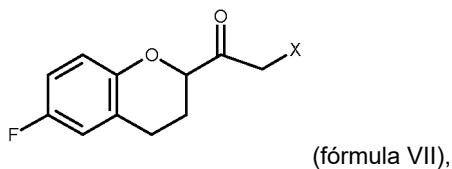
en particular de fórmula VIa o VIb,



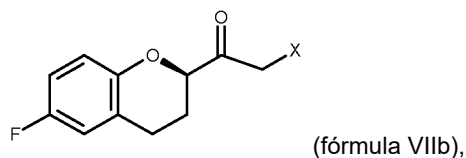
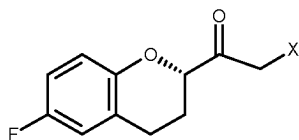
mediante el uso de un agente de acoplamiento peptídico,

b. acoplamiento del ácido carboxílico activado con un derivado de ácido malónico para proporcionar un precursor de β -cetoéster,

c. conversión del precursor de β -cetoéster en la cetona de fórmula general VII,

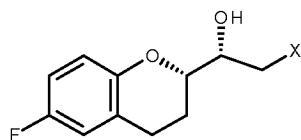


en particular en la cetona de fórmula VIIa o VIIb,

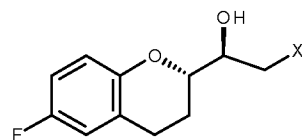


siendo X Cl o Br, en particular X es Cl,

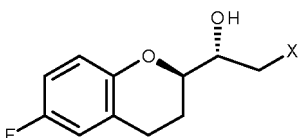
d. reducción estereoselectiva de la cetona de fórmula general VII, en particular de la cetona de fórmula VIIa o VIIb, para proporcionar un alcohol de fórmula general IVa a IVd,



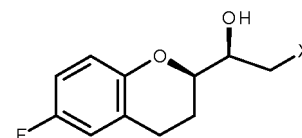
(fórmula IVa),



(fórmula IVb),



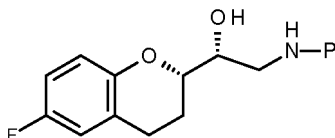
(fórmula IVc) o



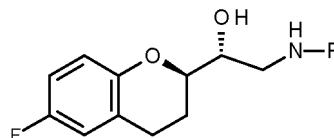
(fórmula IVd),

teniendo X el mismo significado que el definido anteriormente,

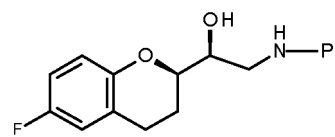
e. proporcionar un aminoalcohol protegido de fórmula IIIa a IIIb,



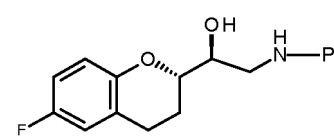
(fórmula IIIa),



(fórmula IIIb),



(fórmula IIIc) o



(fórmula IIId),

siendo P un grupo protector de amina, derivado de los alcoholes de fórmula general IVa a IVd,

f. acoplamiento del aminoalcohol IIIa con el alcohol IVb o el aminoalcohol IIIb con el alcohol IVa para proporcionar el compuesto *d*-nebivolol protegido, o acoplamiento del aminoalcohol IIIc con el alcohol IVd o el aminoalcohol IIId con el alcohol IVc, para proporcionar el compuesto *l*-nebivolol protegido,

g. tratamiento con ácido clorhídrico y aislamiento de un clorhidrato de nebivolol protegido de fórmula II, IIa o IIb,

h. hidrogenación de dicho clorhidrato de nebivolol protegido de fórmula II, IIa, IIb o una mezcla de IIa y IIb para producir clorhidrato de nebivolol de fórmula I, Ia, Ib o una mezcla de Ia e Ib.

Tal, 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 dividida por la suma de los enantiómeros y se expresa en porcentaje. Una definición análoga es aplicable a un exceso diastereomérico ("ed"), también denominado "pureza diastereoquímica".

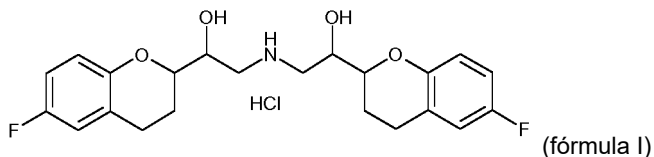
Un grupo protector en el contexto de la presente memoria descriptiva es un grupo empleado para reducir la reactividad de un grupo funcional en particular. Los grupos protectores son bien conocidos por los expertos en la técnica de la química orgánica. P. G. M. Wuts, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª ed. (2006, Wiley; ISBN 978-0-471-69754-1; 5ª edición, junio de 2013, Wiley-Blackwell).

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

Los "grupos sustituyentes" pueden estar protegidos o desprotegidos y pueden añadirse a un sitio disponible o a muchos sitios disponibles de un compuesto precursor. Los grupos sustituyentes también pueden estar sustituidos adicionalmente con otros grupos sustituyentes y pueden unirse directamente o mediante un grupo de enlace tal como un grupo alquilo, amida o hidrocarbilo a un compuesto precursor. Los "grupos sustituyentes" que se incluyen en el presente documento incluyen, sin limitación, halógeno, oxígeno, nitrógeno, azufre, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, carboxilo, grupos alifáticos, grupos alicíclicos, alcoxi, oxi sustituido, arilo, aralquilo, radical heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo, nitro o ciano.

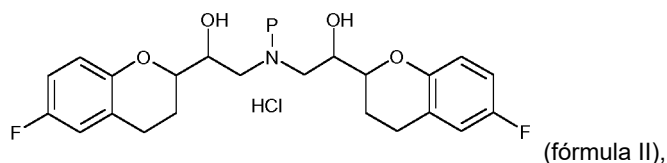
Descripción detallada

Un primer aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para producir clorhidrato de nebivolol,



que comprende las etapas de:

- 10 a. proporcionar un clorhidrato de nebivolol protegido de fórmula general II

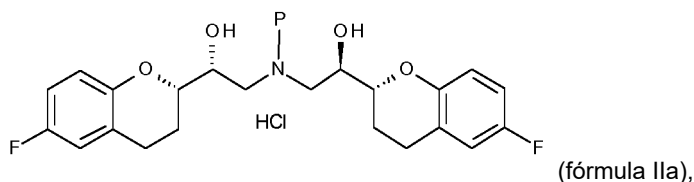


siendo P un grupo protector de amina, y

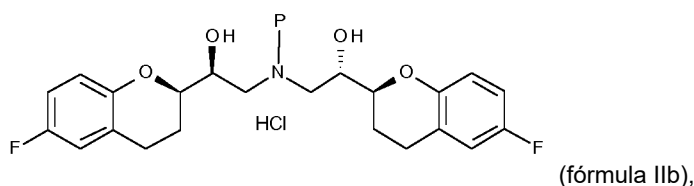
- 15 b. hidrogenación de dicho clorhidrato de nebivolol protegido de fórmula II para producir clorhidrato de nebivolol de fórmula I.

En algunas realizaciones, se proporciona en la etapa a.

- 20 i. un clorhidrato de *d*-nebivolol protegido de fórmula general IIa



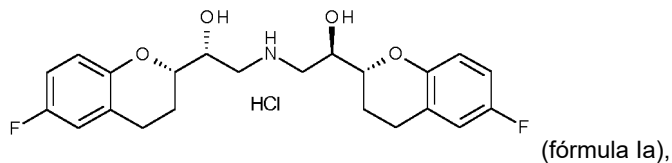
- 25 ii. un clorhidrato de *l*-nebivolol protegido de fórmula general IIb



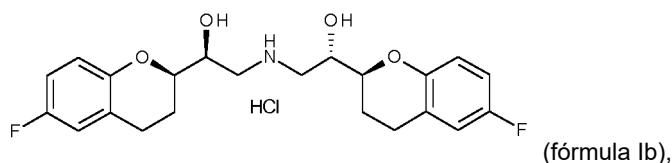
- 30 o
iii. una mezcla de un clorhidrato de *d*-nebivolol protegido y un clorhidrato de *l*-nebivolol protegido,

siendo P un grupo protector de amina,
y en el que dicha hidrogenación de la etapa b. produce

- 35 i. el correspondiente clorhidrato de *d*-nebivolol



- ii. el correspondiente clorhidrato de *l*-nebivolol



o

iii. la mezcla correspondiente de clorhidrato de *d*-nebivolol y clorhidrato de *l*-nebivolol de fórmula Ia e Ib.

En algunas realizaciones, se proporciona en la etapa a. una mezcla racémica de dicho clorhidrato de *d*-nebivolol protegido IIa y dicho clorhidrato de *l*-nebivolol protegido IIb, y en las que dicha hidrogenación de la etapa b. produce el clorhidrato de nebivolol racémico correspondiente (racemato).

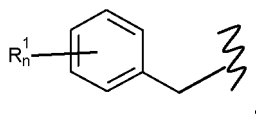
Sorprendentemente, hemos encontrado que se puede obtener nebivolol de mayor pureza cuando el producto de la reacción de acoplamiento (clorhidrato de nebivolol protegido de fórmula general II o clorhidrato de *d*- o *l*-nebivolol protegido de fórmula general IIa o IIb) se aísla en forma de sal de clorhidrato y la etapa de desprotección se lleva a cabo directamente sobre las sales de clorhidrato de dichos compuestos de clorhidrato de nebivolol protegidos (por ejemplo, compuestos de fórmula general II, IIa, IIb o mezclas de IIa y IIb) para dar lugar a la sal HCl de nebivolol (de fórmula I, Ia o Ib o mezclas de Ia e Ib) directamente.

Además, hemos encontrado que es ventajoso ejecutar la desprotección con la mezcla racémica de clorhidrato de *d*-nebivolol y clorhidrato de *l*-nebivolol de fórmula IIa y IIb, en lugar de preparar el racemato de clorhidrato de nebivolol en la última etapa.

Este procedimiento de la invención tiene la ventaja de que no necesita una etapa de recristalización intermedia o final para obtener clorhidrato de nebivolol de alta pureza.

La hidrogenación, particularmente la hidrogenación por transferencia, de clorhidrato de N-bencil-nebivolol en su forma racémica o enantiomérica es novedosa y aún no está descrita en la bibliografía, mientras que la hidrogenación por transferencia de la base libre es bien conocida (véase, por ejemplo, los documentos WO 2008/064827, WO 2010/049455, IN 2012MU02522, WO 2011091968).

En algunas realizaciones, el grupo protector de amina P es



n siendo 0, 1, 2, 3, 4 o 5 y cada R¹ estando seleccionado independientemente de cualquier otro R¹ entre F, Br, Cl, I o alquilo C₁- a C₄, en el que en particular n es 0.

En algunas realizaciones, se usa un catalizador de Pd (5-10 % Pd/C) y ciclohexeno en la hidrogenación de la etapa b. El ciclohexeno puede reemplazarse por ciclohexenos alquilados (como el 1-metilciclohexeno) o el 1,4-ciclohexadieno.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula II, IIa, IIb o mezclas de los mismos se disuelven en un disolvente, preferentemente una mezcla de THF/agua (8:1 a 3:1) y se tratan con 5-10 % de Pd/C (5-10 % p/p) a reflujo en presencia de 50-100 % p/p de ciclohexeno, posteriormente se lleva a cabo un filtrado en caliente de la solución para eliminar el catalizador y cristalización enfriando a 0 °C resulta en el producto.

En algunas realizaciones, se proporciona una mezcla de dicho clorhidrato de *d*-nebivolol protegido IIa y dicho clorhidrato de *l*-nebivolol protegido IIb mediante la disolución de n_{dp} moles de dicho clorhidrato de *d*-nebivolol protegido IIa y n_{lp} moles de dicho clorhidrato de *l*-nebivolol protegido IIb en un disolvente de precipitación y una posterior precipitación de dicha mezcla, en el que n_{dp} es la cantidad molar de dicho clorhidrato de *d*-nebivolol protegido IIa y n_{lp} es la cantidad molar de dicho clorhidrato de *l*-nebivolol protegido IIb.

En general, se puede usar cualquier relación de n_{dp} a n_{lp}. Preferentemente, se puede emplear una relación cercana a la de una mezcla racémica, más preferentemente una mezcla racémica. Por ejemplo, n_{dp} a n_{lp} puede ser 60:40, 60:50, 50:60 o 40:60.

En algunas realizaciones, la diferencia entre la cantidad usada de clorhidrato de *d*-nebivolol Ia y clorhidrato de *l*-nebivolol Ib puede ser aproximadamente del 20 % (por ejemplo, 1 mol de clorhidrato de *d*-nebivolol y 0,8 mol de clorhidrato de *l*-nebivolol respectivamente, se usa 1,2 mol de clorhidrato de *l*-nebivolol). En algunas realizaciones, la diferencia entre la cantidad usada de clorhidrato de *d*-nebivolol y clorhidrato de *l*-nebivolol puede ser de aproximadamente el 10 %.

En algunas realizaciones, se proporciona una mezcla racémica de dicho clorhidrato de *d*-neбиволol protegido IIa y dicho clorhidrato de *l*-neбиволol protegido IIb mediante la disolución de 1 mol de dicho clorhidrato de *d*-neбиволol protegido IIa y 1 mol de dicho clorhidrato de *l*-neбиволol protegido IIb en un disolvente de precipitación y una posterior precipitación de dicha mezcla racémica.

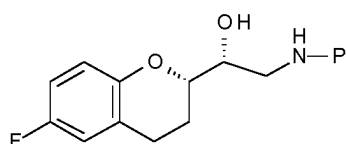
En algunas realizaciones, el disolvente de precipitación es una mezcla de THF/agua.

En algunas realizaciones, se proporciona el clorhidrato de neбиволol protegido IIa y IIb mezclando y disolviendo el clorhidrato de neбиволol protegido IIa y IIb en cantidades equimolares en una mezcla de 8:1 a 3:1 de THF/agua y cristalización a 0 °C, seguida de filtración.

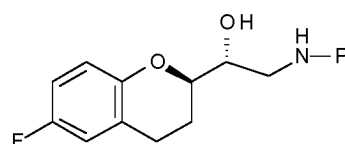
En algunas realizaciones, el clorhidrato de *d*-neбиволol protegido IIa y el clorhidrato de *l*-neбиволol protegido IIb se proporciona por

a. una reacción de acoplamiento de

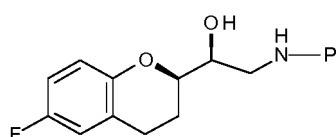
i. aminoalcoholes de fórmula general IIIa a IIId



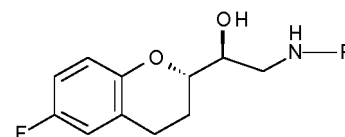
(fórmula IIIa),



(fórmula IIIb),



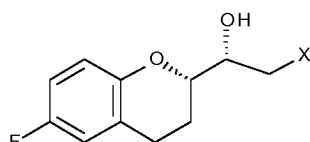
(fórmula IIIc) o



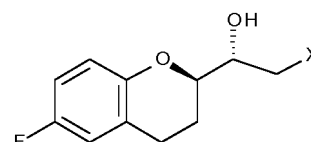
(fórmula IIId),

siendo P un grupo protector de amina tal como se definió anteriormente,

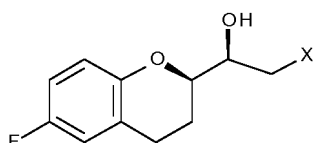
ii. con cloroalcoholes de fórmula general IVa a IVd



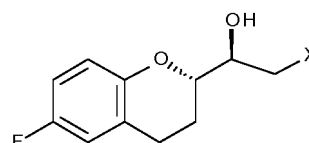
(fórmula IVa),



(fórmula IVb)



(fórmula IVc), o



(fórmula IVd),

siendo X un grupo saliente, en particular X se selecciona de entre Cl, Br, I, OSO₂R u OSO₂Ar, siendo R un alquilo C₁ a C₆, preferentemente metilo y siendo Ar un resto aromático, en particular fenilo, 4-nitrofenilo, toliilo o restos similares a los mismos.

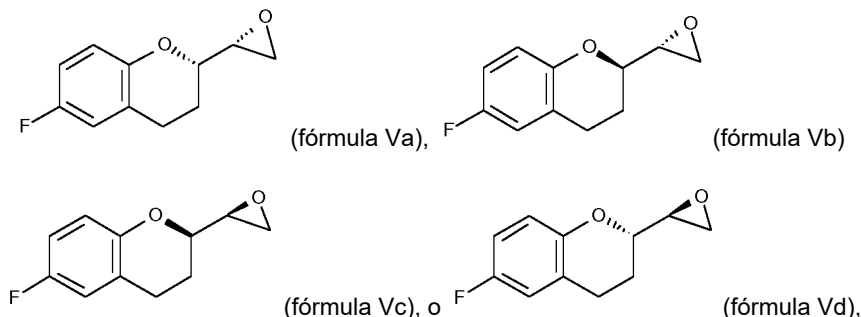
proporcionando un compuesto *d*-neбиволol protegido y un compuesto de *l*-neбиволol protegido, que se producen por una reacción de acoplamiento del compuesto IIIa con el compuesto IVb o el compuesto IIIb con el compuesto IVa y una reacción de acoplamiento del compuesto IIIc con el compuesto IVd o del compuesto IIId con el compuesto IVc, y

b. un tratamiento posterior de dicho compuesto de *d*-neбиволol protegido y dichos compuestos de *l*-neбиволol con ácido clorhídrico.

Los cloroalcoholes IVa-IVd enantioméricamente puros de partida pueden ser preparados a partir de un ácido quiral 6-fluorocrománico a través de clorocetonas quirales de acuerdo con técnicas conocidas tal como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2011/091968 y DE 10 2010 005 953. Con el fin de obtener clorocetonas y, posteriormente, los compuestos IV de alta pureza enantiomérica, hemos desarrollado un nuevo acceso a las

clorocetonas que se describe en el segundo aspecto de la invención.

En algunas realizaciones, los aminoalcoholes IIIa a IIId se proporcionan mediante la conversión de dichos cloroalcoholes IVa a IVd en intermedios epóxidos de fórmula general Va a Vd



y un tratamiento posterior con una amina de fórmula HNP, siendo P un grupo protector de amina tal como se definió anteriormente, en las que en particular dichos intermedios epóxidos Va a Vd no se aíslan antes de dicho tratamiento con la amina de fórmula HNP.

En algunas realizaciones, la reacción de acoplamiento de dichos aminoalcoholes IIIa a IIId con dichos cloroalcoholes IVa a IVd se logra mediante la conversión de dichos cloroalcoholes IVa a IVd en dichos intermedios epóxidos Va a Vd y un acoplamiento posterior con dichos aminoalcoholes IIIa a IIId, en las que en particular, dichos intermedios epóxidos Va a Vd no se aíslan antes de dicho acoplamiento con dichos aminoalcoholes IIIa a IIId.

En algunas realizaciones, la conversión de los cloroalcoholes IVa a IVd se logra mediante una base, en particular un alcóxido, aminas terciarias o bases inorgánicas como carbonatos o bicarbonatos e hidróxidos, en un disolvente orgánico prótico, en particular en alcoholes, más preferentemente en isopropanol.

En algunas realizaciones, la amina de fórmula HNP es bencilamina, en la que en particular el tratamiento de dichos intermedios epóxidos Va a Vd para proporcionar dichos aminoalcoholes IIIa a IIId comprende la adición de 1-10 eq de bencilamina.

En algunas realizaciones, la amina de fórmula HNP es bencilamina, en la que en particular el tratamiento de dichos intermedios epóxidos Va a Vd para proporcionar dichos aminoalcoholes IIIa a IIId comprende la adición de 10 equivalentes de bencilamina.

Los compuestos IVa-IVd se disuelven en isopropanol y se tratan con un equivalente estequiométrico de una base (por ejemplo, metóxido de sodio en metanol) para producir los correspondientes epóxidos V que no se aíslan y se mantienen en solución. Los epóxidos intermedios se someten a reacción con bencilamina en exceso (2-10 equivalentes) a 80 °C. Después de eliminar el exceso de bencilamina, la mezcla bruta se trata con isopropanol/agua para producir los compuestos enantioméricamente puros IIIa-IIId, que se aíslan y se purifican por precipitación a 0 °C (80-85 % de rendimiento).

En general, la bencilamina se puede reemplazar por bencilaminas sustituidas que contienen grupos alquilo adicionales y/o átomos de halógeno.

Por acoplamiento cruzado de la reacción de IIIa con IVb (o IIId con IVa) a 80 °C en isopropanol como disolvente y IIId con IVd (o IIId con IVc) - nuevamente por conversión de IVa-IVd en los epóxidos Va-Vd primero - los compuestos IIa y IIb se obtienen directamente por precipitación después de tratamiento con HCl durante el procedimiento de elaboración (las bases libres no se aíslan).

Los clorhidratos enantioméricamente puros IIa y IIb se mezclan como mezcla equimolar en una mezcla de THF/agua a temperatura ambiente. El racemato se obtiene por cristalización con un rendimiento de aproximadamente el 95 % después de envejecer la mezcla y enfriarla a 0 °C con una pureza > 99,5 %. Se debe tener en cuenta que no es necesario mezclar los clorhidratos IIa y IIb en una relación equimolar, como se indicó anteriormente, debido al comportamiento de cristalización único del racemato que aparentemente es similar al mostrado para el clorhidrato de neбиволol racémico (véase Tuchalski *et al*: Journal of Molecular Structure 800 (1-3), 2006, 28-44). Incluso si un enantiómero está presente en un exceso significativo (10-20 %), se obtiene un racemato perfecto por cristalización. Este comportamiento de cristalización único también conduce a la eliminación casi completa de todos los isómeros no deseados de neбиволol que pueden producirse debido a las impurezas diastereoeméricas presentes en los materiales de partida IIIa-IIId.

Por último, se puede obtener neбиволol racémico protegido con N-bencilo como sal de HCl en condiciones de

hidrogenación por transferencia de II (o IIa, IIb o una mezcla, en particular una mezcla racémica, del mismo) usando Pd/C como catalizador y ciclohexeno como donante de hidrógeno en mezcla THF/agua. Mientras que la hidrogenación de la sal de clorhidrato proporciona una conversión completa en 2-3 horas, la desprotección de la base libre produce solo una conversión del 10 %. Después del tratamiento con isopropilacetato se obtiene nebivolol racémico de alta pureza.

5

La síntesis global se ilustra en el esquema 2, en el que se representa nebivolol racémico con la fórmula I.

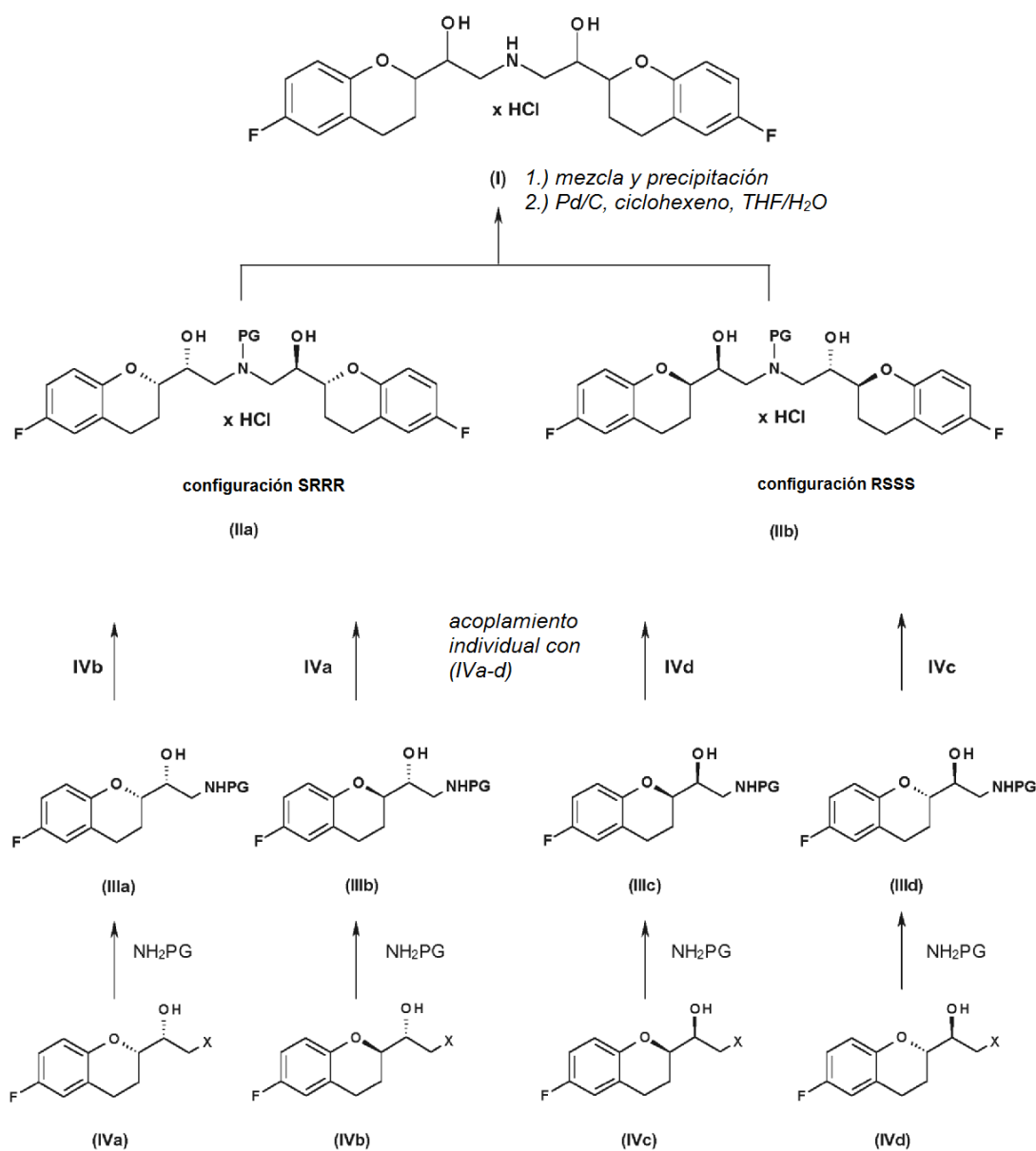
Además, mediante la precipitación de los productos de acoplamiento (compuestos de nebivolol protegidos) como sal de clorhidrato (IIa y IIb o una mezcla de los mismos), se eliminan lo antes posible durante el proceso de elaboración todos los isómeros no deseados de nebivolol que pueden producirse debido a las impurezas en los materiales de partida IIIa-IIIId.

10

La hidrogenación por transferencia del racemato en forma de clorhidrato produce en una reacción muy rápida a nebivolol*HCl racémico altamente puro sin mostrar una reacción de defluoración significativa como reacción secundaria potencial.

15

Una descripción de la síntesis se representa en el esquema 2.



configuración SRRR

(IIa)

configuración RSSS

(IIb)

acoplamiento individual con (IVa-d)

IVb

IVa

IVd

IVc

(IIIa)

(IIIb)

(IIIc)

(IIId)

(IVa)

(IVb)

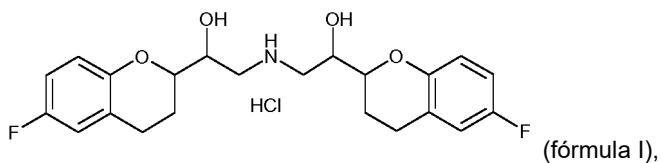
(IVc)

(IVd)

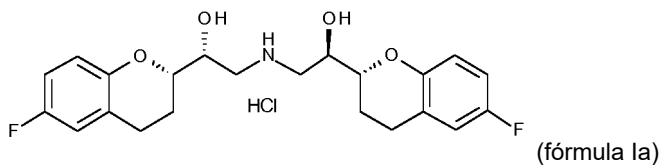
X = Cl, Br, I, OSO₂R, OSO₂Ar

Esquema 2: Síntesis global

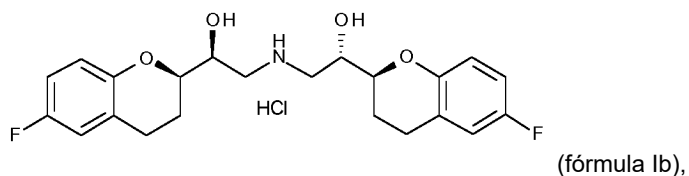
Un segundo aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para producir clorhidrato de nebivolol de fórmula I,



en particular, un clorhidrato de *l*-nebivolol protegido de fórmula general IIa o IIb

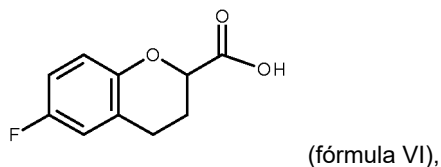


o

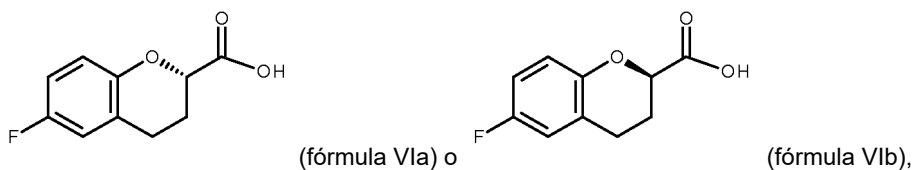


que comprende las etapas de:

a. activación de un ácido carboxílico de fórmula general VI,



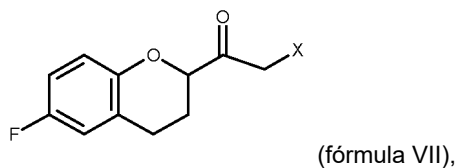
en particular de fórmula VIa o VIb,



mediante el uso de un agente de acoplamiento peptídico,

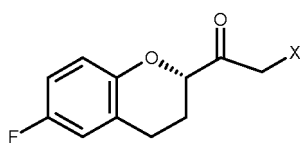
b. acoplamiento del ácido carboxílico activado con un derivado de ácido malónico que proporciona un precursor de β -cetoéster,

c. conversión del precursor de β -cetoéster a la cetona de fórmula general VII,

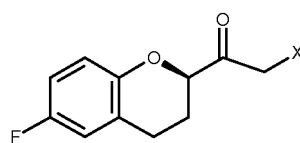


en particular de la cetona de fórmula VIIa o VIIb,

35



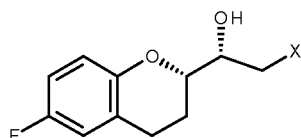
(fórmula VIIa) o



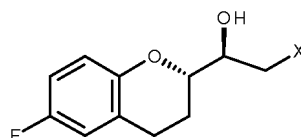
(fórmula VIIb),

siendo X Cl o Br, en particular X es Cl,

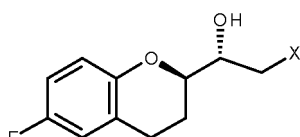
- 5 d. reducción de la cetona de fórmula general VII, en particular de la cetona de fórmula VIIa o VIIb, para proporcionar un alcohol de fórmula general IVa a IVd,



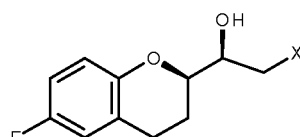
(fórmula IVa),



(fórmula IVb),



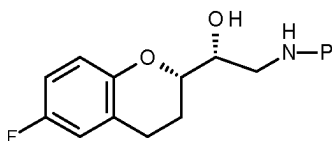
(fórmula IVc) o



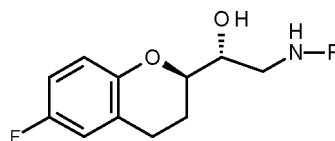
(fórmula IVd),

teniendo X el mismo significado que el definido anteriormente,

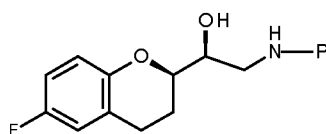
- 15 e. proporcionar un aminoalcohol protegido de fórmula IIIa a IIIb,



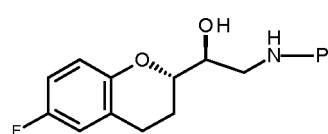
(fórmula IIIa),



(fórmula IIIb),



(fórmula IIIc) o



(fórmula IIId),

20 siendo P un grupo protector de amina, derivado de los alcoholes de fórmula general IVa a IVd,

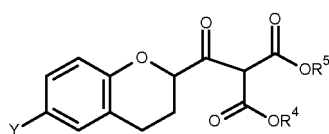
- f. acoplamiento del aminoalcohol IIIa con el alcohol IVb o el aminoalcohol IIIb con el alcohol IVa para proporcionar el compuesto *d*-nebevivolol protegido, o acoplamiento del aminoalcohol IIIc con el alcohol IVd o el aminoalcohol IIId con el alcohol IVc, para proporcionar el compuesto *l*-nebevivolol protegido,

- 25 g. tratamiento con ácido clorhídrico y aislamiento de un clorhidrato de nebevivolol protegido de fórmula II, IIa o IIb,

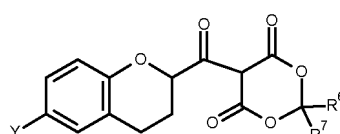
- h. hidrogenación de dicho clorhidrato de nebevivolol protegido de fórmula II, IIa, IIb o una mezcla de IIa y IIb para producir clorhidrato de nebevivolol de fórmula I, Ia, Ib o una mezcla de Ia e Ib.

30 Con respecto a las etapas d, e, f y g, se hace referencia a la descripción detallada en el documento WO 2011/091968 A1 (en particular los ejemplos 1 a 12 en las páginas 15 a 21). Se emplean las mismas condiciones y reactivos en el procedimiento mencionado anteriormente del décimo aspecto de la invención. Una reducción enzimática estereoespecífica tal como se divulga en el documento WO 2011/091968 A1 (en particular, la sección [00028] a [00030], [00034] a [00039]. La apertura del anillo ácido con la posterior esterificación del cetoéster β final se divulga en el documento EP 1803715 A1, en particular, en la sección [0097] to [0110]. Una cloración con SO₂Cl₂ seguida de descarboxilación inducida puede llevarse a cabo tal como se describe en el documento EP 1803715 A1 sección [0116] a [0119].

40 En algunas realizaciones, el acoplamiento del ácido carboxílico activado con un derivado del ácido malónico proporciona un precursor de β-cetoéster, en particular un precursor de β-cetoéster de fórmula general VIIla o VIIlb,



(fórmula VIIIa) o



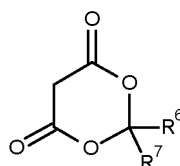
(fórmula VIIIb),

siendo R^4 H o alquilo C_1 a C_6 , siendo R^5 alquilo C_1 a C_6 , siendo R^6 H o alquilo C_1 a C_6 y siendo R^7 alquilo C_1 a C_6 o un fenilo sustituido o no sustituido, siendo R^6 alquilo C_1 a C_3 y siendo R^7 alquilo C_1 a C_3 .

Los agentes de acoplamiento peptídicos logran una conversión de ácidos crománicos en clorocetonas con un alto rendimiento y pureza. El uso de agentes de acoplamiento peptídicos permite la formación del β -cetoéster intermedio en condiciones neutras o incluso ácidas, reduciendo así sustancialmente la isomerización. Dado que la química relacionada con el acoplamiento de péptidos evita por completo el uso de bases, proporciona una solución a la importante isomerización que se produce en las vías conocidas.

En algunas realizaciones, el derivado de ácido malónico es

- un diéster malónico de fórmula $R^4-O-C(=O)-CH_2-C(=O)-O-R^5$, siendo R^4 un alquilo C_1 a C_6 y siendo R^5 un alquilo C_1 a C_6 , o
- un derivado del ácido malónico de fórmula IX

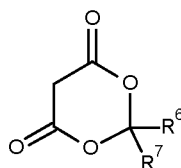


(fórmula IX),

- siendo R^6 alquilo C_1 a C_6 y siendo R^7 alquilo C_1 a C_6 o un fenilo sustituido o no sustituido, en particular siendo R^6 y R^7 alquilo C_1 a C_3 , más particularmente R^6 y R^7 son alquilo C_1 (2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona; ácido de Meldrum) o
- un semiéster malónico de fórmula $R^4-O-C(=O)-CH_2-C(=O)-O-H$ o sus sales de Na y Mg, siendo R^4 un alquilo C_1 a C_6 .

En algunas realizaciones, el derivado de ácido malónico de la etapa b es un diéster malónico de fórmula $R^4-O-C(=O)-CH_2-C(=O)-O-R^5$, siendo R^4 un alquilo C_1 a C_6 y siendo R^5 un alquilo C_1 a C_6 , para proporcionar el β -cetoéster de fórmula 6a mediante una reacción de acoplamiento con el ácido carboxílico activado de la etapa a.

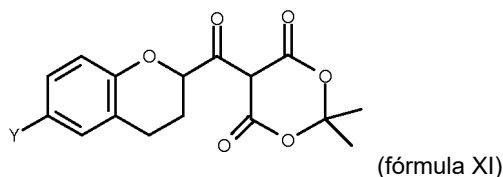
En algunas realizaciones, el derivado de ácido malónico de la etapa b es un diéster malónico de fórmula IX



(fórmula IX), siendo R^6 alquilo C_1 a C_6 y siendo R^7 alquilo C_1 a C_6 o un fenilo sustituido o no sustituido, en particular siendo R^6 y R^7 alquilo C_1 a C_3 , más particularmente el derivado de ácido malónico es 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum), para proporcionar el β -cetoéster de fórmula 5b mediante una reacción de acoplamiento con el ácido carboxílico activado de la etapa a.

En algunas realizaciones, el derivado de ácido malónico de la etapa b es un semiéster malónico de fórmula $R^4-O-C(=O)-CH_2-C(=O)-O-H$ o sus sales de Na y Mg, siendo R^4 un alquilo C_1 a C_6 , que proporciona el cetoéster β de fórmula 6a mediante una reacción de acoplamiento con el ácido carboxílico activado de la etapa a.

En algunas realizaciones, el ácido carboxílico activado se acopla con 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum) para proporcionar el meldrumato de fórmula general XI



como el precursor del β -cetoéster.

- 5 En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento peptídico se selecciona de entre el grupo de triazoles, carbonilimidazoles o iminoacetatos, en particular el agente de acoplamiento peptídico se selecciona de entre el grupo de carbonilimidazoles.

- 10 En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento peptídico se selecciona de entre el grupo de N,N', 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), 1-hidrox-7-azabenzotriazol (HOAT), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), 1,1'-carbonilbis(3-metilimidazolotriflato) (CBMIT) o etilcian(hidroxiimino)acetato (Oximapure).

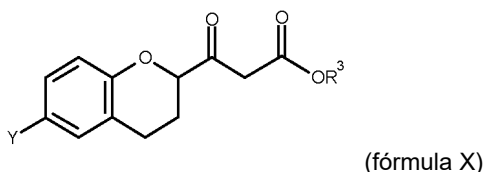
En algunas realizaciones, el acoplamiento del ácido carboxílico activado se logra sin la presencia de un aditivo base.

- 15 La expresión "aditivo base" comprende una base de acuerdo con la definición de Bronsted y Lowry ("aceptor de protones"), que se añade antes de la etapa de acoplamiento b del ácido carboxílico con el derivado del ácido malónico, con la excepción de los agentes de acoplamiento peptídicos. Por lo tanto, el aditivo base está presente durante la reacción de acoplamiento. El "aditivo base" también se puede añadir antes de la etapa de acoplamiento en una etapa de reacción previa. Un "aditivo base" de acuerdo con la invención abarca cualquier base que se añade a la mezcla de
20 reacción por cualquier razón, en particular para la activación del derivado de ácido carboxílico o en apoyo 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 empleados (por ejemplo, agentes de acoplamiento peptídicos, derivados del ácido malónico, ácidos carboxílicos etc.) o en reacciones secundarias de dichos reactivos o los reactivos descritos
25 no se consideran "aditivos base" y, por lo tanto, no se excluyen durante la etapa de reacción.

Cabe señalar que un agente de acoplamiento peptídico, tal como se especificó anteriormente, que podría definirse de acuerdo con la definición de Brønsted y Lowry ("aceptor de protones"), no se considera un "aditivo base" de acuerdo con la invención, y por lo tanto, no está excluido.

- 30 En algunas realizaciones, el acoplamiento del ácido carboxílico activado se logra 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.

- 35 En algunas realizaciones, el precursor del β -cetóster de fórmula VIIIb, en particular el meldrumato, se convierte en la cetona VII usando un β -cetoéster de fórmula general X



- 40 como intermedio, teniendo Y el mismo significado que el definido anteriormente, en el que el compuesto de fórmula general X se obtiene mediante la alcoholisis del precursor del β -cetoéster de fórmula general VIIIb, en particular mediante la alcoholisis del meldrumato, con un alcohol R³OH, siendo R³ alquilo C₁-C₆.

- 45 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula general X es halogenado, opcionalmente hidrolizado y descarboxilado, para proporcionar la cetona VII.

- En algunas realizaciones, el precursor de β -cetoéster de fórmula VIIIa, en caso de que el precursor de β -cetoéster se obtenga de una reacción con un semiéster malónico de fórmula R⁴-O-C(=O)-CH₂-C(=O)-O-H o sus sales de Na y Mg, se descarboxila a un β -cetoéster de fórmula general 4, posteriormente es halogenado y descarboxilado, para proporcionar la cetona VII, teniendo R⁴ el mismo significado que el definido anteriormente.

- 50 En algunas realizaciones, la cetona quiral de fórmula general VIIa o VIIb se obtiene usando los ácidos carboxílicos correspondientes de fórmula general VIa o VIb, tal como se definió anteriormente.

- 55 Las mismas etapas del procedimiento y las mismas condiciones de reacción analizadas anteriormente con respecto a la fórmula general VII se emplean para proporcionar la cetona quiral de fórmula general VIIa o VIIb usando los ácidos carboxílicos correspondientes de fórmula general VIa o VIb.

En algunas realizaciones, la preparación de la cetona de fórmula general VII, VIIa o VIIb se lleva a cabo en un enfoque de un solo recipiente sin aislamiento de ningún intermedio.

Se entiende que los compuestos representados como un enantiómero o diastereómero específico (por ejemplo, fórmula Ia, Ib, IIa, IIb, etc.) y denominados "puros" comprenden dicho enantiómero o dicho diastereómero en un exceso sustancial, en los que los respectivos posibles enantiómeros o diastereómeros adicionales pueden estar presentes en una cantidad muy pequeña. Si no se indica otra cosa, dichos compuestos comprenden la mayor pureza posible, en la que dichos compuestos se pueden comprar, purificar o sintetizar.

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

Ejemplos

Síntesis de aminoalcoholes III

Procedimiento general:

Un recipiente de reacción se carga con cloro-alcohol IV (X kg), isopropanol (5 a 8 X l) y se añade una solución de metóxido de sodio en metanol (0,6 a 0,8 X kg) a 20 °C. La mezcla de reacción se envejece hasta la conversión completa de los cloroalcoholes. A continuación, se añade bencilamina (2 a 5 X kg). La mezcla de reacción se calienta a 80 °C y se agita hasta que se completa la reacción. La mezcla de reacción se enfría a 0 °C con el fin de precipitar el aminoalcohol deseado.

Ejemplo 1: Síntesis de (S,R)-aminoalcohol IIIa

De acuerdo con el procedimiento general, se obtienen 34 kg de producto a partir de 33 kg de (S,S)-cloro-alcohol IVa y 153 kg de bencilamina con una pureza de HPLC > 99 %.

Ejemplo 2: Síntesis de (R,S)-aminoalcohol IIIc

De acuerdo con el procedimiento general, se pudieron obtener 45 kg a partir de 45 kg de (R,R)-cloro-alcohol IVc y 177 kg de bencilamina con una pureza de HPLC > 99 %.

Ejemplo 3: Síntesis de (S,S)-aminoalcohol IIId

De acuerdo con el procedimiento general, se pudieron lograr 68 kg a partir de 95 kg de (S,R)-cloro-alcohol IVd y 132 kg de bencilamina con una pureza de HPLC > 99 %.

Ejemplo 4: Síntesis de (R,R)-aminoalcohol IIIf

De acuerdo con el procedimiento general, se pudieron lograr 177 g a partir de 260 g de (R,S)-cloro-alcohol IVb y 363 g de bencilamina con una pureza de HPLC > 99 %.

Reacción de acoplamiento

Procedimiento general para la formación de bencil nebivolol:

Un recipiente de reacción se carga con cloro-alcohol IV (X kg), isopropanol (5 a 8 X l) y se añade una solución de metóxido de sodio en metanol (0,6 a 0,8 X kg) a 20 °C. La mezcla de reacción se agita hasta que se completa la reacción. Se añade el aminoalcohol III adecuado (1 X kg) y la mezcla de reacción se calienta a 80 °C hasta que se completa la reacción. La mezcla de reacción se enfría a 20 °C y se añade ácido clorhídrico acuoso (0,4 a 0,5 X kg) para precipitar el intermedio bencil nebivolol HCl deseado.

Ejemplo 5: Síntesis de (R,S,S,S)-benzil-nebivolol x HCl (IIb)

De acuerdo con el procedimiento general, se pudieron lograr 24 kg a partir de 10 kg de (S,R)-cloro-alcohol (IVd) y 10 kg de (R,S)-amino-alcohol (IIIc).

Ejemplo 6: Síntesis de (S,R,R,R)-benzil-nebivolol x HCl (IIa)

De acuerdo con el procedimiento general, se pudieron lograr 28 kg a partir de 11 kg de (S,R)-cloro-alcohol y 11 kg de (R,S)-amino-alcohol.

Mezclado

Procedimiento general para la mezcla de bencil neбиволol:

- 5 *L-(R,S,S,S) bencil neбиволol (0,5 X kg) IIb y d-(S,R,R,R) bencil neбиволol (0,5 X kg) IIa se disuelven en una mezcla de tetrahydrofurano (6-8 X l) y agua (1-2 X l) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La cristalización se inicia con envejecimiento, después del enfriamiento a 0 °C. El producto se aísla por filtración y la torta se lava con THF.*

Ejemplo 7: Mezcla racémica de bencil neбиволol

- 10 El procedimiento general se aplicó a la base libre de (R,S,S,S) y de (S,R,R,R) bencil neбиволol. Sin embargo, no se obtuvo ningún sólido cristalino.

Ejemplo 8: Mezcla racémica de bencil neбиволol HCl

- 15 De acuerdo con el procedimiento general, se pudieron lograr 32 kg a partir de 17 kg de L (R,S,S,S) bencil neбиволol HCl y 17 kg de D (S,R,R,R) bencil neбиволol HCl.

Desprotección

- 20 *Procedimiento general para la desprotección de neбиволol:*

- 25 Una mezcla de bencil neбиволol (X kg) II, tetrahydrofurano (6 a 8 X l), agua (1 a 2 X l), ciclohexeno (0,5 a 1 X kg) y catalizador de paladio sobre carbono (0,05-0,10 X kg, agua húmeda) se calienta a reflujo. La mezcla de reacción se envejece hasta que se completa la reacción. El catalizador de paladio sobre carbono se elimina por filtración y se lava con tetrahydrofurano (1 a 2 X l). La cristalización del producto se inicia enfriando a 0 °C. El producto se aísla por filtración y se seca al vacío.

Ejemplo 9: Base libre de neбиволol racémico

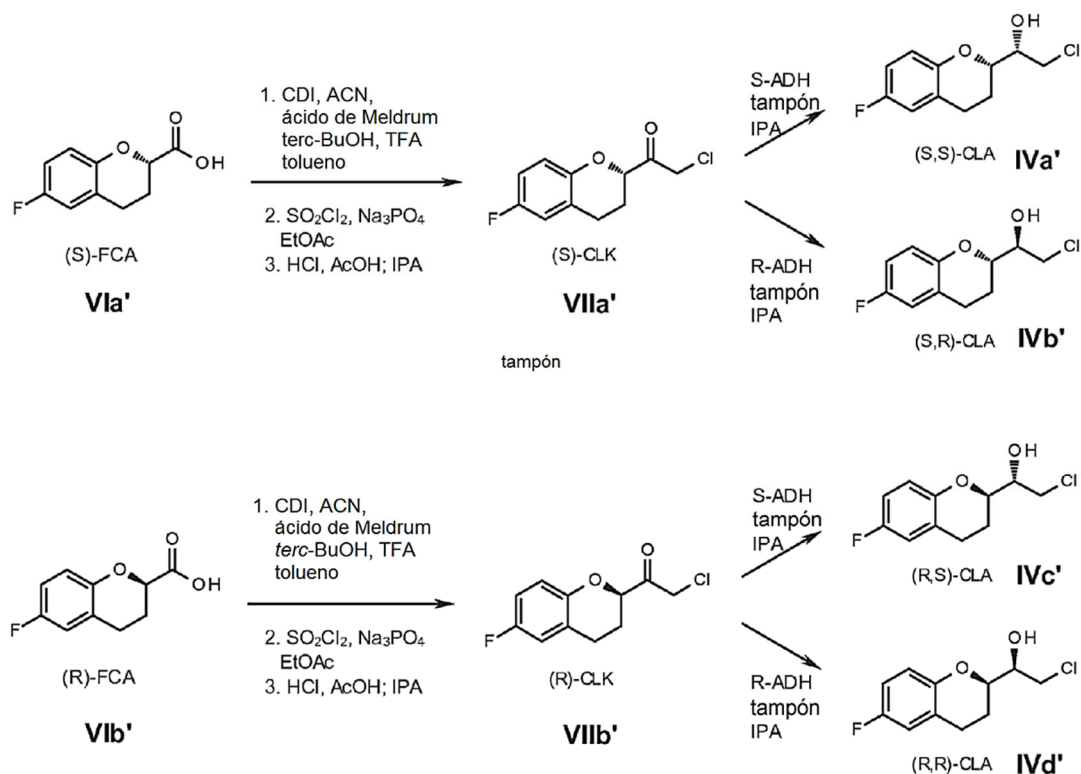
- 30 El procedimiento general se aplicó a la base libre de *d/l* bencil neбиволol. Sin embargo, solo se obtuvo una conversión del 10 % en dichas condiciones.

Ejemplo 10: Clorhidrato de neбиволol racémico

- 35 De acuerdo con el procedimiento general, se pudieron lograr 22 kg a partir de 29,5 kg de bencil neбиволol HCl racémico.

Síntesis de cetonas puras de fórmula VIIa y VIIb:

- 40 El procedimiento global para la síntesis de cetonas puras, se muestra, sin limitarse a él, en un ejemplo (Esquema 3)

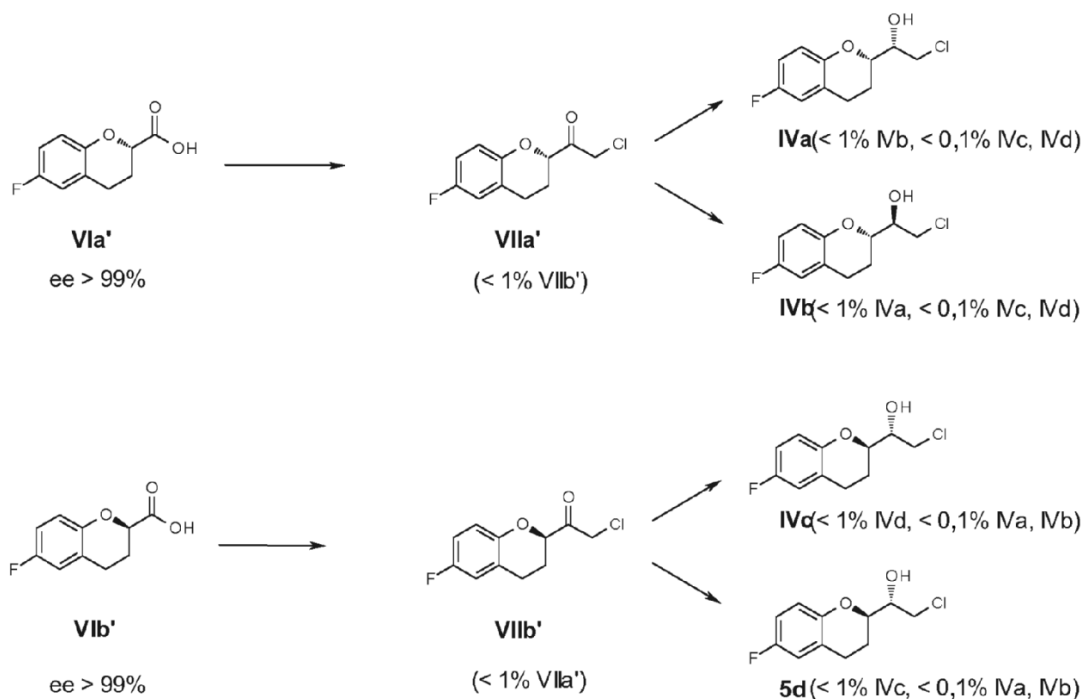


Esquema 3 Ejemplo de la síntesis de cloroalcoholes puros ("CLA") de fórmula IVa' a IVd' basado en el uso de cualquiera de los ácidos (*R*)- o (*S*)-6-fluoro-crománicos ("FCA") como material de partida y CDI como reactivo de activación para proporcionar las clorocetonas ("CLK") de fórmula VIIa' y VIIb' como intermedios. Para una descripción detallada de las condiciones de reacción, véase los ejemplos 10 y 14.

La activación de ácidos crománicos enantioméricamente puros (ee > 99 %) por CDI y su conversión al meldrumato transcurre en condiciones suaves a temperatura ambiente. El extenso análisis de HPLC y CG mostró que no hay racemización en esta etapa. El ácido de Meldrum proporciona una reacción limpia con el ácido crománico activado para proporcionar el meldrumato cuantitativamente. La siguiente apertura ácida de anillo con la posterior esterificación del β-cetoéster final también transcurrió sin problemas y no indujo ninguna racemización. La conversión de los cetoésteres quirales en clorocetonas quirales (y, por último, en cloroalcoholes quirales) mediante una primera cloración con SO₂Cl₂ seguida de una descarboxilación inducida por ácido, se puede llevar a cabo tal como se describe en el documento WO 2011/091968 A1 (véase el análisis anterior).

Con el nuevo procedimiento disponible es posible obtener (cloro)cetonas con una pureza excelente (ee > 98 %). Los rendimientos globales de la conversión de ácidos crománicos en (cloro)cetonas quirales son de hasta 80-85 %, lo que debe considerarse excelente para toda la secuencia. Por lo tanto, este enfoque es muy eficaz y demuestra su viabilidad comercial y económica. Se puede sacar ventaja adicional del hecho de que la síntesis de las (cloro)cetonas se puede llevar a cabo como un procedimiento de un solo recipiente sin aislamiento de todos los intermedios (véase el ejemplo 5).

Con el nuevo procedimiento optimizado disponible, la reducción enzimática estereoespecífica final de las clorocetonas (*S*) y (*R*) lleva a los cuatro cloroalcoholes quirales puros que usan dos ADHs diferentes con rendimientos de hasta el 99 % y una pureza diastereoquímica > 98 % respectivamente ee de hasta el 99,8 % (véase el esquema 4).



Esquema 4: Resumen de los cuatro cloroalcoholes quirales puros

Ejemplo 10:ent-clorocetona a través de cloruro de ácido y meldrumato:

78 g del ácido (2S)-6-fluorocrománico 2a (ee > 99 %) se disolvieron en tolueno (300 ml) y se hicieron reaccionar con cloruro de tionilo (52,3 g) a 65-70 °C hasta conversión completa. El disolvente se retiró 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 horas a 0 °C. La suspensión de color pardo rojizo resultante se agita durante un mínimo de 3 horas adicionales a 20-25 °C. Después de la conversión completa, se añade HCl 1M (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 *tert*-butanol (56 g). La mezcla se calienta a 70-80 °C durante 6 horas bajo destilación continua de diclorometano y acetona (evolución de CO₂) y presión normal. Después de enfriar a 55-60 °C se añade nuevamente *tert*-butanol (53 g) y la mezcla de reacción se calienta nuevamente a 80 °C hasta que no se observa más destilado. 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 una solución saturada de NaHCO₃ (148 g). La fase orgánica se concentra al vacío. El producto de reacción 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 lentamente cloruro de sulfurilo (61 g) 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 nuevamente con agua (70 ml). Después de la separación de fases, la fase orgánica se concentra al vacío. El producto 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 horas. 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 saturada de NaHCO₃ (70 ml). Después de un lavado adicional con agua (70 ml), la fase orgánica se concentra al vacío. El producto bruto resultante se trata con isopropanol (165 ml) a 20-25 °C. La mezcla se agita 2 horas a 0-5 °C. El producto se retira por filtración y se seca para proporcionar 1a' (36 g; ee 93,5 %) en forma de cristales amarillos.

De manera análoga, el ácido (2R)-6-fluorocrománico 2b puede convertirse en clorocetona 1b'.

Ejemplo 11:Preparación de clorocetonas con PivCl y base de Huning

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-etildisopropilamina (16,7 kg) durante 20 minutos a 20-25 °C. Se añade cloruro de pivaloilo (8,0 kg) a la solución amarilla transparente durante 2 horas. La solución se diluye con acetonitrilo (6,2 l) y se agita durante 4-5 horas adicionales a 45-50 °C. Se añade *tert*-butanol (16,1 kg), seguido de ácido trifluoroacético (10,2

kg). La mezcla se calienta a 50-55 °C y se agita durante 7 horas adicionales. 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 una solución saturada de NaHCO₃ (23 l). La fase orgánica se lava nuevamente con agua (23 l) y, por último, los disolventes se retiran por destilación para proporcionar el cetoéster β
 5 bruto (19,0 kg). El producto se transfiere a un segundo recipiente y se disuelve en acetato de etilo (70,2 kg). Se añade Na₃PO₄ (9,7 kg) y la mezcla se enfría a 10 °C. Se deja caer cloruro de sulfurilo (9,0 kg) a la mezcla durante 2 horas a 10 °C. Una vez completada la conversión, el exceso de cloruro de sulfurilo se hidroliza con agua (25,5 kg). La fase
 10 acuosa se separa y se descarga. La fase orgánica se lava con agua (10,4 kg) y posteriormente se concentra al vacío para proporcionar 36,1 kg de β-cetoéster clorado bruto. El material bruto se trata con ácido acético glacial (42,8 kg) y HCl al 37 % (9,1 kg) a 20-25 °C y, posteriormente, se calienta a 30-40 °C durante aproximadamente 7 horas. Después de enfriar a 20-25 °C, se añade tolueno (17,8 kg) y agua (20,4 kg). Después de agitar durante 30 minutos, las fases se separan. La fase acuosa se descarga y la fase orgánica se lava dos veces con agua (10,4 kg), solución saturada de NaHCO₃ (11,0 kg) y por último con agua (10,4 kg). Los disolventes se retiran por destilación para producir un aceite
 15 amarillo-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 3 horas. El precipitado se retira por filtración para proporcionar 6,86 kg de 1a (50 % del rendimiento teórico) de 95,8 % de pureza (HPLC) y ee del 96,2 % (determinado por CG quiral).

De manera similar, el ácido (2*R*)-6-fluorocrománico 2b (10,3 kg) se convierte en 1b (6,1 kg) con un rendimiento del 50,7 %. La pureza determinada por HPLC es del 96,8 % con ee del 93,2 % (CG quiral).

Ejemplo 12:

Procedimiento CDI:

25 Se cargó CDI (100,7 kg) en un recipiente y se suspendió con acetonitrilo (192 kg). Se añadió una solución de ácido (2*R*)-6-fluorocrománico **2a** (110,7 kg) en acetonitrilo (150 kg) durante 45 minutos a 15-20 °C y se agitó durante 60 minutos adicionales hasta que se completó la conversión. Se añadió una solución de ácido de Meldrum (93,6 kg) en acetonitrilo (97 kg) a la mezcla a 15 °C. Después de agitar durante 12 horas se añadió *tert*-butanol (169,5 kg). La
 30 mezcla resultante se enfrió a 0-5 °C. Se dejó caer ácido trifluoroacético (168 kg) a la mezcla a 5 °C durante 2 horas y se agitó durante 6-7 horas 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 una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (67 kg) y nuevamente con agua (185 l). Después de la separación de fases, las capas acuosas se descartaron y la fase de tolueno se retiró por destilación para proporcionar un aceite ligeramente amarillo que se secó azeotrópicamente con tolueno. El residuo oleoso de (*R*)-FCA- β-cetoéster en el
 35 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 lentamente cloruro de sulfurilo (87,6 kg) a 0-5 °C durante un período de 2 horas. La mezcla se calentó a 20 °C y se agitó hasta que se completó la reacción. Se añadió agua (284 l) con agitación manteniendo la temperatura por debajo de 15 °C. Después de la separación de fases, la capa acuosa inferior se desechó y la capa orgánica superior se lavó con agua (138 l). El disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el (*R*)-FCA-
 40 α-cloro- β-cetoéster en forma de un residuo oleoso 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 horas. La mezcla se enfrió a 10 °C y se añadió 204 kg de una solución saturada de NaCl (204 kg) y tolueno (162 kg). Después de la separación de fases, la fase orgánica se lavó dos veces con salmuera (108 kg). Las fases acuosas combinadas se volvieron a extraer una vez con tolueno (45 kg). Bajo agitación vigorosa, se añadió cuidadosamente una solución saturada de NaHCO₃ (65 l) a la fase orgánica combinada. Después de la separación de fases, la capa acuosa inferior se desechó y la capa 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. Se obtuvo un precipitado enfriando a 0 °C. Después de agitar adicionalmente durante 2 horas, el precipitado se retiró por filtración. La torta de filtración se lavó tres veces con isopropanol enfriado con hielo y
 50 posteriormente se secó a presión reducida. El agua madre se redujo a la tercera parte y la cristalización se indujo de nuevo enfriando a 0 °C. Los cristales se retiraron por filtración y ambos cultivos se combinaron para producir **1b** (92,45 kg; 71,6 % del rendimiento teórico). La pureza fue del **99 %** determinada por HPLC con ee del 97,9 % determinado por CG quiral.

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

Ejemplo 13:

Conversión a cloroalcoholes (5a a 5d):

Preparación de la solución tampón para la reducción enzimática:

60 Disolver trietanolamina (4 g; 26,5 mmol) en agua (215 ml). Ajustar el pH de la solución, mientras se agita, a pH 6,99 con HCl al 36 % (2,3 g). Añadir ZnCl₂ (0,057 g) y llene hasta 270 ml. A continuación, añadir glicerol (37,5 g) y mezclar bien.

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 solución de tampón previamente enfriada (10 ml). Posteriormente, añadir 50 mmol de cloracetona a 0 °C a la mezcla de reacción y, por último, añadir 6.000 unidades de alcohol deshidrogenasa (S) o (R) selectiva. Calentar la muestra a 20-25 °C y agitar durante 24 horas. Una vez completada 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 saturada de NaCl (20 ml) y a continuación secar sobre Na₂SO₄. El producto bruto se obtiene mediante la eliminación del disolvente por destilación al vacío.

(S)-2-cloro-1-((R)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-etanol 5b': Se usaron (2S)-6-fluorocroman-2-il-2-cloroetan-1-ona 1a' y alcohol deshidrogenasa (R) selectiva de acuerdo con las especificaciones proporcionadas anteriormente para obtener 11,42 g (99 % de rendimiento teórico) 5b' (ed 98,3 %; ee 99,8 %).

CL-EM: m/z = 230,232 (MH⁺, 100 %)

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

De manera análoga, se usaron (2R)-6-fluorocroman-2-il-2-cloroetan-1-ona 1b' y alcohol deshidrogenasa (R) selectiva para obtener 11,07 g (96 % del rendimiento teórico) 5d' (ed 97,9 %; ee 99,8 %)

CL-EM: m/z = 230,232 (MH⁺, 100 %)

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

De manera análoga, se usaron (2R)-6-fluorocroman-2-il-2-cloroetan-1-ona 1b' y alcohol deshidrogenasa (S) selectiva para obtener 11,42 g (99 % del rendimiento teórico) 5c' (ed 98,0 %; ee 99,8 %)

CL-EM: m/z = 230,232 (MH⁺, 100 %)

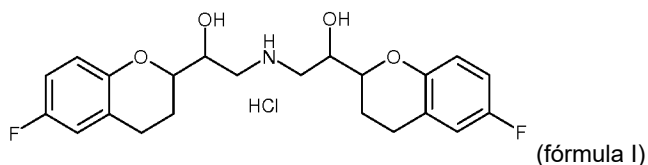
(S)-2-cloro-1-((S)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-etanol 5a':

De manera análoga, se usaron (2S)-6-fluorocroman-2-il-2-cloroetan-1-ona 1a' y alcohol deshidrogenasa (S) selectiva para obtener 10,72 g (93 % del rendimiento teórico) 5a' (ed 98,1 %; ee 99,9 %)

CL-EM: m/z = 230,232 (MH⁺, 100 %)

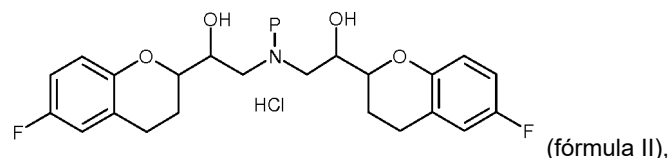
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de clorhidrato de nebivolol de fórmula I,



que comprende las etapas de:

a. proporcionar un clorhidrato de nebivolol protegido de fórmula general II

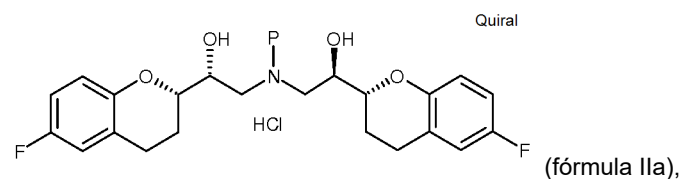


siendo P un grupo protector de amina eliminable por hidrogenación, y

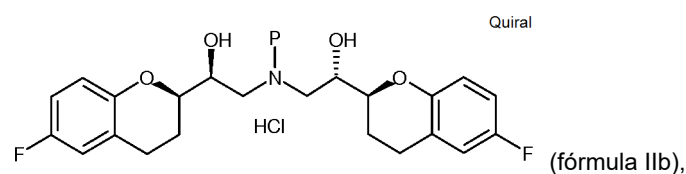
b. hidrogenación de dicho clorhidrato de nebivolol protegido de fórmula general II para producir clorhidrato de nebivolol de fórmula I.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se proporciona en la etapa a

i. un clorhidrato de *d*-nebivolol protegido de fórmula general IIa



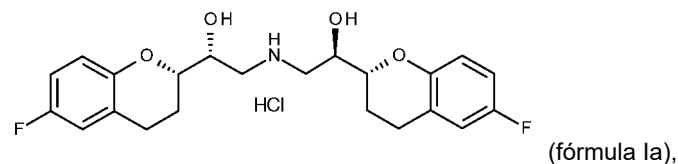
ii. un clorhidrato de *l*-nebivolol protegido de fórmula general IIb



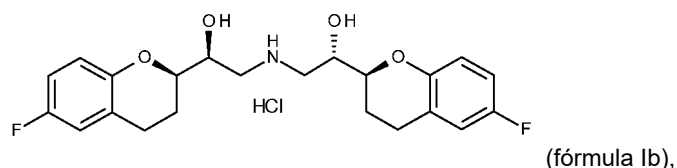
o
iii. una mezcla de un clorhidrato de *d*-nebivolol protegido de fórmula IIa y un clorhidrato de *l*-nebivolol protegido de fórmula IIb,

siendo P un grupo protector de amina eliminable por hidrogenación que se obtiene en la etapa a. y en el que dicha hidrogenación de la etapa b. produce

i. el correspondiente clorhidrato de *d*-nebivolol



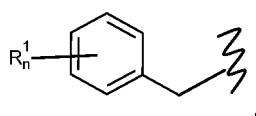
ii. el correspondiente clorhidrato de *l*-nebivolol



o
iii. la mezcla correspondiente de clorhidrato de *d*-nebivolol y clorhidrato de *l*-nebivolol de fórmula IIa y IIb.

3. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que se proporciona una mezcla racémica de dicho clorhidrato de *d*-nebivolol protegido IIa y dicho clorhidrato de *l*-nebivolol protegido IIb en la etapa a, y en el que dicha hidrogenación de la etapa b produce el clorhidrato de nebivolol racémico correspondiente.

4. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el grupo protector de amina P es



n siendo 0, 1, 2, 3, 4 o 5 y cada R¹ estando seleccionado independientemente de cualquier otro R¹ entre F, Br, Cl, I o alquilo C₁- a C₄.

5. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se proporciona una mezcla de dicho clorhidrato de *d*-nebivolol protegido IIa y dicho clorhidrato de *l*-nebivolol protegido IIb

- disolviendo n_{dp} moles de dicho clorhidrato de *d*-nebivolol protegido IIa y n_{lp} moles de dicho clorhidrato de *l*-nebivolol protegido IIb en un disolvente de precipitación y
- precipitando dicha mezcla, en el que n_{dp} es la cantidad molar de dicho clorhidrato de *d*-nebivolol protegido IIa y n_{lp} es la cantidad molar de dicho clorhidrato de *l*-nebivolol protegido IIb.

6. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se proporciona una mezcla racémica de dicho compuesto de clorhidrato de *d*-nebivolol protegido y dicho compuesto clorhidrato de *l*-nebivolol protegido mediante la disolución de 1 mol de dicho compuesto clorhidrato de *d*-nebivolol protegido y 1 mol de dicho compuesto clorhidrato de *l*-nebivolol protegido en un disolvente de precipitación y una posterior precipitación de dicha mezcla racémica.

7. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, en el que dicho disolvente de precipitación es una mezcla de THF/agua.

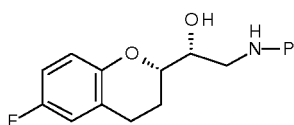
8. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 o 7, en el que los clorhidratos de nebivolol protegidos IIa y IIb se disuelven en cantidades equimolares en una mezcla de 8:1 a 3:1 de THF/agua y posteriormente se cristalizan.

9. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se usa en la hidrogenación de la etapa b un catalizador de Pd y ciclohexeno o un ciclohexeno alquilado o 1,4-ciclohexadieno.

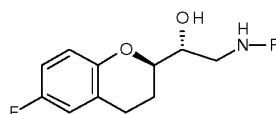
10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que, en la hidrogenación de la etapa b, los compuestos de fórmula II, IIa, IIb o mezclas de IIa y IIb son disueltos en un disolvente y son tratados con 0,05-0,10 equivalentes de Pd/C a reflujo en presencia de 0,5-1 equivalentes de ciclohexeno, en el que un equivalente corresponde al peso de los compuestos de fórmula II, IIa, IIb o el peso de la mezcla de IIa y IIb.

11. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho clorhidrato de *d*-nebivolol protegido y dicho clorhidrato de *l*-nebivolol protegido se proporciona por

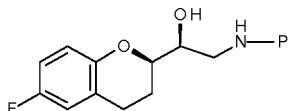
- a. una reacción de acoplamiento de
 - i. aminoalcoholes de fórmula general IIIa a IIId



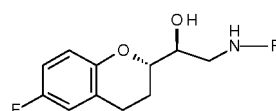
(fórmula IIIa),



(fórmula IIIb),

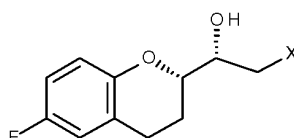


(fórmula IIIc) o

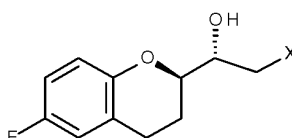


(fórmula IIId),

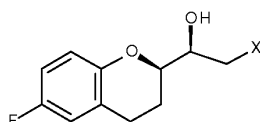
- 5 siendo P un grupo protector de amina tal como se definió anteriormente,
ii. con cloroalcoholes de fórmula general IVa a IVd



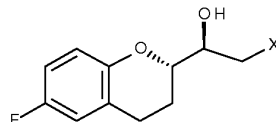
(fórmula IVa),



(fórmula IVb)



(fórmula IVc), o

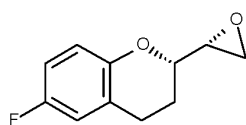


(fórmula IVd),

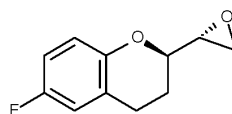
siendo X un grupo saliente,

para proporcionar un compuesto de *d*-nebivolol protegido y un compuesto de *l*-nebivolol protegido, que se producen por una reacción de acoplamiento del compuesto IIIa con el compuesto IVb o del compuesto IIIb con el compuesto IVa y por una reacción de acoplamiento del compuesto IIIc con el compuesto IVd o del compuesto IIId con el compuesto IVc, y
b. un tratamiento posterior de dicho compuesto de *d*-nebivolol protegido y dichos compuestos de *l*-nebivolol con ácido clorhídrico.

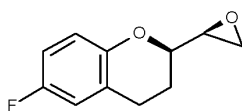
12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dichos aminoalcoholes IIIa a IIId se proporcionan mediante la conversión de dichos cloroalcoholes IVa a IVd en intermedios epóxidos de fórmula general Va a Vd



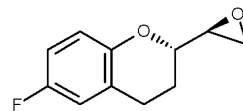
(fórmula Va),



(fórmula Vb)



(fórmula Vc), o



(fórmula Vd),

y un tratamiento posterior con una amina de fórmula HNP, siendo P un grupo protector de amina tal como se definió anteriormente.

13. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, en el que dicha reacción de acoplamiento de dichos aminoalcoholes IIIa a IIId con dichos cloroalcoholes IVa a IVd se logra mediante la conversión de dichos cloroalcoholes IVa a IVd a dichos intermedios epóxido Va a Vd y un acoplamiento posterior con dichos aminoalcoholes IIIa a IIId.

14. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que dicha conversión de los cloroalcoholes IVa a IVd se logra mediante una base, en un disolvente orgánico prótico.

15. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la amina de fórmula HNP es bencilamina.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

La lista de referencias citadas por el solicitante es, únicamente, para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Si bien se ha tenido gran cuidado al compilar las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP declina toda responsabilidad a este respecto.

5

Documentos de patente citados en la descripción

- US 4654362 A [0002] [0003]
- EP 0145067 A2 [0002]
- EP 0334429 A1 [0003]
- WO 2004041805 A1 [0003]
- WO 2006016376 A1 [0003] [0005]
- WO 2007083318 A1, HETERO DRUGS [0003] [0005]
- WO 2006025070 A2 [0003]
- WO 2008010022 A2 [0003]
- WO 2008064826 A2 [0003]
- WO 2008064827 A2 [0003]
- WO 2009082913 A1 [0003]
- CN 101463024 A [0003]
- WO 2010049455 A [0003] [0012] [0029]
- WO 2010089764 A1 [0003]
- US 20090076288 A [0005]
- WO 2011091968 A1 [0007] [0054] [0092]
- IN 2012MU02522 [0013] [0029]
- CN 102344431 [0014]
- CA 101463024 [0014]
- WO 2009082913 A [0014]
- EP 2236510 A [0014]
- WO 2007083318 A [0014]
- WO 2006016376 A [0014]
- WO 2008064827 A [0029]
- WO 2011091968 A [0029] [0040]
- DE 102010005953 [0040]
- EP 1803715 A1 [0054]

Literatura no patente citada en la descripción

- **P. G. M. WUTS.** Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. Wiley, 2006 [0020]
- **GREENE'S PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS.** Wiley-Blackwell, June 2013 [0020]
- **TUCHALSKI et al.** *Journal of Molecular Structure*, 2006, vol. 800 (1-3), 28-44 [0049]

10