



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 346 371**

51 Int. Cl.:  
**C07D 407/12** (2006.01)  
**C07D 317/22** (2006.01)  
**C07D 317/20** (2006.01)  
**C07D 407/04** (2006.01)  
**C07F 5/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07846785 .9**  
96 Fecha de presentación : **23.11.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2099790**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.09.2009**

54 Título: **Proceso para la preparación de Nebivolol.**

30 Prioridad: **27.11.2006 EP 06124837**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.10.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.10.2010**

73 Titular/es: **ZaCh System S.p.A.**  
**Via Lillo del Duca, 10**  
**20091 Bresso, Milano, IT**

72 Inventor/es: **Volpicelli, Raffaella;**  
**Maragni, Paolo;**  
**Cotarca, Livius;**  
**Foletto, Johnny y**  
**Massaccesi, Franco**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

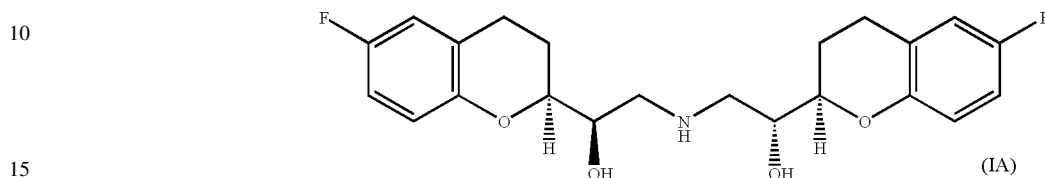
**ES 2 346 371 T3**

**Aviso:** En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

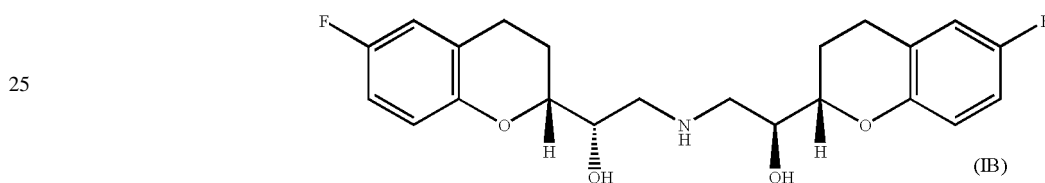
## DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de Nebivolol.

5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de [2S[2R[R[R]]]] $\alpha,\alpha'$ -[imino-bis(metilen)]bis[6-fluoro-croman-2-metanol] (en adelante se denominará también *d*-NBV) de fórmula (IA)



20 y su enantiómero [2R[2S[S[S]]]] (en adelante se denominará *l*-NBV) de fórmula (IB)



35 El Nebivolol (en adelante se denominará NBV), una mezcla de cantidades iguales de los dos enantiómeros mencionados arriba, se caracteriza por propiedades bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicas y es útil para el tratamiento de la hipertensión esencial. El Nebivolol tiene propiedades básicas y se puede convertir en sus formas farmacéuticamente aceptables de sal de adición de ácido mediante el tratamiento con ácidos apropiados. El producto comercializado es la sal de adición de ácido clorhidrato.

40 Es bien comprendido en la técnica que la síntesis de estructuras moleculares  $\alpha,\alpha'$ -[imino-bis(metilen)]bis[croman-2-metanol] es un desafío para los expertos, por los 4 átomos de carbono asimétricos que producen una mezcla de 16 estereoisómeros (en el caso de sustitución asimétrica) o una mezcla de 10 estereoisómeros (en el caso de sustitución simétrica). Como resulta evidente por la presencia de simetría topológica en la estructura de  $\alpha,\alpha'$ -[imino-bis(metilen)]bis[6-fluoro-croman-2-metanol], se pueden generar 10 estereoisómeros.

45 La solicitud de patente europea EP 145067 describe métodos para la preparación de  $\alpha,\alpha'$ -[imino-bis(metilen)]bis[croman-2-metanol] sustituido, incluyendo los derivados 6,6' bisfluoro, que comprende la reducción del ácido croman-2-carboxílico a su correspondiente aldehído y después la transformación del aldehído en el correspondiente oxirano como una mezcla de estereoisómeros (R,S), (S,R), (RR) y (SS). Los estereoisómeros de oxirano, separados con cromatografía de columna en oxirano racémico (R,S) y (S,R) y oxirano racémico (R,R) y (S,S), representan los intermedios clave del proceso.

50 La solicitud de patente europea EP 334429 describe el mismo proceso sintético presentado en el documento EP 145067 y se dirige particularmente a la preparación del isómero (R,S,S,S) (*l*-NBV).

55 La existencia de los 4 centros estereogénicos ha movido al experto hacia la exploración de métodos estereoselectivos para la preparación de *l*-NBV y *d*-NBV. Por ejemplo, Johannes C.W. *et al.* (J. Am. Chem. Soc., 120, 8340-8347, 1998) y Chandrasekhar S. *et al.* (Tetrahedron 56, 6339-6344, 2000) describen preparaciones enantioselectivas totales de *d*-NBV; An-Guang Yu *et al.* (Synlett, 9, 1465-1467, 2005) ilustra un método para la construcción de intermedios cromo quirales, y Yang Yun-Xu *et al.* (Chinese Journal of Organic Chemistry, 25(2), 201-203, 2005) y la solicitud de patente china CN 1629154) muestran la síntesis y resolución de intermedios los ácidos 6-fluorocroman carboxílicos (R) y (S) útiles para la síntesis de *d*-NBV y *l*-NBV.

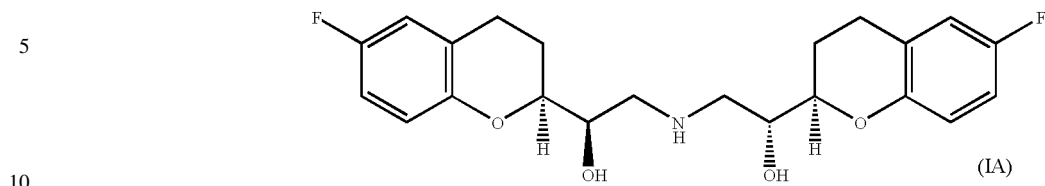
60

Otros enfoques sintéticos totales alternativos para la preparación de NBV se pueden encontrar en las siguientes solicitudes de patente internacionales: WO 2004/041805, WO 2006/016376 y WO 2006/025070.

65 Ahora hemos encontrado una síntesis alternativa eficaz de *l*-NBV y *d*-NBV partiendo de materiales de partida disponibles comercialmente de forma asequible o que se pueden obtener con facilidad.

## ES 2 346 371 T3

Por consiguiente, el primer objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de *d*-NBV de fórmula



el cual comprende:

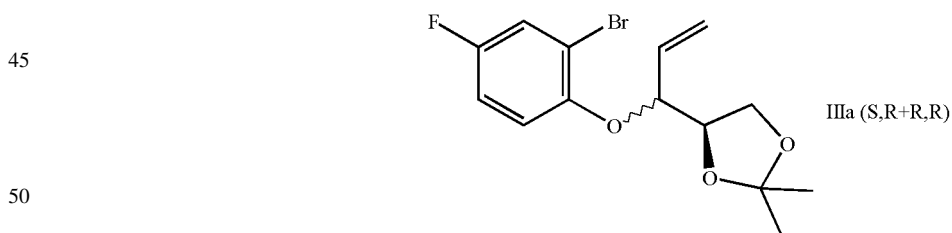
15 a) la reacción de 2,2-dimetil-1,3 dioxolan-4-carbaldehído de fórmula



25 con un reactivo de Grignard vinílico, para obtener un compuesto de fórmula IIa en forma de mezcla diastereomérica (S,R+R,R)



40 b) la reacción del compuesto anterior de fórmula IIa con 2-bromo-4-fluorofenol para obtener un compuesto de fórmula IIIa en forma de mezcla diastereomérica (S,R+R,R)



55 c) la reacción del compuesto anterior de fórmula IIIa con un compuesto organoborano de fórmula

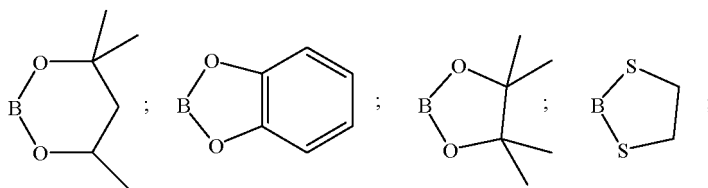


65 en el que cada Y es un grupo siamilo, un grupo isopropil-prenilo, un grupo ciclohexilo, un grupo isopinocanfeilo y un grupo texilo;

## ES 2 346 371 T3

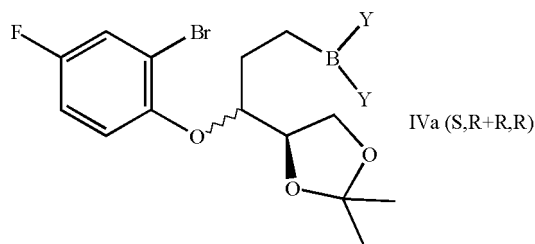
o los dos Y junto con el átomo de boro al que están unidos forman un grupo borabicyclo[3.3.1]non-9-ilo o un residuo de fórmula:

5



para obtener un compuesto de fórmula IVa en forma de mezcla diastereomérica (S,R+R,R)

15



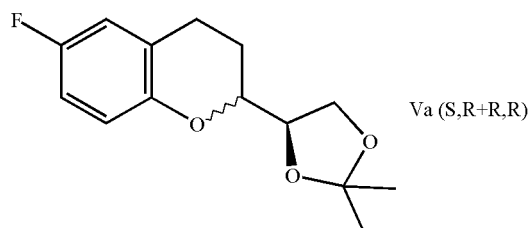
en el que

30

Y se define como arriba;

d) la ciclación del compuesto anterior de fórmula IVa para obtener un compuesto de fórmula Va en forma de mezcla diastereomérica (S,R+R,R)

35

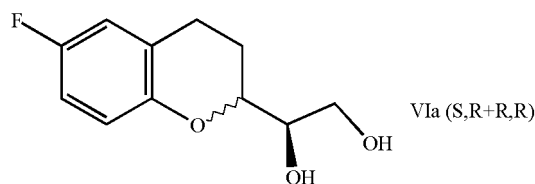


y, si se desea, la separación del compuesto de fórmula Va (S,R+R,R) en el diastereómero individual Va (S,R) y el diastereómero individual Va (R,R);

50

e) la hidrolización de la mezcla diastereomérica de fórmula Va (S,R+R,R) o, alternativamente, la hidrolización por separado del diastereómero Va (S,R) y el diastereómero Va (R,R), para obtener la correspondiente mezcla diastereomérica de fórmula VIa (S,R+R,R)

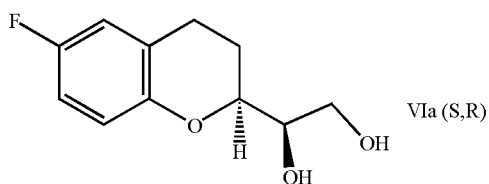
55



## ES 2 346 371 T3

o, independientemente, el diastereómero VIa (S,R)

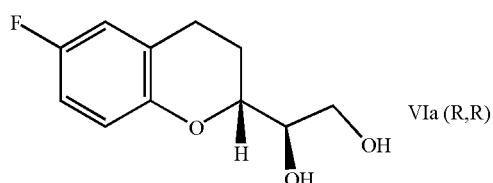
5



10

y el diastereómero VIa (R,R)

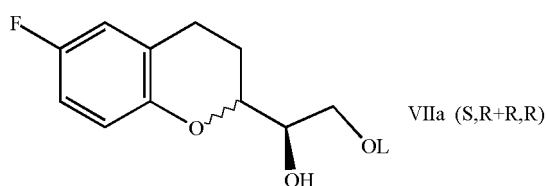
15



20

25 f) la reacción de la mezcla diastereomérica de fórmula VIa (S,R+R,R), o alternativamente la reacción por separado del diastereómero VIa (S,R) y el diastereómero VIa (R,R) con un reactivo capaz de introducir un buen grupo saliente para obtener la correspondiente mezcla diastereomérica de fórmula VIIa (S,R+R,R)

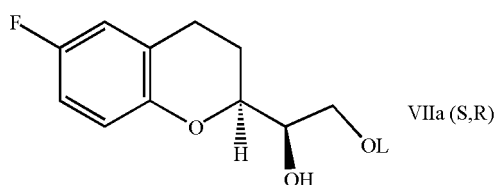
30



35

o, independientemente, el diastereómero VIIa (S,R)

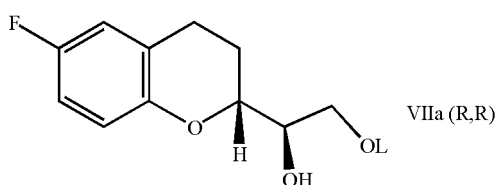
40



45

50 y el diastereómero VIIa (R,R)

55



60

en el que

L es tosilo o mesilo;

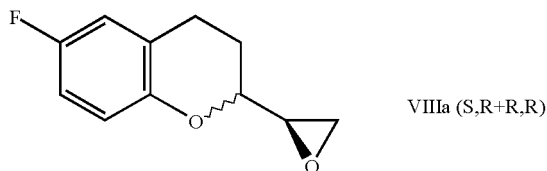
65

## ES 2 346 371 T3

g) la reacción de la mezcla diastereomérica de fórmula VIIa (S,R+R,R), o alternativamente la reacción por separado del diastereómero VIIa (S,R) y el diastereómero VIIa (R,R) con una base para obtener la correspondiente mezcla diastereomérica de fórmula VIIIa (S,R+R,R)

5

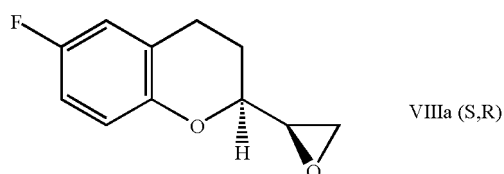
10



15

o, independientemente, el diastereómero VIIIa (S,R)

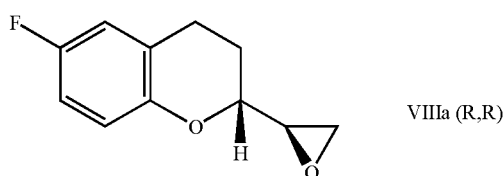
20



25

y el diastereómero VIIIa (R,R)

30



35

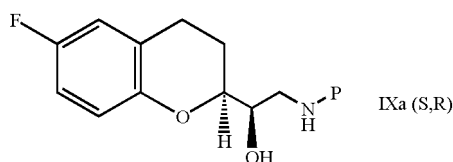
40

y la separación, dado el caso, de la mezcla diastereomérica de fórmula VIIIa (S,R+R,R) en el diastereómero individual VIIIa (S,R) y el diastereómero individual VIIIa (R,R);

45

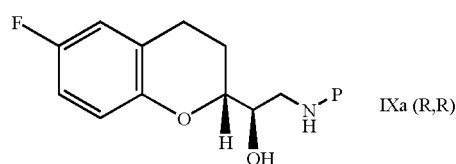
h) la reacción por separado del compuesto de fórmula VIIIa (S,R) o el compuesto de fórmula VIIIa (R,R) con una amina protegida  $H_2N-P$  en la que P es un grupo protector del nitrógeno, para obtener un compuesto de fórmula IXa (S,R) o un compuesto de fórmula IXa (R,R)

50



55

60

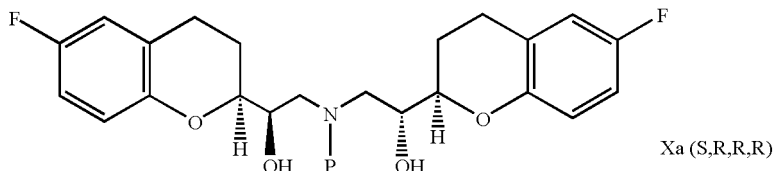


65

## ES 2 346 371 T3

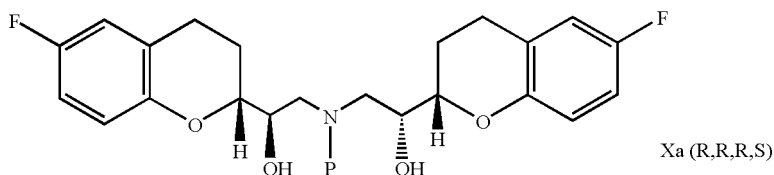
i) la reacción del compuesto de fórmula IXa (S,R) o del compuesto de fórmula IXa (R,R) con un compuesto de fórmula VIIIa (R,R) o un compuesto de fórmula VIIIa (S,R) respectivamente, para obtener un compuesto de fórmula Xa (S,R,R,R) o un compuesto Xa (R,R,R,S), siendo el compuesto de fórmula Xa (S,R,R,R) el mismo estereoisómero que el compuesto Xa (R,R,R,S), debido a la presencia en la estructura del compuesto Xa de un eje de simetría que contiene el átomo de nitrógeno

5



10

i.e.



15

20

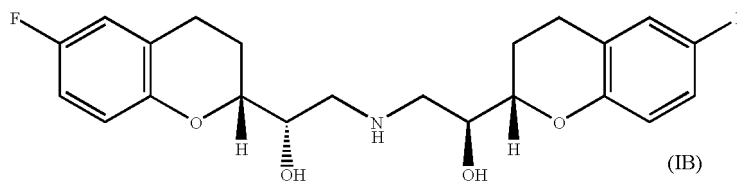
j) la desprotección del compuesto de fórmula Xa para formar *d*-NBV de la fórmula anterior IA;

25

k) y, si se desea, la salificación del compuesto de fórmula IA.

Un segundo objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de *l*-NBV de fórmula

30



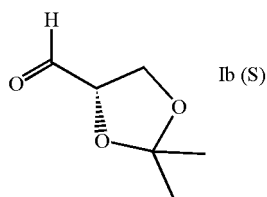
35

el cual comprende:

40

l) la reacción de 2,2-dimetil-1,3 dioxolan-4-carbaldehído de fórmula

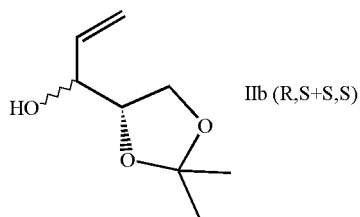
45



50

con un reactivo de Grignard vinílico, para obtener un compuesto de fórmula IIb en forma de mezcla diastereomérica (R,S+S,S)

55

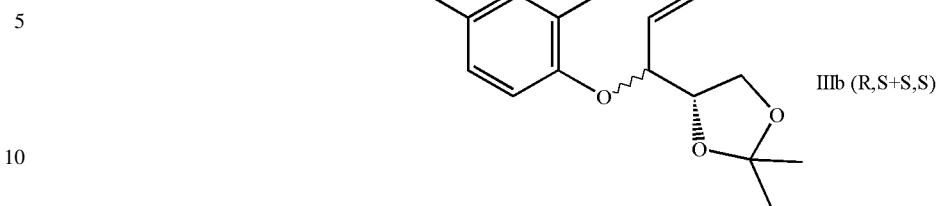


60

65

# ES 2 346 371 T3

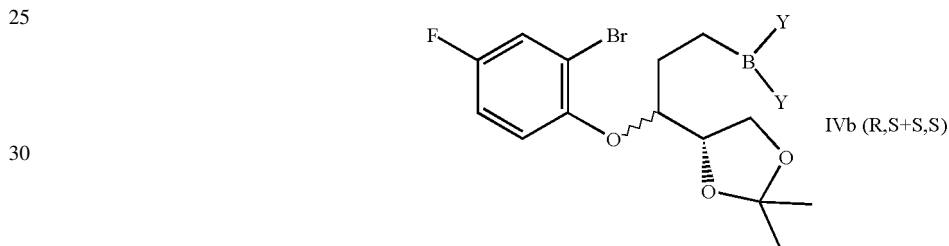
m) la reacción del compuesto anterior de fórmula IIIb con 2-bromo-4-fluorofenol para obtener un compuesto de fórmula IIIb en forma de mezcla diastereomérica (R,S+S,S)



n) la reacción del compuesto de la fórmula IIIb anterior con un compuesto organoborano de fórmula

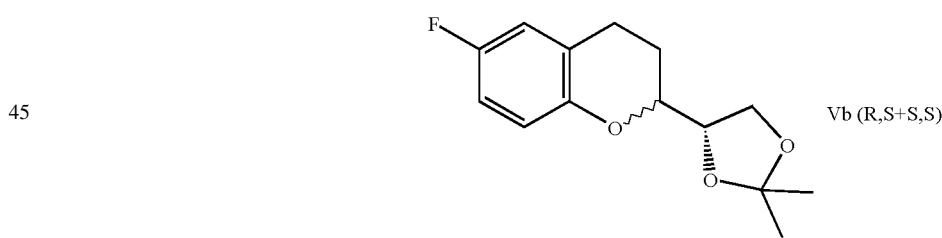


en el que Y se define arriba; para obtener un compuesto de fórmula IVb en forma de mezcla diastereomérica (R,S+S,S)



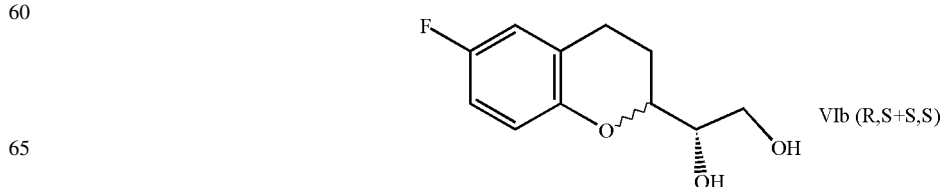
en el que Y se define arriba;

o) la ciclación del compuesto anterior de fórmula IVb para obtener un compuesto de fórmula Vb en forma de mezcla diastereomérica (R,S+S,S)



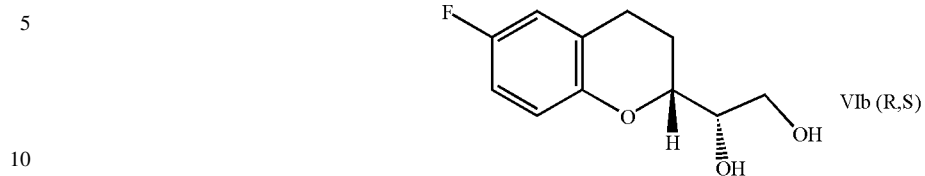
y, si se desea, la separación del compuesto de fórmula Vb (R,S+S,S) en el diastereómero individual Vb (R,S) y el diastereómero individual Vb (S,S);

p) la hidrolización de la mezcla diastereomérica de fórmula Vb (R,S+S,S) o alternativamente, la hidrolización por separado del diastereómero Vb (R,S) y el diastereómero Vb (S,S) para obtener la correspondiente mezcla diastereomérica de fórmula VIb (R,S+S,S)

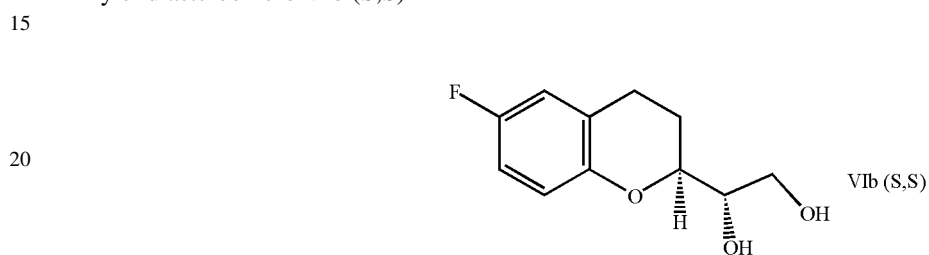


## ES 2 346 371 T3

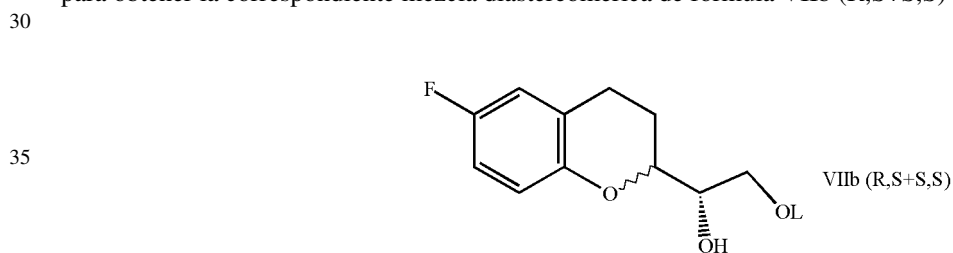
o, independientemente, el diastereómero VIb (R,S)



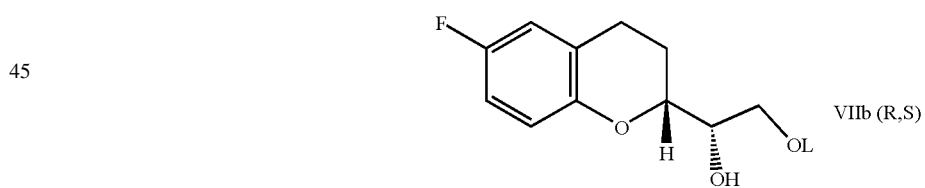
y el diastereómero VIb (S,S)



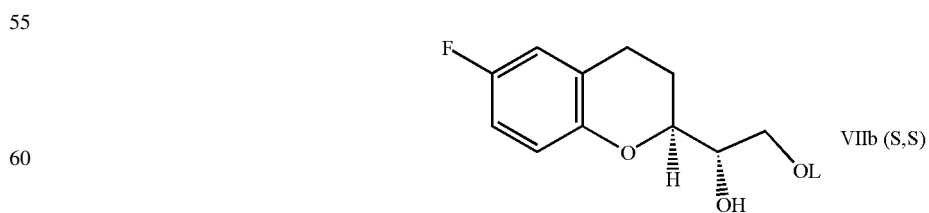
q) la reacción de la mezcla diastereomérica de fórmula VIb (R,S+S,S) o alternativamente, la reacción por separado del diastereómero VIb (R,S) y el diastereómero VIb (S,S) con un reactivo capaz de introducir un buen grupo saliente para obtener la correspondiente mezcla diastereomérica de fórmula VIIb (R,S+S,S)



o, independientemente, el diastereómero VIIb (R,S)



y el diastereómero VIIb (S,S)



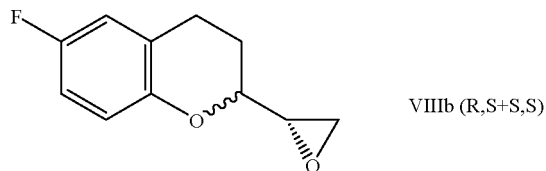
en el que

65 L se define arriba

## ES 2 346 371 T3

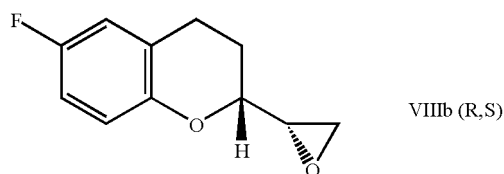
r) la reacción de la mezcla diastereomérica de fórmula VIIIb (R,S+S,S), o alternativamente, la reacción por separado del diastereómero VIIIb (R,S) y el diastereómero VIIIb (S,S) con una base para obtener la correspondiente mezcla diastereomérica de fórmula VIIIb (R,S+S,S)

5



10

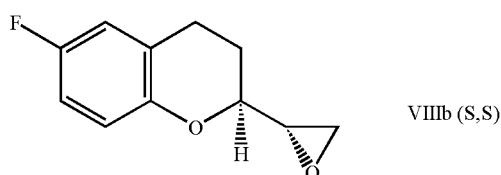
15 o, independientemente, el diastereómero VIIIb (R,S)



20

25

y el diastereómero VIIIb (S,S)



30

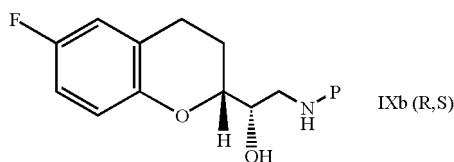
35

40 y la separación, dado el caso, de la mezcla diastereomérica de fórmula VIIIb (R,S+S,S) en el diastereómero individual VIIIb (R,S) y el diastereómero individual VIIIb (S,S);

40

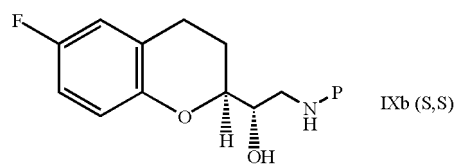
s) la reacción por separado del compuesto de fórmula VIIIb (R,S) o del compuesto de fórmula VIIIb (S,S) con una amina protegida  $H_2N-P$  en la que P es un grupo protector del nitrógeno para obtener un compuesto de fórmula IXb (R,S) o un compuesto de fórmula IXb (S,S)

45



50

55



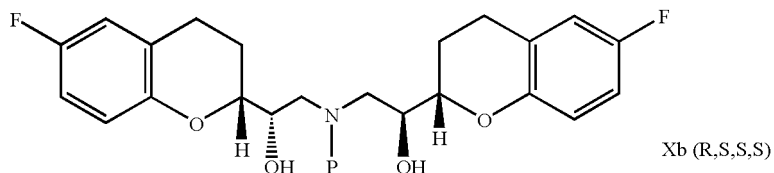
60

65

## ES 2 346 371 T3

t) la reacción del compuesto de fórmula IXb (R,S) o del compuesto de fórmula IXb (S,S) con un compuesto de fórmula VIIIb (S,S) o un compuesto VIIIb (R,S) respectivamente, para obtener un compuesto de fórmula Xb (R,S,S,S) o un compuesto Xb (S,S,S,R), siendo el compuesto de fórmula Xb (R,S,S,S) el mismo estereoisómero que el compuesto Xb (S,S,S,R), debido a la presencia en la estructura del compuesto Xb de un eje de simetría que contiene el átomo de nitrógeno

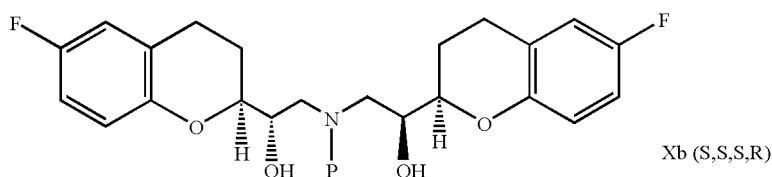
5



10

15

i.e.



20

25

u) la desprotección del compuesto de fórmula Xb para obtener *l*-NBV de la fórmula IB anterior;

v) y, si se desea, la salificación del compuesto de fórmula IB.

30

Otro objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de *d*-NBV de fórmula IA que comprende las etapas de reacción de la a) a la d) para obtener un compuesto de fórmula Va en forma de mezcla diastereoisomérica (S,R+RR) y opcionalmente la separación de dicho compuesto de fórmula Va (S,R+R,R) en el diastereómero individual Va (S,R) y el diastereómero individual Va (R,R).

35

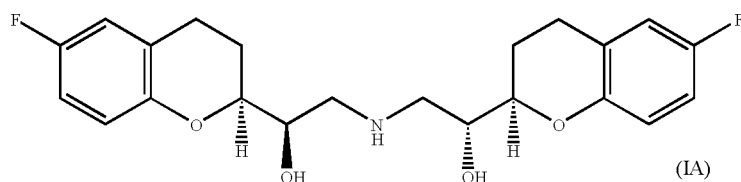
Otro objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de *l*-NBV de fórmula IB que comprende las etapas de reacción de la l) a la o) para obtener un compuesto de fórmula Vb en forma de mezcla diastereoisomérica (R,S+S,S) y opcionalmente la separación de dicho compuesto de fórmula Vb (R,S+S,S) en el diastereómero individual Vb (R,S) y el diastereómero individual Vb (S,S).

40

Alternativamente, los compuestos de fórmula Va y Vb en forma de mezcla diastereoisomérica o diastereoisómero individual, intermedios clave en la síntesis de *d*-NBV y *l*-NBV según la invención, se pueden obtener vía reacción de Heck intermolecular entre un compuesto de fórmula IIa o IIb y 2-bromo-4-fluorofenol o un derivado del mismo seguido de reducción a núcleo cromano.

45

Por consiguiente, otro objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de *d*-NBV de fórmula



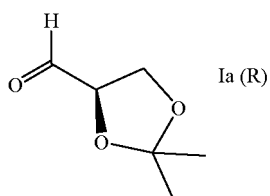
50

55

el cual comprende:

a) la reacción de 2,2-dimetil-1,3 dioxolan-4-carbaldehído de fórmula

60

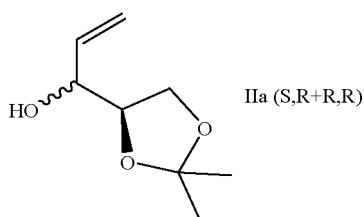


65

## ES 2 346 371 T3

con un reactivo de Grignard vinílico, para obtener un compuesto de fórmula IIa en forma de mezcla diastereomérica (S,R+R,R)

5

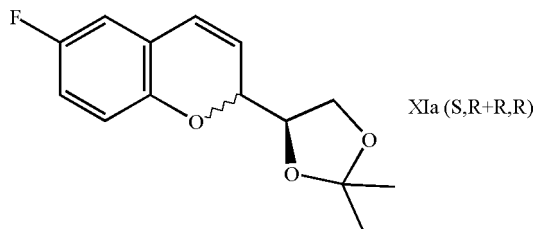


10

15

w) la reacción del anterior compuesto de fórmula IIa con 2-bromo-4-fluorofenol o acetato de 2-bromo-4-fluorofenilo mediante una reacción de acoplamiento C-C catalizada por paladio, para obtener un compuesto de fórmula XIa en forma de mezcla diastereoisomérica (S,R+R,R)

20



25

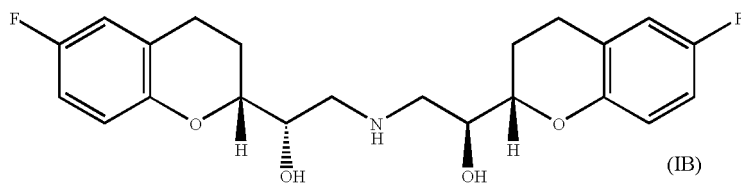
30

x) la reducción del anterior compuesto de fórmula XIa para obtener un compuesto de fórmula Va en forma de mezcla diastereoisomérica (S,R+R,R) y, si se desea, la separación del compuesto de fórmula Va (S,R+R,R) en el diastereómero individual Va (S,R) y el diastereómero individual Va (R,R).

35

Otro objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de *l*-NBV de fórmula

40



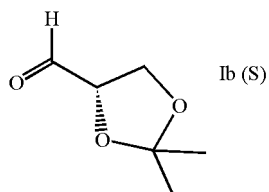
45

50

el cual comprende:

1) la reacción de 2,2-dimetil-1,3 dioxolan-4-carbaldehído de fórmula

55



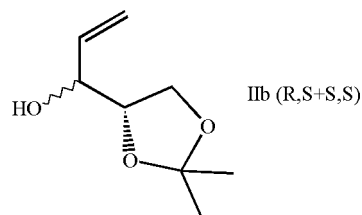
60

65

## ES 2 346 371 T3

con un reactivo de Grignard vinílico para obtener un compuesto de fórmula IIb en forma de mezcla diastereoisomérica (R,S+S,S)

5

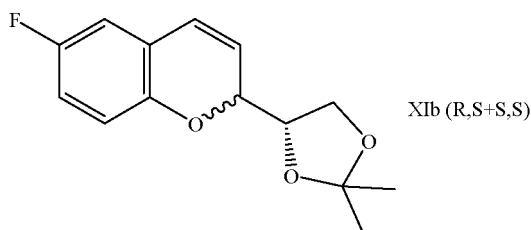


10

y) la reacción del compuesto anterior de fórmula IIb con 2-bromo-4-fluorofenol o acetato de 2-bromo-4-fluorofenilo mediante una reacción de acoplamiento C-C catalizada por paladio, para obtener un compuesto de fórmula XIb en forma de mezcla diastereoisomérica (R,S+S,S)

15

20



25

z) la reducción del anterior compuesto de fórmula XIb para obtener un compuesto de fórmula Vb en forma de mezcla diastereoisomérica (R,S+S,S) y, si se desea, la separación del compuesto de fórmula Vb (R,S+S,S) en el diastereómero individual Vb (R,S) y el diastereómero individual Vb (S,S).

30

Resulta evidente para el experto en la materia que los propios intermedios XIa y XIb pueden someterse a las etapas de reacción de la e a la k o de la l a la v, respectivamente, en lugar de los intermedios Va y Vb para obtener los productos finales según la invención. Preferiblemente, la reducción del núcleo cromeno a cromano se puede llevar a cabo en las etapas finales j/u mediante una reacción de hidrogenación que permite la desprotección/reducción simultánea del compuesto así obtenido [2S, $\alpha$ R,2'R, $\alpha'$ R]- $\alpha$ - $\alpha'$ -[[fenilmetil]imino]bismetilen]bis[6-fluoro-2H-1-benzopirán-2-metanol] o [2R, $\alpha$ S,2'S, $\alpha'$ S]- $\alpha$ - $\alpha'$ -[[fenilmetil]imino]bismetilen]bis[6-fluoro-2H-1-benzopirán-2-metanol] para rendir l-NBV o d-NBV.

35

Como se usan aquí, los símbolos R y S muestran la configuración absoluta en los átomos de carbono asimétricos; un triángulo sólido representa un enlace en la configuración superior; un triángulo punteado representa un enlace en la configuración inferior; una línea ondulada indica que el enlace puede estar en la configuración superior o en la inferior y el asterisco representa que el átomo de carbono adyacente es un átomo de carbono asimétrico.

45

El término “mezcla racémica” se refiere a un compuesto en forma de una mezcla de estereoisómeros que son enantiómeros. El término “mezcla diastereomérica” se refiere a un compuesto en forma de una mezcla de estereoisómeros que no son enantiómeros.

50

La abreviatura “Ph” tal como se usa aquí representa el grupo fenilo. La abreviatura “Bn” tal como se usa aquí representa el grupo bencilo. La abreviatura “Ts” tal como se usa aquí representa el grupo tosilo.

### Etapas a/l

55

La reacción de un compuesto de fórmula Ia o Ib para obtener un compuesto de fórmula IIa o IIb se lleva a cabo añadiendo un reactivo de Grignard vinílico como bromuro de vinil magnesio o cloruro de vinil magnesio a una temperatura entre -20°C y 25°C en presencia de un solvente orgánico.

60

Los solventes orgánicos preferidos son éteres o solventes apróticos como tolueno.

Preferiblemente se añade un reactivo de Grignard vinílico gota a gota durante 5 min a 6 h a una solución del compuesto de fórmula Ia o Ib a aproximadamente 0°C.

65

Alternativamente, una solución del compuesto de fórmula Ia o Ib se añade gota a gota durante 5 min a 6 h a una solución de bromuro de vinil magnesio o cloruro de vinil magnesio a aproximadamente 0°C.

## ES 2 346 371 T3

Después la reacción se puede dejar agitando a temperaturas entre -20°C y 25°C durante 1-24 h antes del procesado estándar.

### 5 Etapas b/m

La reacción de un compuesto de fórmula IIa o IIb con 2-bromo-4-fluoro-fenol para obtener un compuesto de fórmula IIIa o IIIb se lleva a cabo bajo las condiciones de Mitsunobu en presencia de una fosfina como trifenilfosfina (TPP) o tri-n-butilfosfina (TBP) y un compuesto aza como diisopropilazadicarboxilato (DIAD), dietilazadicarboxilato (DEAD) y 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (ADDP).

Generalmente, la reacción se lleva a cabo en solventes etéricos como THF o solventes apróticos como tolueno a una temperatura entre -20°C y 50°C.

En una realización preferida de la invención, se añade DIAD gota a gota a una solución de THF que contiene un compuesto de fórmula IIa o IIb, 2-bromo-4-fluoro-fenol y TPP a aproximadamente 0°C. Al completarse la adición la reacción se procesa inmediatamente o, preferiblemente, se agita a una temperatura entre 0°C y 80°C durante 1-24 h para obtener un compuesto de fórmula IIIa o IIIb.

### 20 Etapas c/n

La reacción de un compuesto de fórmula IIIa o IIIb para obtener un compuesto de fórmula IVa o IVb se lleva a cabo mediante la reacción con un compuesto organoborano de fórmula



en la que Y se define arriba;

Los reactivos como 9-BBN (9-borabicyclo[3.3.1]nonano), disiamilborano, di(isopropil-prenil)borano, dicitclohexilborano, diisopinocaneilborano y texilborano o dialcoxiboranos o boranos heterocíclicos como 4,4,6-trimetil-1,3,2-dioxaborinano, 1,3,2-benzodioxaboroles (catecolborano), pinacolborano y 1,3,2-ditiaborolano, se usan como un agente de hidroboreación.

El agente de hidroboreación preferido es 9-BBN.

Generalmente, la reacción se lleva a cabo en solventes etéricos como THF o solventes apróticos como tolueno a una temperatura entre -20°C y 100°C.

Según la invención la reacción de hidroboreación también se puede llevar a cabo usando como agente de hidroboreación cantidades estequiométricas de alcoxiboranos como catecolborano con cantidades catalíticas de boranos como dicitclohexilborano a temperaturas entre -20°C y 50°C.

Alternativamente, la hidroboreación se realiza bajo condiciones catalizadas por rodio, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de fórmula IIIa o IIIb con catecolborano o pinacolborano estequiométrico en presencia del catalizador de Wilkinson,  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ .

### 55 Etapas d/o

La ciclación de un compuesto de fórmula IVa o IVb para obtener un compuesto de fórmula Va o Vb se lleva a cabo bajo condiciones Suzuki B-alquilo.

Generalmente, la reacción se realiza bajo condiciones básicas, en presencia de un catalizador de paladio.

En una realización preferida de la invención, una solución de un compuesto de fórmula IVa o IVb, preparado *in situ* como se describe arriba, reacciona con 1-3 equivalentes de base, en presencia de 0,01 a 10 mol% de paladio sin ligandos o un complejo de paladio u opcionalmente en presencia de aditivos como óxido de plata o catalizadores de transferencia de fase como cloruro de tetrabutil amonio y bromuro de tetrabutil amonio; la reacción tiene lugar en presencia de un solvente orgánico o agua a una temperatura entre 18°C y 200°C.

## ES 2 346 371 T3

Las condiciones básicas se obtienen usando una cantidad apropiada de base, preferiblemente una base mineral como carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, hidrógeno carbonato sódico, hidrógeno carbonato potásico, hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, hidróxido de talio, acetato sódico, acetato potásico, fosfato sódico y fosfato potásico o aminas como trietilamina y similares.

5

El paladio sin ligandos como acetato de paladio, cloruro de paladio o paladio(0) sobre carbono se usan opcionalmente en presencia de 0,01 a 1 mol% de un compuesto de transferencia de fase como cloruro de tetrabutilamonio o bromuro de tetrabutilamonio.

10

El complejo de paladio se puede generar *in situ*, típicamente a partir de una fuente de paladio como acetato de paladio o cloruro de paladio, y un ligando como trifenilfosfina, 1,1-bis-(di-*t*-butilfosfino)-ferroceno, *o*-tritolilfosfina, *m*-tritolilfosfina, triciclohexilfosfina, difenilfosfinoferroceno, 2,4,6-trioxi-1,3,5,7-tetrametil-8-fosfaadamantano, dibenciliden-acetona (*dba*), tri-*t*-butilfosfina y tri-*n*-butilfosfina.

15

El complejo de paladio se puede usar directamente como catalizador preformado en forma de complejos Pd(0) y Pd(II), como paladio de tetrakis, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf), di-*t*-bpfPdCl<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, Pd(*t*-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> y similares.

Se usan solventes próticos y apróticos, opcionalmente mezclados, en la reacción de acoplamiento C-C.

20

Preferiblemente se usa DMF, DMA, DMSO, metanol, etanol, *i*-propanol, agua, tolueno, acetonitrilo, THF y similares.

El aislamiento del producto y la separación opcional de los diastereoisómeros individuales se realiza de acuerdo con métodos conocidos. Dicha separación de diastereoisómeros se realiza preferiblemente vía cromatografía.

25

### Etapas e/p

30

La desprotección de un compuesto de fórmula Va o Vb para obtener un compuesto de fórmula VIa o VIb se lleva a cabo bajo condiciones ácidas.

Los ácidos apropiados son ácidos orgánicos o minerales. También se puede usar una resina ácida con la finalidad de la presente invención.

35

Generalmente, la desprotección se lleva a cabo en presencia de un solvente orgánico; se usan preferiblemente solventes próticos o apróticos.

40

Una realización preferida de la invención establece la disolución de un compuesto de fórmula Va o Vb en ácido acético y agua desmineralizada y la agitación de la mezcla obtenida a una temperatura entre 25°C y reflujo durante 1-24 h.

El aislamiento del producto y la separación opcional de los diastereoisómeros individuales se realiza de acuerdo con métodos conocidos. Dicha separación de diastereoisómeros se realiza preferiblemente vía cromatografía o cristalización.

45

### Etapas f/q

50

La reacción de un compuesto de fórmula VIa o VIb con un reactivo capaz de introducir un buen grupo saliente para obtener un compuesto de fórmula VIIa o VIIb se lleva a cabo según técnicas conocidas.

Los reactivos apropiados capaces de introducir un buen grupo saliente son cloruro de mesilo o cloruro de tosilo.

55

Generalmente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente tosilante como cloruro de tosilo y una base orgánica o mineral en solventes próticos o apróticos, opcionalmente en mezclas.

Las bases apropiadas son bases minerales, como carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico o bases orgánicas como piridina, trietilamina, DIPEA y DMAP.

60

Los solventes apropiados son solventes próticos, como alcoholes, agua o solventes apróticos orgánicos, como diclorometano, cloroformo, DCE, tolueno, piridina, DMF, DMA, DMSO y acetonitrilo. Las mezclas de solventes también se pueden usar como medios de reacción apropiados (p. ej. agua y tolueno bajo condiciones de transferencia de fase).

65

El experto en la técnica se dará cuenta de que un compuesto de fórmula VIa o VIb puede someterse a reacciones alternativas capaces de introducir un buen grupo saliente sin apartarse del espíritu de la invención.

## ES 2 346 371 T3

### Etapas g/r

La reacción de un compuesto de fórmula VIIa o VIIb para obtener un compuesto de fórmula VIIIa o VIIIb se lleva a cabo mediante la reacción con una base según las técnicas conocidas.

Una realización práctica de la invención prevé la reacción de un compuesto de fórmula VIIa o VIIb con una base orgánica o mineral como carbonato potásico, carbonato sódico, hidrógeno carbonato potásico, hidrógeno carbonato sódico, hidróxido potásico, hidróxido sódico, trietilamina, piridina y DIPEA en presencia de solventes próticos o apróticos durante aproximadamente 1 a 24 h a una temperatura entre 0°C y 130°C.

Una realización preferida de la invención establece la reacción de un compuesto de fórmula VIIa o VIIb con carbonato potásico en mezclas de diclorometano y metanol a 25°C durante 1 a 20 h.

Alternativamente, la reacción de tosilación y la formación del anillo epóxido se puede realizar también en un procedimiento de una sola etapa.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula VIa o VIb puede reaccionar con cloruro de tosilo, con una base como hidróxido sódico en solución acuosa, en presencia de un solvente como diclorometano o tolueno y un agente de transferencia de fase como TBAC o TBAB o TEBA a 18-120°C para obtener directamente un compuesto de fórmula VIIIa o VIIIb.

El aislamiento del producto y la separación opcional de los diastereoisómeros individuales se llevan a cabo de acuerdo con métodos conocidos. Preferiblemente dicha separación de diastereoisómeros se realiza vía cromatografía.

### Etapas h/s

La reacción de un compuesto de fórmula VIIIa (S,R) o VIIIa (R,R) para obtener un compuesto de fórmula IXa (S,R) o IXa (R,R), así como la reacción de un compuesto de fórmula VIIIb (R,S) o VIIIb (S,S) para obtener un compuesto de fórmula IXb (R,S) o IXb (S,S) se llevan a cabo mediante la reacción con una amina H<sub>2</sub>N-P protegida en la que P es un grupo protector del nitrógeno según técnicas conocidas.

Los grupos protectores del nitrógeno apropiados son bencilo, p-metoxi bencilo, tritilo, grupos cbz, los cuales se separan fácilmente vía hidrogenación. La amina H<sub>2</sub>N-P protegida preferida es la bencil amina.

Generalmente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un solvente orgánico. Los solventes orgánicos preferidos son solventes próticos o apróticos.

Una realización preferida de la invención establece la reacción de un compuesto de fórmula VIIIa (S,R) o VIIIa (R,R) o VIIIb (R,S) o VIIIb (S,S) con bencil amina en un solvente alcohólico como metanol, etanol, 2-propanol y similares, a una temperatura entre 18°C y reflujo y la separación de los productos obtenidos IXa (S,R) o IXa (R,R) o IXb (R,S) o IXb (S,S) por cristalización.

### Etapas i/t

La reacción de un compuesto de fórmula IXa (S,R) o IXa (R,R) con un compuesto de fórmula VIIIa (R,R) o VIIIa (S,R) respectivamente, para obtener un compuesto de fórmula Xa (S,R,R,R) o Xa (R,R,R,S) así como la reacción de un compuesto de fórmula IXb (R,S) o IXb (S,S) con un compuesto de fórmula VIIIb (S,S) o VIIIb (R,S) respectivamente, para obtener un compuesto de fórmula Xb (R,S,S,S) o Xb (S,S,S,R), se lleva a cabo en presencia de un solvente orgánico.

Los solventes orgánicos preferidos son los alcoholes y preferiblemente se usa etanol.

La temperatura de la reacción generalmente está comprendida entre 18°C y reflujo.

En una realización preferida de la invención se obtienen los compuestos de fórmula Xa (S,R,R,R), Xa (R,R,R,S), Xb (R,S,S,S) y Xb (S,S,S,R) mediante agitación de los materiales de partida respectivos en etanol a temperatura de reflujo durante 1 a 24 h. Los productos se separan por cristalización.

### Etapas j/u

La desprotección de un compuesto de fórmula Xa para obtener *d*-NBV de fórmula IA así como la desprotección de un compuesto de fórmula Xb para obtener *l*-NBV de fórmula IB se llevan a cabo según técnicas conocidas.

En una realización preferible de la invención se desprotegen derivados N-bencilo de fórmula Xa o Xb bajo condiciones de hidrogenación. Por ejemplo, la desprotección se lleva a cabo usando Pd/C como catalizador en presencia

## ES 2 346 371 T3

de un solvente orgánico como un alcohol. La reacción se puede llevar a cabo bajo condiciones neutras, ácidas o básicas. El hidrógeno también se puede generar *in situ* usando una fuente de hidrógeno como ácido fórmico, formiato amónico, ácido fosfórico, ciclohexeno y ciclohexadieno, bajo condiciones catalíticas de reducción de transferencia de hidrógeno.

5

Etapas k/v

Si se desea los compuestos de fórmula IA o IB se salifican como sales de ácidos orgánicos o minerales de acuerdo con métodos conocidos. En una realización preferida de la invención los compuestos de fórmula IA o IB se salifican como sales de ácido clorhídrico en presencia de solventes alcohólicos.

15

Etapas w/y

La reacción de un compuesto de fórmula IIa o IIb con 2-bromo-4-fluorofenol o acetato de 2-bromo-4-fluorofenilo para obtener un compuesto de fórmula XIa o XIIb se lleva a cabo mediante un procedimiento en una sola etapa o, alternativamente, un procedimiento por etapas.

20

En una realización de la invención, el procedimiento comprende una reacción de Heck de un sola etapa y la ciclación de un compuesto de fórmula IIa o IIb con acetato de 2-bromo-4-fluorofenilo para obtener un compuesto de fórmula XIa o XIIb.

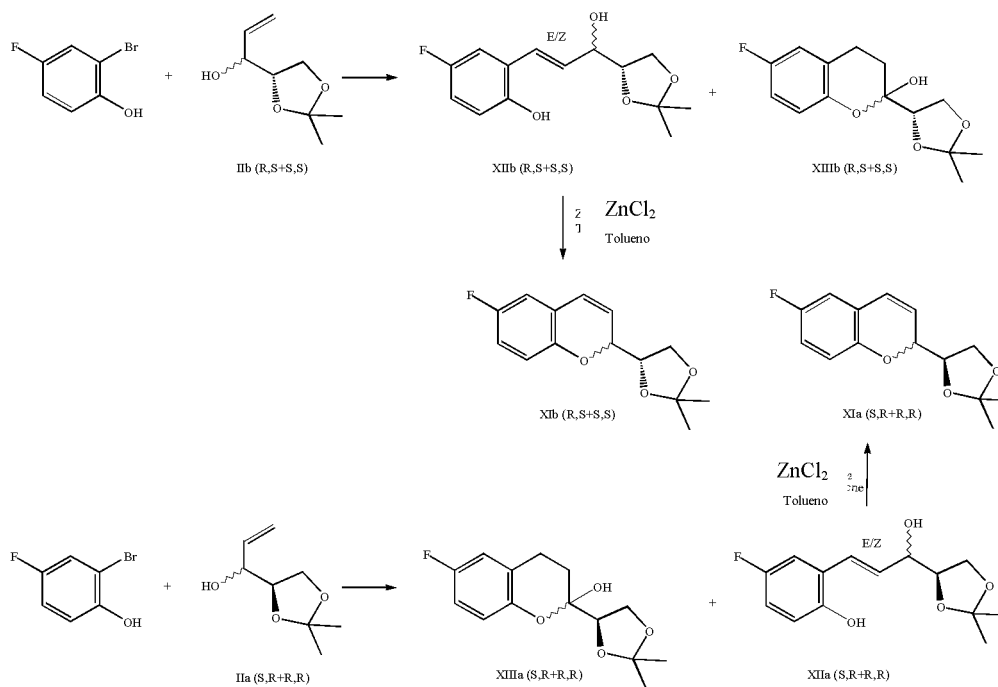
25

Generalmente, la reacción se lleva a cabo en condiciones básicas, en presencia de un catalizador de paladio bajo acoplamientos C-C de Heck de acuerdo con lo que se describe en las etapas anteriores d/o.

30

En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula XIa o XIIb se obtiene vía un procedimiento por etapas mediante la reacción de 2-bromo-4-fluorofenol o acetato de 2-bromo-4-fluorofenilo con un compuesto de fórmula IIa o IIb para obtener un compuesto de fórmula XIIa o XIIb que se somete a condiciones de ciclación de acuerdo con el esquema siguiente

35



40

45

50

55

60

La primera etapa se realiza bajo condiciones de reacción de Heck como se describe arriba para el procedimiento de una sola etapa. En una realización preferida, la reacción de acoplamiento C-C entre 2-bromo-4-fluorofenol y un compuesto de fórmula IIa o IIb se lleva a cabo en presencia de un catalizador de paladio y una base en una mezcla de un solvente orgánico y agua a 50-90°C para obtener un compuesto de fórmula XIIa o XIIb y respectivamente, un compuesto de fórmula XIIIa o XIIIb.

65

La separación del compuesto de fórmula XIIa o XIIb del compuesto de fórmula XIIIa o XIIIb, y la separación opcional de los diastereoisómeros individuales se realiza de acuerdo con métodos conocidos. Ambas separaciones mencionadas se realizan preferiblemente vía cromatografía.

## ES 2 346 371 T3

La etapa de ciclación se realiza bajo condiciones mediadas por ácido de Lewis. En una realización preferida de la invención, un compuesto de fórmula XIIa o XIIb reacciona con cloruro de cinc a una temperatura entre 25 y 150°C en solventes orgánicos como tolueno, xileno, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano y similares, para obtener un compuesto de fórmula XIa o XIb.

La reacción se puede llevar a cabo opcionalmente en presencia de aditivos como cloruro de litio.

El aislamiento del producto y la separación opcional de los diastereoisómeros individuales se realiza de acuerdo con métodos conocidos. Dicha separación de diastereoisómeros se realiza preferiblemente vía cromatografía.

### Etapas x/z

La reducción de un compuesto de fórmula XIa o XIb para obtener un compuesto de fórmula Va o Vb se lleva a cabo mediante técnicas conocidas.

Generalmente, un compuesto insaturado de fórmula XIa o XIb se reduce bajo condiciones de hidrogenación para obtener el correspondiente compuesto saturado de fórmula Va o Vb.

Por ejemplo, la reacción de hidrogenación se lleva a cabo de acuerdo con lo que se describe en las etapas anteriores j/u.

El aislamiento del producto y la separación opcional de los diastereoisómeros individuales se llevan a cabo de acuerdo con métodos conocidos. Dicha separación de diastereoisómeros se realiza preferiblemente vía cromatografía.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula:

(S)-4-(1-((R,S)-2-bromo-4-fluorofenoxi)-alil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano;

(R)-4-(1-((R,S)-2-bromo-4-fluorofenoxi)-alil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano;

(S)-4-(1-((R,S)-2-bromo-4-fluorofenoxi)-3-(9-borabicyclo[3.3.1]non-9-il)-propil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano;

(R)-4-(1-((R,S)-2-bromo-4-fluorofenoxi)-3-(9-borabicyclo[3.3.1]non-9-il)-propil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano;

(S,R)-4-fluoro-2-((E/Z)-3-hidroxi-3-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)prop-1-enil)fenol;

(S,R)-4-fluoro-2-((E/Z)-3-hidroxi-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)prop-1-enil)fenol;

como intermedios útiles en la preparación de *d*-NBV y *l*-NBV.

Una realización práctica del proceso objeto de la presente invención comprende la reacción de un compuesto de fórmula Ia o Ib con un reactivo de Grignard vínflico a una temperatura entre -20°C y 25°C en presencia de un solvente orgánico; los compuestos así obtenidos de fórmula IIa o IIb reaccionan con 2-bromo-4-fluoro-fenol bajo condiciones de Mitsunobu en presencia de una fosfina, un compuesto aza y un solvente orgánico para rendir un compuesto de fórmula IIIa o IIIb que sigue reaccionando con un compuesto organoborano a una temperatura entre -20°C y 100°C en presencia de un éter o un solvente aprótico; los compuestos de fórmula IVa o IVb así obtenidos se ciclan bajo condiciones básicas en presencia de un catalizador de paladio y solventes próticos o apróticos, opcionalmente mezclados, para rendir un compuesto de fórmula Va o Vb en forma de mezcla diastereoisomérica (S,R+R,R); después, dicha mezcla se separa en los diastereoisómeros individuales Va (S,R) y Va (R,R) o Vb (S,R) y Vb (R,R) por cromatografía según métodos conocidos; los compuestos de fórmula Va (S,R) y Va (R,R) o Vb (S,R) y Vb (R,R) se hidrolizan en condiciones acídicas a los correspondientes dioles de fórmula VIa (S,R) y VIa (R,R) o VIb (S,R) y VIb (R,R) que se someten a una reacción de tosilación y se transforman en los derivados epóxido de fórmula VIIa (S,R) y VIIa (R,R) o VIIb (S,R) y VIIb (R,R) en presencia de una base; después, dichos compuestos se convierten en *d*-NBV o *l*-NBV o sales de los mismos de acuerdo con métodos conocidos.

Una realización práctica preferida del proceso objeto de la presente invención comprende la reacción de un compuesto de fórmula Ia o Ib con bromuro de vinil magnesio a una temperatura entre -20°C y 25°C en presencia de éteres, preferiblemente THF, o solventes apróticos; los compuestos de fórmula IIa o IIb así obtenidos reaccionan con 2-bromo-4-fluoro-fenol bajo condiciones de Mitsunobu en presencia de TPP, DIAD en THF para rendir un compuesto de fórmula IIIa o IIIb que sigue reaccionando con 9-BBN a una temperatura entre -20°C y 100°C en THF o tolueno; los compuestos de fórmula IVa o IVb así obtenidos se ciclan bajo condiciones básicas, preferiblemente carbonato potásico, en presencia de un catalizador de paladio y un solvente prótico o aprótico, preferiblemente DMF, opcionalmente mezclados para rendir un compuesto de fórmula Va o Vb en forma de mezcla diastereoisomérica (S,R+R,R); después dicha mezcla se separa en diastereoisómeros individuales Va (S,R) y Va (R,R) o Vb (S,R) y Vb (R,R) por cromatografía, según métodos conocidos; los compuestos de fórmula Va (S,R) y Va (R,R) o Vb (S,R) y Vb (R,R) se hidrolizan en condiciones acídicas a los dioles correspondientes de fórmula VIa (S,R) y VIa (R,R) o VIb (S,R) y VIb (R,R) que se

## ES 2 346 371 T3

someten a una reacción de tosilación y se transforman en los derivados epóxido de fórmula VIIa (S,R) y VIIa (R,R) o VIIb (S,R) y VIIb (R,R) en presencia de una base; después, dichos compuestos se convierten en *d*-NBV o *l*-NBV o sales de los mismos de acuerdo con métodos conocidos.

5 Una realización práctica alternativa del proceso objeto de la presente invención comprende la reacción de un compuesto de fórmula Ia o Ib con un reactivo de Grignard vinílico a una temperatura entre -20°C y 25°C en presencia de solvente orgánico; los compuestos de fórmula IIa o IIb así obtenidos reaccionan con 2-bromo-4-fluoro-fenol o acetato de 2-bromo-4-fluorofenilo bajo condiciones mediadas por catalizador de paladio mediante un procedimiento de una sola etapa o por etapas, para rendir un compuesto de fórmula XIa o XIb que se sigue reduciendo bajo condiciones catalíticas de reducción por transferencia de hidrógeno para rendir un compuesto de fórmula Va o Vb en forma de mezcla diastereoisomérica (S,R+R,R); después, dicha mezcla se separa en diastereoisómeros individuales Va (S,R) y Va (R,R) o Vb (S,R) y Vb (R,R) por cromatografía de acuerdo con métodos conocidos; los compuestos de fórmula Va (S,R) y Va (R,R) o Vb (S,R) y Vb (R,R) se hidrolizan en condiciones ácidas a los dioles correspondientes de fórmula VIa (S,R) y VIa (R,R) o VIb (S,R) y VIb (R,R) que se someten a una reacción de tosilación y se transforman en los derivados epóxido de fórmula VIIa (S,R) y VIIa (R,R) o VIIb (S,R) y VIIb (R,R) en presencia de una base; después, dichos compuestos se convierten en *d*-NBV o *l*-NBV o sales de los mismos de acuerdo con métodos conocidos.

Para ilustrar mejor la invención, se proporcionan los ejemplos siguientes.

### 20 Ejemplo 1

#### *Síntesis de (R)-4-(1-(2-bromo-4-fluorofenoxy)alil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano*

25 A una solución agitada de (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbaldehído (11,0 g, 0,063 mol, valoración 75%, 94% ee) en THF (40 g) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno, se le añadió una solución de bromuro de vinil magnesio (1,0 M en THF, 88,7 ml, 0,0887 mol) durante un periodo de 90 min. Después de agitar 2 h a 0°C, la temperatura se elevó a 10°C y se añadió gota a gota una solución de cloruro amónico saturada (60 ml) durante 30 min. La mezcla de reacción inactivada a 20°C se diluyó después con acetato de etilo (100 ml) y agua desmineralizada (50 ml) y se separaron las capas. La fase orgánica se siguió lavando con agua desmineralizada (50 ml). Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para rendir 11,7 g de 1-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)prop-2-en-1-ol como un aceite amarillo claro. Los datos espectroscópicos se corresponden a la bibliografía.

35 A una solución agitada compuesta por 2-bromo-4-fluoro-fenol (12,07 g, 0,063 mol) y trifetilfosfina (16,18 g, 0,063 mol) en THF (85 ml) bajo nitrógeno a 18°C, se le añadió 1-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)prop-2-en-1-ol (10,0 g, 0,054 mol) como producto crudo. La mezcla de reacción se enfrió entonces a 0°C y se añadió gota a gota diisopropilaza-dicarboxilato (12,78 g, 0,063 mol) durante un periodo de 30 min. Al final de la adición la temperatura se elevó gradualmente hasta 18°C y la mezcla se dejó agitando durante 1 h más. El crudo de reacción se concentró entonces a presión reducida y se añadió MTBE (31 g). Después de 15 min de agitación se filtró la suspensión acuosa y el panel se lavó con MTBE (2 x 10 g). Después las aguas madre se concentraron al vacío y se añadió heptano (23 g). Después de 30 min agitando, se filtró la suspensión acuosa y el residuo se lavó con heptano (11 g). Después, las aguas madre se concentraron al vacío y se purificaron en columna cromatográfica de sílice usando una mezcla heptano : acetato de etilo : trietilamina 9,5 : 0,5 : 0,01, como eluyente. 14,28 g de (R)-4-(1-(2-bromo-4-fluorofenoxy)alil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano se aislaron como mezcla de diastereoisómeros (rendimiento del 80%).

45 RMN:  $\delta_H$  (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 6,96-6,85 (6H, m), 5,97-5,82 (2H, m), 5,38-5,31 (4H, m), 4,70-4,65 (1H, m), 4,60-4,55 (1H, m), 4,43 (1H, dd, J 12, 6), 4,29 (1H, dd, J 12, 6), 4,19-4,07 (3H, m), 3,99-3,95 (1H, m), 1,47 (3H, s), 1,45 (3H, s), 1,40 (6H, s); *m/z* (EI) 330,0289 (M<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>BrFO<sub>3</sub> requiere 330,0262).

### 50 Ejemplo 2

#### *Síntesis de 6-fluoro-3,4-dihidro-2-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2H-cromeno*

55 Una solución de (R)-4-(1-(2-bromo-4-fluorofenoxy)alil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (1,00 g, 3,02 mmol) en THF (3 ml) se añadió durante un periodo de 10 min a una solución agitada de 9-BBN (0,5 M en THF, 12,08 ml, 6,04 mmol) bajo nitrógeno a 0°C. Al final de la adición la mezcla de reacción se calentó a 25°C y se dejó agitar durante 6 h.

60 Una porción de la solución de hidroboração (4 ml, 0,755 mmol) se añadió bajo nitrógeno sobre una mezcla compuesta por K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,337 g, 2,438 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (31,2 mg, 0,038 mmol) en DMF (3 ml). Al final de la adición la mezcla se calentó a 65°C y se dejó agitar a esta temperatura durante 17 h. Después, la temperatura se elevó a 75°C y la mezcla de reacción se agitó durante otras 5 h. Tras comprobar el final de la reacción, se añadió heptano (5 ml) y agua desmineralizada (5 ml) bajo agitación y se separaron las fases. La fase acuosa se siguió extrayendo con heptano (2 x 5 ml) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua desmineralizada (10 ml). La fase orgánica separada se secó sobre sulfato magnésico anhidro y después se concentró al vacío para rendir el residuo crudo como un aceite amarillo. La purificación mediante cromatografía en columna de sílice, usando como eluyente heptano : acetato de etilo: trietilamina en la relación 9 : 1 : 0,01, rindió 110 mg de 6-fluoro-3,4-dihidro-2-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2H-cromeno como mezcla de diastereoisómeros (rendimiento del 58%).

## ES 2 346 371 T3

RMN Diast. RR:  $\delta_H$  (400 MHz;  $CDCl_3$ ) 6,81-6,72 (3H, m, Ar), 4,32-4,28 (1H, m), 4,10 (1H, dd, J 7, 7), 4,02 (1H, dddd, J 11, 6, 2), 3,91 (1H, dd, J 7, 7), 2,91-2,72 (2H, m), 1,96-1,74 (2H, m), 1,46 (3H, s), 1,41 (3H, s);

5 RMN Diast. SR:  $\delta_H$  (400 MHz;  $CDCl_3$ ) 6,81-6,70 (3H, m, Ar), 4,19 (1H, dd, J 8, 6), 4,14-4,10 (1H, m), 4,06 (1H, dd, J 8, 5), 3,88 (1H, ddd, J 10, 7, 2,3), 2,88-2,72 (2H, m), 2,26-2,18 (1H, m), 1,83-1,73 (1H, m), 1,45 (3H, s), 1,39 (3H, s);  $m/z$  (EI) 252,1139 ( $M^+$ ,  $C_{14}H_{17}FO_3$  requiere 252,1157).

### Ejemplo 3

#### 10 Síntesis de 6-fluoro-3,4-dihidro-2-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2H-cromeno

15 Una solución de (R)-4-(1-(2-bromo-4-fluorofenoxi)alil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (3,8 g, 11,47 mmol) en THF (2 ml) se añadió durante un periodo de 1 h a una solución agitada de 9-BBN (0,5 M en THF, 25,2 ml, 12,6 mmol) bajo nitrógeno a 25°C. Al final de la adición la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 23 h.

20 Una porción de la solución de hidrobioración (16 ml, 5,74 mmol) se añadió bajo nitrógeno sobre una mezcla compuesta por  $K_2CO_3$  (0,793 g, 5,74 mmol), 2,4,6-trioxi-1,3,5,7 tetrametil-8-fosfoadamantano (94,8 mg, 0,324 mmol), acetato de paladio (64,4 mg, 0,287 mmol) en agua desmineralizada (7 ml). Al final de la adición la mezcla se calentó a 65°C y se dejó agitando a esta temperatura durante 18 h. Tras comprobar el final de la reacción, se añadió heptano (20 ml) y agua desmineralizada (20 ml) bajo agitación y se separaron las fases. La fase acuosa se siguió extrayendo con heptano (2 x 10 ml) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua desmineralizada (2 x 10 ml). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato magnésico anhidro y después se concentró al vacío para rendir el residuo crudo como un aceite amarillo. La purificación mediante cromatografía en columna de sílice, usando como eluyente heptano : acetato de etilo en la relación 9,5 : 0,5, rindió 460 mg de 6-fluoro-3,4-dihidro-2-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2H-cromeno como mezcla de diastereoisómeros (rendimiento del 32%).

25 RMN Diast. RR:  $\delta_H$  (400 MHz;  $CDCl_3$ ) 6,81-6,72 (3H, m, Ar), 4,32-4,28 (1H, m), 4,10 (1H, dd, J 7, 7), 4,02 (1H, dddd, J 11, 6, 2), 3,91 (1H, dd, J 7, 7), 2,91-2,72 (2H, m), 1,96-1,74 (2H, m), 1,46 (3H, s), 1,41 (3H, s);

30 RMN Diast. SR:  $\delta_H$  (400 MHz;  $CDCl_3$ ) 6,81-6,70 (3H, m, Ar), 4,19 (1H, dd, J 8, 6), 4,14-4,10 (1H, m), 4,06 (1H, dd, J 8, 5), 3,88 (1H, ddd, J 10, 7, 2,3), 2,88-2,72 (2H, m), 2,26-2,18 (1H, m), 1,83-1,73 (1H, m), 1,45 (3H, s), 1,39 (3H, s);  $m/z$  (EI) 252,1139 ( $M^+$ ,  $C_{14}H_{17}FO_3$  requiere 252,1157).

### 35 Ejemplo 4

#### Síntesis de (R)-1-((R)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)etan-1,2-diol

40 La mezcla diastereoisomérica obtenida en el Ejemplo 3 se separó en los diastereoisómeros individuales de acuerdo con métodos conocidos.

45 (R)-6-fluoro-3,4-dihidro-2-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2H-cromeno (2,92 g, 11,6 mmol) se disolvió en ácido acético (24 ml) y agua desmineralizada (9 ml). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se calentó a 65°C. Después de 3 h a 65°C la mezcla de reacción se enfrió a 25°C. Después la solución se concentró al vacío para obtener un aceite vítreo. La separación cromatográfica en sílice del crudo, usando una mezcla de heptano : acetato de etilo 1 : 1 como eluyente, rindió 0,64 g de (R)-1-((R)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)etan-1,2-diol como un sólido blanco (rendimiento del 26%).

50 RMN:  $\delta_H$  (400 MHz;  $CDCl_3$ ) 6,82-6,73 (3H, m), 4,10-4,03 (1H, m), 3,89-3,75 (3H, m), 2,93-2,74 (2H, m), 2,65 (1H, b), 2,10 (1H, b), 2,04-1,90 (2H, m). HPLC quiral: ee 94%.

### Ejemplo 5

#### 55 Síntesis de (R)-1-((S)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)etan-1,2-diol

La mezcla diastereoisomérica obtenida en el Ejemplo 3 se separó en los diastereoisómeros individuales de acuerdo con métodos conocidos.

60 (S)-6-fluoro-3,4-dihidro-2-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2H-cromeno (1,10 g, 4,4 mmol) se disolvió en ácido acético (9 ml) y agua desmineralizada (3 ml). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se calentó a 65°C. Después de 2,5 h a 65°C la mezcla de reacción se enfrió a 25°C. Después la solución se concentró al vacío para obtener un aceite vítreo. La separación cromatográfica en sílice del crudo, usando una mezcla de heptano : acetato de etilo 1 : 1 como eluyente, rindió 0,40 g de (R)-1-((S)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)etan-1,2-diol como un sólido blanco (rendimiento del 43%).

65 RMN:  $\delta_H$  (400 MHz;  $CDCl_3$ ) 6,83-6,69 (3H, m, Ar), 4,05-3,98 (1H, m), 3,90-3,80 (3H, m), 2,91-2,74 (2H, m), 2,18-2,11 (1H, m), 1,91-1,81 (1H, m). HPLC quiral: ee 94%.

## ES 2 346 371 T3

### Ejemplo 6

#### *Síntesis de (R)-6-fluoro-3,4-dihidro-2-((R)-oxiran-2-il)-2H-cromeno*

5 (R)-1-((R)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)etan-1,2-diol (0,27 g, 1,27 mmol) se disolvió en diclorometano (7 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió piridina (100  $\mu$ l) bajo agitación. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de tosilo (0,24 g, 1,27 mmol) en diclorometano (3 ml) durante un periodo de 2 h. Después, la temperatura se elevó a 20°C y se dejó agitando durante 15 h. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y se volvió a diluir con diclorometano (10 ml). La capa acuosa se separó y se siguió extrayendo con diclorometano (15 ml). Las  
10 capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron al vacío para rendir un aceite incoloro.

Dicho aceite se disolvió en metanol (3 ml) y diclorometano (6 ml) bajo agitación en atmósfera de nitrógeno y se añadió carbonato potásico (0,32 g, 2,35 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 15 h a 25°C. Después,  
15 la reacción se diluyó con agua (10 ml) y diclorometano (10 ml). La capa acuosa separada se extrajo después con diclorometano (20 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío para rendir (R)-6-fluoro-3,4-dihidro-2-((R)-oxiran-2-il)-2H-cromeno crudo como un aceite amarillo. La separación vía cromatografía en sílice, usando heptano : acetato de etilo 9 : 1 como eluyente, rindió 0,16 g of (R)-6-fluoro-3,4-dihidro-2-((R)-oxiran-2-il)-2H-cromeno como un aceite incoloro (rendimiento del 66%).

20 RMN:  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 6,81-6,72 (3H, m), 3,88-3,82 (1H, m), 3,21-3,17 (1H, m), 2,89-2,76 (4H, m), 2,1-2,00 (1H, m), 1,97-1,87 (1H, m).

### Ejemplo 7

#### *Síntesis de (S)-6-fluoro-3,4-dihidro-2-((R)-oxiran-2-il)-2H-cromeno*

(R)-1-((S)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)etan-1,2-diol (0,27 g, 1,27 mmol) se disolvió en diclorometano  
30 (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió piridina (510  $\mu$ l) bajo agitación. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 1°C y se añadió cloruro de tosilo (0,24 g, 1,27 mmol) en diclorometano (3 ml) durante un periodo de 2,5 h. La reacción se inactivó con cloruro amónico saturado (1 ml) y se siguió diluyendo con diclorometano (10 ml) y agua desmineralizada (10 ml). Se separó la capa acuosa y se siguió extrayendo con diclorometano (15 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron al vacío para rendir un aceite  
35 incoloro.

Dicho aceite se disolvió en metanol (3 ml) y diclorometano (6 ml) bajo agitación en atmósfera de nitrógeno y se añadió carbonato potásico (0,32 g, 2,35 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 15 h a 25°C. Después,  
40 la reacción se diluyó con agua (10 ml) y diclorometano (10 ml). La capa acuosa separada se siguió extrayendo con diclorometano (20 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío para rendir (S)-6-fluoro-3,4-dihidro-2-((R)-oxiran-2-il)-2H-cromeno crudo como un aceite amarillo. La separación vía cromatografía en sílice, usando heptano : acetato de etilo 9 : 1 como eluyente, rindió 30 mg de (S)-6-fluoro-3,4-dihidro-2-((R)-oxiran-2-il)-2H-cromeno como un aceite incoloro (rendimiento del 12%).

45 RMN:  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 6,84-6,73 (3H, m), 3,87-3,81 (1H, m), 3,15-3,10 (1H, m), 2,91-2,78 (4H, m), 2,18-2,10 (1H, m), 1,96-1,84 (1H, m).

### Ejemplo 8

#### *Síntesis de (R)-2-(bencilamino)-1-((S)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il) etanol*

(S)-6-fluoro-3,4-dihidro-2-((R)-oxiran-2-il)-2H-cromeno (30 mg, 0,154 mmol) se disolvió en metanol (2 ml) y se mantuvo bajo agitación. Se añadió bencilamina (40 mg, 0,374 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitando. Tras  
55 comprobar el final de la reacción, la solución se concentró a presión reducida y el residuo crudo se siguió secando a 30°C al vacío para rendir 30 mg de (R)-2-(fenilmetilimino)-1-((S)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)etanol como un sólido blanco (rendimiento del 64%).

60 LC-MS:  $m/z$  (ESI) 302 ( $\text{MH}^+$ , 100%);

RMN:  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 7,37-7,27 (5H, m, Ar), 6,82-6,67 (3H, m, Ar), 3,9-3,7 (4H, m), 3,0-2,95 (1H, dd), 2,88-2,71 (3H, m), 2,18-2,09 (1H, m), 1,9-1,75 (1H, m).

65

## ES 2 346 371 T3

### Ejemplo 9

*Síntesis de [2S,αR,2'R,α'R]-α-α'-[[fenilmetil]imino]bismetilen]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-metanol]*

5 (R)-2-(bencilamino)-1-((S)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)etanol (30 mg, 0,099 mmol) se disolvió en etanol absoluto (3 ml). A continuación se añadió (R)-6-fluoro-3,4-dihidro-2-((R)-oxiran-2-il)-2H-cromeno (40 mg, 0,206 mmol) a la mezcla de reacción bajo agitación. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h y después se redujo la temperatura hasta 20°C. Después, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó para rendir 10 46 mg de [2S,αR,2'R,α'R]-α-α'-[[fenilmetil]imino]bismetilen]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-metanol] (rendimiento del 93%).

LC-MS:  $m/z$  (ESI) 496 (MH<sup>+</sup>, 100%).

### 15 Ejemplo 10

*Síntesis de [2S,αR,2'R,α'R]-α-α'-[iminobismetilen]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzo-piran-2-metanol]formiato*

20 [2S,αR,2'R,α'R]-α-α'-[[fenilmetil]imino]bismetilen]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-metanol] (46 mg, 0,093 mmol) se disolvió en metanol (4 ml). Después se añadió formiato amónico (44 mg, 0,698 mmol) a la mezcla de reacción seguido de paladio catalítico sobre carbono (10%). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 11 h, se enfrió a 25°C, se filtró y se concentró al vacío. Después, el residuo crudo se purificó por 25 cromatografía en fase reversa para obtener 22 mg de [2S,αR,2'R,α'R]-α-α'-[iminobismetilen]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-metanol]formiato (rendimiento de 52%).

LC-MS:  $m/z$  (ESI) 406 (MH<sup>+</sup>, 100%). HPLC quiral: 94% ee.

30 RMN:  $\delta_H$  (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD) 8,52 (1H, s), 6,84-6,74 (6H, m), 4,12-3,89 (4H, m), 3,52-3,18 (4H, m), 2,96-2,77 (4H, m), 2,28-2,20 (1 H, m), 2,05-1,86 (2H, m), 1,83-1,72 (1H, m).

### Ejemplo 11

35 El compuesto [2R,αS,2'S,α'S]-α-α'-[iminobismetilen]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-metanol] (*l*-NBV) se preparó según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 a 10 a partir de (S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbaldehído.

### 40 Ejemplo 12

*Síntesis de 6-fluoro-2-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2H-cromeno*

45 1-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-prop-2-en-1-ol (0,3 g, 1,90 mmol), hidrógeno carbonato sódico (0,22 g, 2,58 mmol), acetato de 2-bromo-4-fluorofenilo (0,3 g, 1,29 mmol), acetato de paladio (14 mg, 0,06 mmol) y CYTOP 216, 2,4,6-trioxi-1,3,5,7-tetrametil-8 fosfoadamantano (19 mg, 0,06 mmol) se suspendieron en DMF (5 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 19 h, se enfrió a 25°C y después se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y agua desmineralizada (20 ml). Las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. Después, la mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía 50 flash en sílice (heptano: acetato de etilo 9:1) y 6-fluoro-2-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2H-cromeno se aisló como un aceite amarillo claro (60 mg, rendimiento del 19%).

55 RMN Diast SR:  $\delta_H$  (600 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 6,76(1H,dt, Ar, J<sub>HF</sub> 8,9, J 8,9, J 3,1), 6,67(1H,dd, Ar, J 8,5, J<sub>HF</sub> 4,5), 6,66 (1H,dd, Ar, J<sub>HF</sub> 9,0, J 3,0), 6,40 (1H,dd, CH=, J 10,1, J 1,9), 5,91 (1H, dd, CH=, J 10,1, J 3,2, J 0,9), 4,72 (1H, m, OCH, J 7,5, J 3,2, J 1,8), 4,27 (1H, m, OCH, J 7,5, J 6,2, J 4,9), 4,12 (1H, dd, CH<sub>2</sub>O, J 8,8, J 6,2), 4,065 (1H, dd, CH<sub>2</sub>O, J 8,8, J 4,9), 1,44 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,36 (3H, s, CH<sub>3</sub>),  $m/z$  (EI) 250,10037 (M<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>FO<sub>3</sub> requiere 250,100525).

60 RMN Diast RR:  $\delta_H$  (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 6,79(1H, dt, Ar, J<sub>HF</sub> 8,9, J 8,9, J 2,8), 6,76(1H, dd, Ar, J 8,8, J<sub>HF</sub> 4,8), 6,67 (1H, dd, Ar, J<sub>HF</sub> 8,8, J 2,8), 6,46 (1H, dd, CH=, J 10,0, J 1,8), 5,72(1H, dd, CH=, J 10,0, J 3,6), 4,94(1H, m, OCH, J 5,4, J 3,6, J 1,8), 4,35(1H, m, OCH, J 6,5, J 5,4), 4,06 (1H, dd, CH<sub>2</sub>O, J 8,8, J 6,4), 3,97(1H, dd, CH<sub>2</sub>O, J 8,8, J 6,4), 1,40 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,36 (3H, s, CH<sub>3</sub>),  $m/z$  (EI) 250,10076 (M<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>FO<sub>3</sub> requiere 250,100525).

65

## ES 2 346 371 T3

### Ejemplo 13

#### Síntesis de 6-fluoro-2-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2H-cromeno

5 Parte A: 1-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-prop-2-en-1-ol (5,0 g, 0,0316 mol), 2-bromo-4-fluorofenol (5,0 g, 0,0262 mol), carbonato potásico (9,0 g, 0,0652 mol), acetato de paladio (290 mg, 0,0013 mol) y CYTOP 216, 2,4,6 trioxi-1,3,5,7-tetrametil-8-fosfoadamantano (380 mg, 0,0013 mol) se añadieron a una mezcla de solventes constituida por THF (10 ml) y agua desmineralizada (10 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 78°C durante 14 h, se enfrió a 25°C y después se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua desmineralizada (40 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para rendir 9,18 g de crudo de mezcla de reacción. La purificación cromatográfica en sílice (heptano: acetato de etilo 4:1) dio una mezcla de diol no ciclado XIIa 4-fluoro-2-((E/Z)-3-hidroxi-3-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-prop-1-enil)-fenol (4,52 g, rendimiento del 64%, E/Z = 86/14, Diast A/Diast B = 60/40) y hemiacetal XIIIa 6-fluoro-3,4-dihidro-2-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2H-cromen-2-ol (1,60 g, 23%, Diast A/Diast B = 57/43).

15 RMN Trans Diol XIIa (E):  $\delta_H$  (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 7,04-6,98 (2H, m), 6,93-6,76 (4H, m, Ar), 6,73-6,68 (2H, m, Ar), 6,21-6,09 (2H, m), 6,00-5,90 (2H, b), 4,48-4,42 (1H, b), 4,28-4,22 (1H, b), 4,25-4,18 (2H, m), 4,05-3,94 (3H, m), 3,88-3,83 (1H, m), 2,63 (1H, s), 2,05 (1H, s), 1,48 (3H, s), 1,47 (3H, s), 1,38 (6H, s); LC-MS:  $m/z$  (ESI) 291,1 (MNa<sup>+</sup>).

20 RMN Hemiacetal XIIIa:  $\delta_H$  (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 6,84-6,74 (6H, m, Ar), 4,29-4,25 (1H, m), 4,21-4,10 (4H, m), 3,9-3,85 (1H, m), 3,40 (1H, d, J 2), 3,16 (1H, d, J 2), 3,13-3,00 (2H, m), 2,73-2,65 (2H, m), 2,11-2,03 (1H, m), 1,89-1,83 (1H, m), 1,78-1,69 (2H, m), 1,55 (3H, s), 1,51 (3H, s), 1,47 (3H, s), 1,42 (3H, s);  $m/z$  (EI) 268,11135 (M<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>FO<sub>4</sub> requiere 268,11109),

25 Parte B: 4-Fluoro-2-((E/Z)-3-hidroxi-3-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-prop-1-enil)-fenol se sometió a la etapa de ciclación de cloruro de cinc.

30 Cloruro de cinc (0,85 g, 6,21 mmol) y cloruro de litio (0,37 g, 8,73 mmol) se suspendieron en tolueno bajo atmósfera de nitrógeno. La suspensión acuosa agitada vigorosamente se calentó a reflujo y el agua se separó por destilación azeotrópica. A la mezcla de tolueno seco se añadió cloruro de tetrabutil amonio catalítico, seguido por una solución de 4-fluoro-2-((E/Z)-3-hidroxi-3-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-prop-1-enil)-fenol (1,0 g, 3,73 mmol) en tolueno (4,8 g). Después de calentar 3 h, la mezcla de reacción heterogénea se enfrió a 25°C y el residuo sólido se filtró y se lavó con tolueno (5 ml). La fase orgánica se concentró a sequedad bajo presión reducida a 45°C para rendir 6-fluoro-2-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2H-cromeno (0,16 g, 17%) como mezcla 64:36 de diastereoisómeros.

40 RMN Diast SR:  $\delta_H$  (600 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 6,76(1H,dt, Ar, J<sub>HF</sub> 8,9, J 8,9, J 3,1), 6,67(1H,dd, Ar, J 8,5, J<sub>HF</sub> 4,5), 6,66 (1H,dd, Ar, J<sub>HF</sub> 9,0, J 3,0), 6,40 (1H,dd, CH=, J 10,1, J 1,9), 5,91 (1H, dd, CH=, J 10,1, J 3,2, J 0,9), 4,72 (1H, m, OCH, J 7,5, J 3,2, J 1,8), 4,27 (1H, m, OCH, J 7,5, J 6,2, J 4,9), 4,12 (1H, dd, CH<sub>2</sub>O, J 8,8, J 6,2), 4,065 (1H, dd, CH<sub>2</sub>O, J 8,8, J 4,9), 1,44 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,36 (3H, s, CH<sub>3</sub>),  $m/z$  (EI) 250,10037 (M<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>FO<sub>3</sub> requiere 250,100525).

45 RMN Diast RR:  $\delta_H$  (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 6,79(1H, dt, Ar, J<sub>HF</sub> 8,9, J 8,9, J 2,8), 6,76(1H, dd, Ar, J 8,8, J<sub>HF</sub> 4,8), 6,67 (1H, dd, Ar, J<sub>HF</sub> 8,8, J 2,8), 6,46 (1H, dd, CH=, J 10,0, J 1,8), 5,72(1H, dd, CH=, J 10,0, J 3,6), 4,94(1H, m, OCH, J 5,4, J 3,6, J 1,8), 4,35(1H, m, OCH, J 6,5, J 5,4), 4,06 (1H, dd, CH<sub>2</sub>O, J 8,8, J 6,4), 3,97(1H, dd, CH<sub>2</sub>O, J 8,8, J 6,4), 1,40 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,36 (3H, s, CH<sub>3</sub>),  $m/z$  (EI) 250,10076 (M<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>FO<sub>3</sub> requiere 250,100525).

### Ejemplo 14

#### Síntesis de 6-fluoro-3,4-dihidro-2-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2H-cromeno

55 Una mezcla diastereoisomérica 75:25 de 6-fluoro-2-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2H-cromeno (50 mg, 0,18 mmol, 90,4%A) se disolvió en etanol y se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 25°C. Se añadió formiato amónico (60,5 mg, 0,96 mmol) y paladio sobre carbono al 10% (50 mg) a la solución agitada y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 h. Se comprobó que la mezcla de reacción mostrara conversión completa del material de partida. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida para rendir 6-fluoro-3,4-dihidro-2-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2H-cromeno (40 mg, 0,115 mmol, 72,6%A, rendimiento del 64%) como una mezcla 75:25 de diastereoisómeros.

60 RMN Diast. RR:  $\delta_H$  (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 6,81-6,72 (3H, m, Ar), 4,32-4,28 (1H, m), 4,10 (1H, dd, J 7, 7), 4,02 (1H, dddd, J 11, 6, 2), 3,91 (1H, dd, J 7, 7), 2,91-2,72 (2H, m), 1,96-1,74 (2H, m), 1,46 (3H, s), 1,41 (3H, s).

65 RMN Diast. SR:  $\delta_H$  (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 6,81-6,70 (3H, m, Ar), 4,19 (1H, dd, J 8, 6), 4,14-4,10 (1H, m), 4,06 (1H, dd, J 8, 5), 3,88 (1H, ddd, J 10, 7, 2,3), 2,88-2,72 (2H, m), 2,26-2,18 (1H, m), 1,83-1,73 (1H, m), 1,45 (3H, s), 1,39 (3H, s);  $m/z$  (EI) 252,1139 (M<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>FO<sub>3</sub> requiere 252,1157).

## ES 2 346 371 T3

### Ejemplo 15

#### *Síntesis de (R)-1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-etan-1,2-diol*

5 6-Fluoro-3,4-dihidro-2-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2H-cromeno (40 mg, 0,16 mmol, relación diastereomérica 75:25) se disolvió en ácido acético (2 ml) y agua desmineralizada (0,7 ml). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se calentó a 65°C. Después de 3 h a 65°C la mezcla de reacción se enfrió a 25°C. Después, la solución se concentró al vacío a 35°C para obtener (R)-1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)-etan-1,2-diol como un aceite vítreo (rendimiento del 89%, relación diastereomérica 73 : 27).

10 RMN Diast RR:  $\delta_H$  (400 MHz;  $CDCl_3$ ) 6,82-6,73 (3H, m), 4,10-4,03 (1H, m), 3,89-3,75 (3H, m), 2,93-2,74 (2H, m), 2,65 (1H, b), 2,10 (1H, b), 2,04-1,90 (2H, m).

15 RMN Diast SR:  $\delta_H$  (400 MHz;  $CDCl_3$ ) 6,83-6,69 (3H, m, Ar), 4,05-3,98 (1H, m), 3,90-3,80 (3H, m), 2,91-2,74 (2H, m), 2,18-2,11 (1H, m), 1,91-1,81 (1H, m), HPLC quiral: ee 78%.

20

25

30

35

40

45

50

55

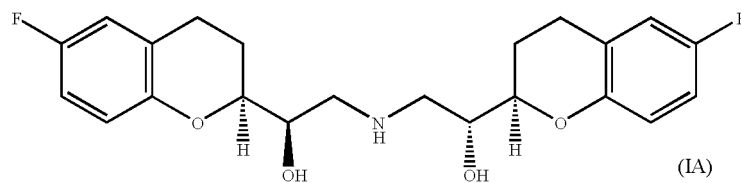
60

65

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de *d*-NBV de fórmula

5

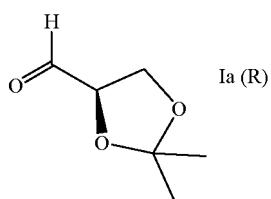


10

15 el cual comprende:

a) la reacción de 2,2-dimetil-1,3 dioxolan-4-carbaldehído de fórmula

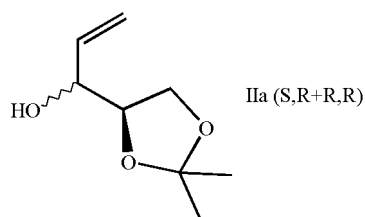
20



25

con un reactivo de Grignard vinílico, para obtener un compuesto de fórmula IIa en forma de mezcla diastereoisomérica (S,R+R,R)

30

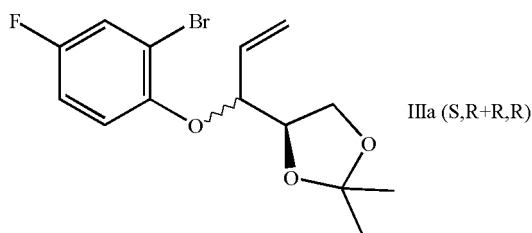


35

40

b) la reacción del compuesto de fórmula IIa anterior con 2-bromo-4-fluorofenol para obtener un compuesto de fórmula IIIa en forma de mezcla diastereoisomérica (S,R+R,R)

45



50

55

c) la reacción del compuesto anterior de fórmula IIIa con un compuesto organoborano de fórmula

60

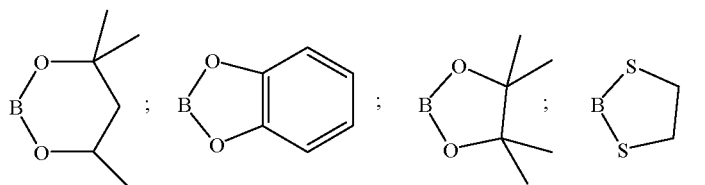


65

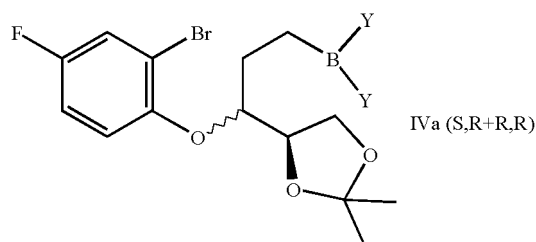
en el que cada Y es un grupo siamilo, un grupo isopropil-prenilo, un grupo ciclohexilo, un grupo isopinocanfeilo y un grupo texilo;

## ES 2 346 371 T3

o los dos Y junto con el átomo de boro al que están unidos forman un grupo borabicyclo[3.3.1]non-9-ilo o un residuo de fórmula:



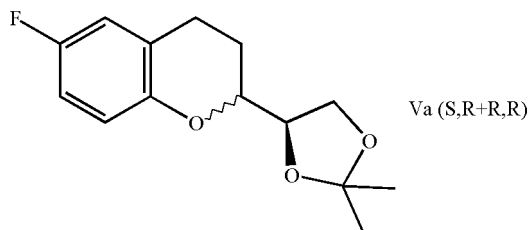
15 para obtener un compuesto de fórmula IVa en forma de mezcla diastereoisomérica (S,R+R,R)



en el que

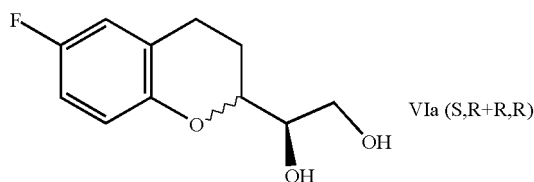
30 Y se define como arriba;

35 d) la ciclación del compuesto de fórmula IVa anterior para obtener un compuesto de fórmula Va en forma de mezcla diastereomérica (S,R+R,R)



50 y, si se desea, la separación del compuesto de fórmula Va (S,R+R,R) en el diastereómero individual Va (S,R) y el diastereómero individual Va (R,R);

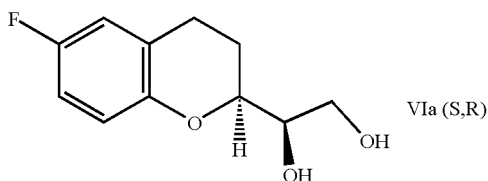
55 e) la hidrolización de la mezcla diastereomérica de fórmula Va (S,R+R,R) o, alternativamente, la hidrolización separada del diastereómero Va (S,R) y el diastereómero Va (R,R), para obtener la correspondiente mezcla diastereomérica de fórmula VIa (S,R+R,R)



# ES 2 346 371 T3

o, independientemente, el diastereómero VIa (S,R)

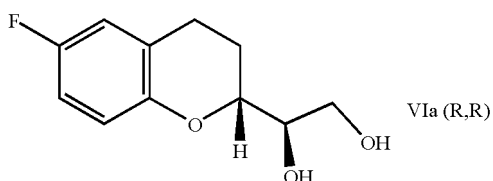
5



10

y el diastereómero VIa (R,R)

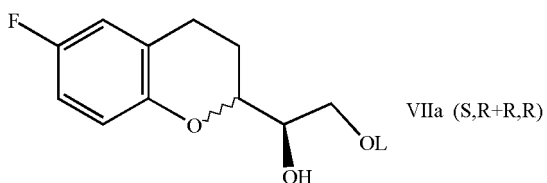
15



20

25 f) la reacción de la mezcla diastereomérica de fórmula VIa (S,R+R,R), o alternativamente la reacción por separado del diastereómero VIa (S,R) y el diastereómero VIa (R,R) con un reactivo capaz de introducir un grupo tosilo o mesilo saliente para obtener la correspondiente mezcla diastereomérica de fórmula VIIa (S,R+R,R)

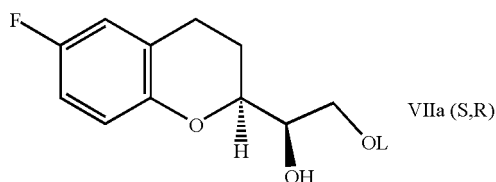
30



35

o, independientemente, el diastereómero VIIa (S,R)

40

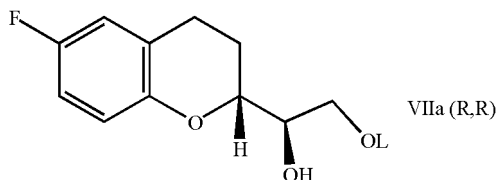


45

50

y el diastereómero VIIa (R,R)

55



60

en el que

65

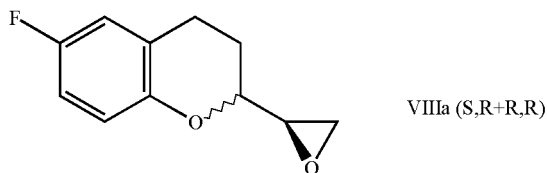
L es tosilo o mesilo;

## ES 2 346 371 T3

g) la reacción de la mezcla diastereomérica de fórmula VIIa (S,R+R,R), o alternativamente la reacción por separado del diastereómero VIIa (S,R) y el diastereómero VIIa (R,R) con una base para obtener la correspondiente mezcla diastereomérica de fórmula VIIIa (S,R+R,R)

5

10

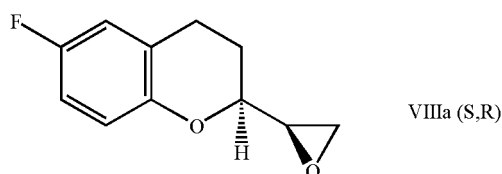


15

o, independientemente, el diastereómero VIIIa (S,R)

20

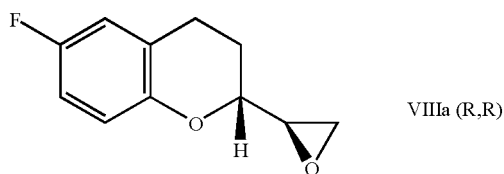
25



y el diastereómero VIIIa (R,R)

30

35



40

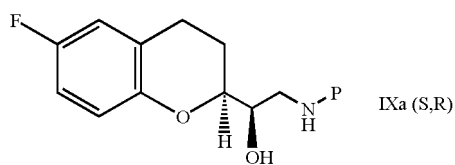
y la separación, dado el caso, de la mezcla diastereomérica de fórmula VIIIa (S,R+R,R) en el diastereómero individual VIIIa (S,R) y el en el diastereómero individual VIIIa (R,R);

45

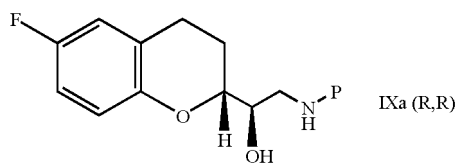
h) la reacción por separado del compuesto de fórmula VIIIa (S,R) o el compuesto de fórmula VIIIa (R,R) con una amina protegida  $H_2N-P$  en la que P es un grupo protector del nitrógeno, para obtener un compuesto de fórmula IXa (S,R) o un compuesto de fórmula IXa (R,R)

50

55



60



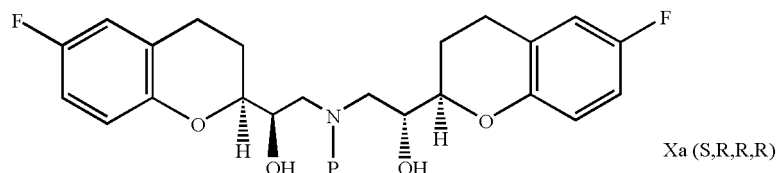
65

## ES 2 346 371 T3

i) la reacción del compuesto de fórmula IXa (S,R) o del compuesto de fórmula IXa (R,R) con un compuesto de fórmula VIIIa (R,R) o un compuesto de fórmula VIIIa (S,R) respectivamente, para obtener un compuesto de fórmula Xa (S,R,R,R) o un compuesto Xa (R,R,R,S), siendo el compuesto de fórmula Xa (S,R,R,R) el mismo estereoisómero que el compuesto Xa (R,R,R,S), debido a la presencia en la estructura del compuesto Xa de un eje de simetría que contiene el átomo de nitrógeno

5

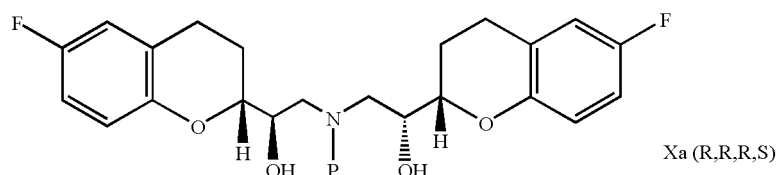
10



15

i.e.

20



25

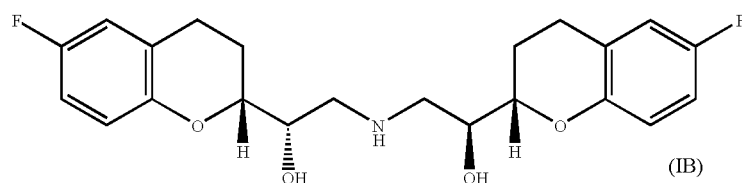
j) la desprotección del compuesto de fórmula Xa para formar *d*-NBV de la fórmula IA anterior;

k) y, si se desea, la salificación del compuesto de fórmula IA.

30

2. Un proceso para la preparación de *l*-NBV de fórmula

35



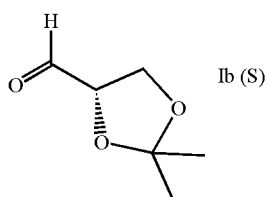
40

el cual comprende:

45

l) la reacción de 2,2-dimetil-1,3 dioxolan-4-carbaldehído de fórmula

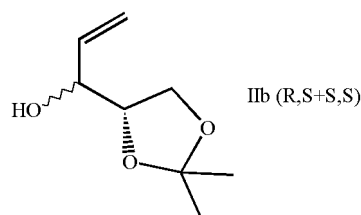
50



55

con un reactivo de Grignard vinílico, para obtener un compuesto de fórmula IIb en forma de mezcla diastereomérica (R,S+S,S)

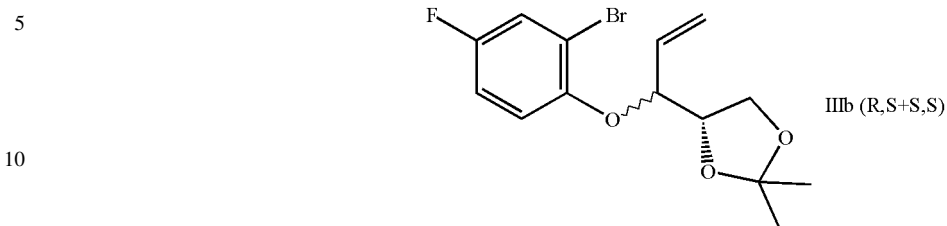
60



65

# ES 2 346 371 T3

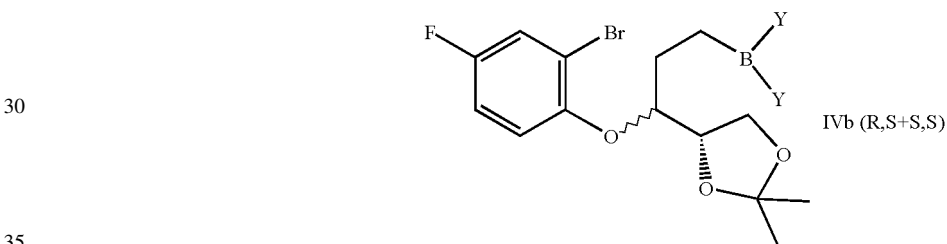
m) la reacción del compuesto de fórmula IIb anterior con 2-bromo-4-fluorofenol para obtener un compuesto de fórmula IIIb en forma de mezcla diastereomérica (R,S+S,S)



n) la reacción del compuesto de fórmula IIIb anterior con un compuesto organoborano de fórmula

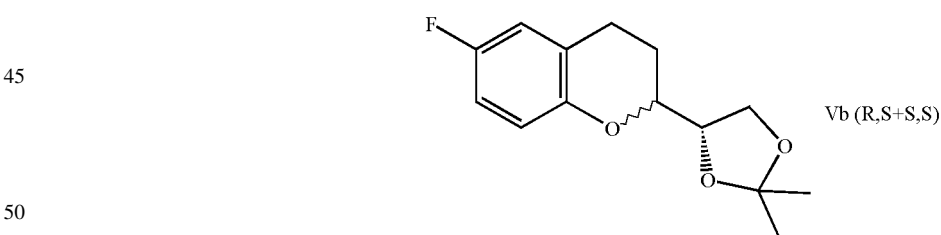


en el que Y se define arriba; para obtener un compuesto de fórmula IVb en forma de mezcla diastereomérica (R,S+S,S)



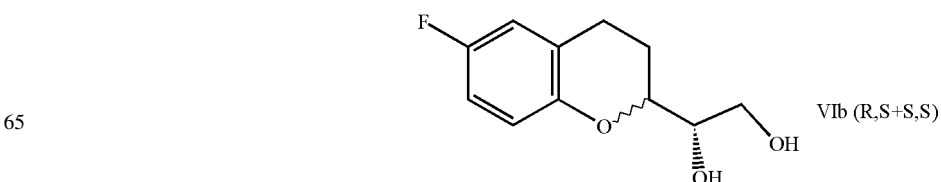
en el que Y se define arriba;

o) la ciclación del compuesto anterior de fórmula IVb para obtener un compuesto de fórmula Vb en forma de mezcla diastereomérica (R,S+S,S)



y, si se desea, la separación del compuesto de fórmula Vb (R,S+S,S) en el diastereómero individual Vb (R,S) y el diastereómero individual Vb (S,S);

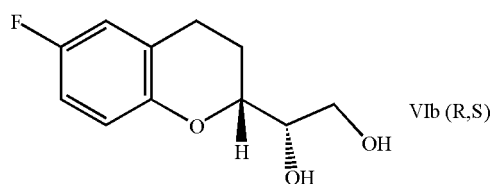
p) la hidrolización de la mezcla diastereomérica de fórmula Vb (R,S+S,S) o alternativamente, la hidrolización por separado del diastereómero Vb (R,S), y el diastereómero Vb (S,S) para obtener la correspondiente mezcla diastereomérica de fórmula VIb (R,S+S,S)



# ES 2 346 371 T3

o, independientemente, el diastereómero VIb (R,S)

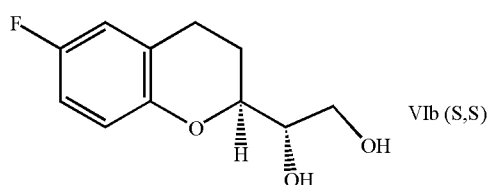
5



10

y el diastereómero VIb (S,S)

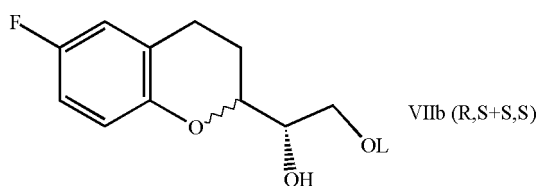
15



20

25 q) la reacción de la mezcla diastereomérica de fórmula VIb (R,S+S,S) o alternatively, la reacción por separado del diastereómero VIb (R,S) y el diastereómero VIb (S,S) con un reactivo capaz de introducir un buen grupo saliente para obtener la correspondiente mezcla diastereomérica de fórmula VIIb (R,S+S,S)

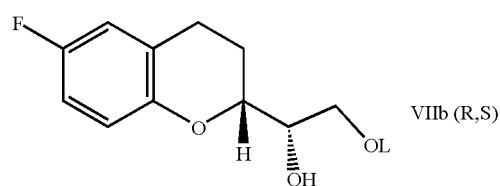
30



35

o, independientemente, el diastereómero VIIb (R,S)

40

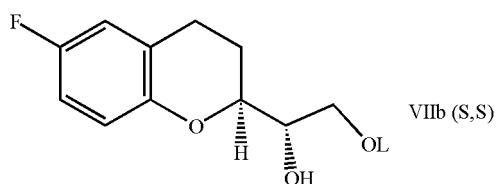


45

50

y el diastereómero VIIb (S,S)

55



60

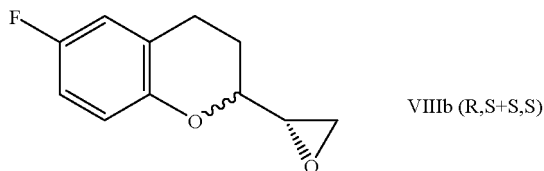
en el que

65 L se define arriba

# ES 2 346 371 T3

r) la reacción de la mezcla diastereomérica de fórmula VIIIb (R,S+S,S) o alternativamente, la reacción por separado del diastereómero VIIIb (R,S) y el diastereómero VIIIb (S,S) con una base para obtener la correspondiente mezcla diastereomérica de fórmula VIIIb (R,S+S,S)

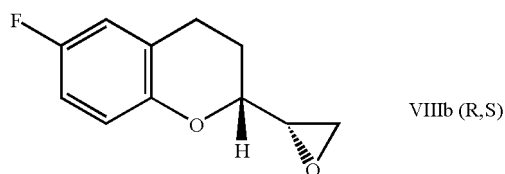
5



10

15

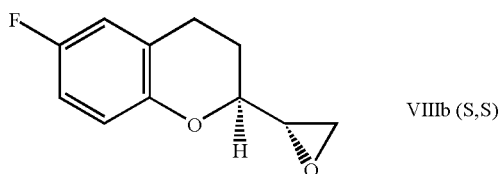
o, independientemente, el diastereómero VIIIb (R,S)



20

25

y el diastereómero VIIIb (S,S)



30

35

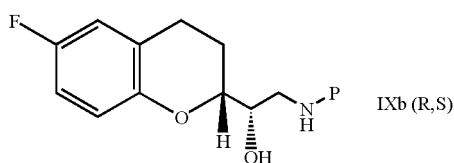
40

y la separación, dado el caso, de la mezcla diastereomérica de fórmula VIIIb (R,S+S,S) en el diastereómero individual VIIIb (R,S) y el diastereómero individual VIIIb (S,S);

45

s) la reacción por separado del compuesto de fórmula VIIIb (R,S) o del compuesto de fórmula VIIIb (S,S) con una amina protegida  $H_2N-P$  en la que P es un grupo protector del nitrógeno para obtener un compuesto de fórmula IXb (R,S) o un compuesto de fórmula IXb (S,S)

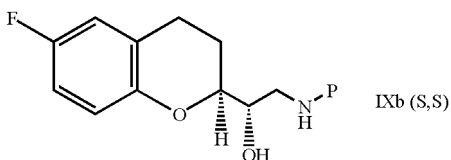
50



55

o un compuesto de fórmula IXb (S,S)

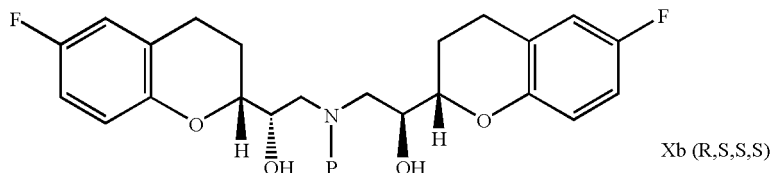
60



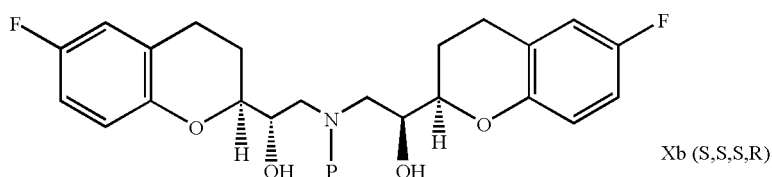
65

## ES 2 346 371 T3

t) la reacción del compuesto de fórmula IXb (R,S) o del compuesto de fórmula IXb (S,S) con un compuesto de fórmula VIIIb (S,S) o un compuesto VIIIb (R,S) respectivamente, para obtener un compuesto de fórmula Xb (R,S,S,S) o un compuesto Xb (S,S,S,R), siendo el compuesto de fórmula Xb (R,S,S,S) el mismo estereoisómero que el compuesto Xb (S,S,S,R), debido a la presencia en la estructura del compuesto Xb de un eje de simetría que contiene el átomo de nitrógeno



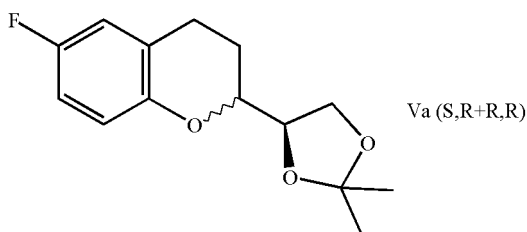
o sea



u) la desprotección del compuesto de fórmula Xb para obtener *l*-NBV de la fórmula IB anterior;

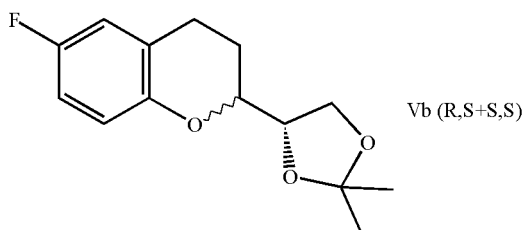
v) y, si se desea, la salificación del compuesto de fórmula IB.

3. Un proceso para la preparación de *d*-NBV de fórmula IA que comprende las etapas de reacción de a) a d) como se define en la reivindicación 1 para dar un compuesto de fórmula



en forma de una mezcla diastereoisomérica (S,R+RR) y opcionalmente separando dicho compuesto de fórmula Va (S,R+R,R) en el diastereómero individual Va (S,R) y el diastereómero individual Va (R,R).

4. Un proceso para la preparación de *l*-NBV de fórmula IB que comprende las etapas de reacción de l) a o) como se define en la reivindicación 2 para dar un compuesto de fórmula



en forma de mezcla diastereoisomérica (R,S+SS) y opcionalmente separando dicho compuesto de fórmula Vb (R,S+S,S) en el diastereómero individual Vb (R,S) y el diastereómero individual Vb (S,S).

## ES 2 346 371 T3

5. Un proceso según las reivindicaciones 1 a 4 en el que la etapa a/l se lleva a cabo por reacción de un compuesto de fórmula Ia o Ib con bromuro de vinil magnesio o cloruro de vinil magnesio para dar un compuesto de fórmula IIa o IIb en forma de mezcla diastereomérica.

5 6. Un proceso según las reivindicaciones 1 a 4 en el que la etapa b/m se lleva a cabo por reacción de un compuesto de fórmula IIa o IIb con 2-bromo-4-fluorofenol en presencia de una fosfina y un compuesto aza bajo condiciones de Mitsunobu para dar un compuesto de fórmula IIIa o IIIb en forma de mezcla diastereomérica.

7. Un proceso según la reivindicación 6 en el que la fosfina es trifenilfosfina o tri-*n*-butilfosfina.

10

8. Un proceso según la reivindicación 6 en el que el compuesto aza se selecciona entre DIAD, DEAD y ADDP.

9. Un proceso según las reivindicaciones 1 a 4 en el que la etapa c/n se lleva a cabo por reacción de un compuesto de fórmula IIIa o IIIb con 9-borabicyclo[3.3.1]nonano para dar un compuesto de fórmula IVa o IVb en forma de mezcla diastereomérica.

15

10. Un proceso según las reivindicaciones 1 a 4 en el que la etapa d/o se lleva a cabo por reacción de un compuesto de fórmula IVa o IVb con una base en presencia de un catalizador de paladio bajo condiciones Suzuki B-*alquilo* para dar un compuesto de fórmula Va o Vb en forma de mezcla diastereomérica.

20

11. Un proceso según la reivindicación 10 que comprende además la separación de un compuesto de fórmula Va o Vb en forma de mezcla diastereomérica en el diastereómero individual Va (S,R) o Vb (R,S) y el diastereómero individual Va (R,R) o Vb (S,S).

25

12. Un proceso según la reivindicación 10 en el que la base es una base mineral o una amina.

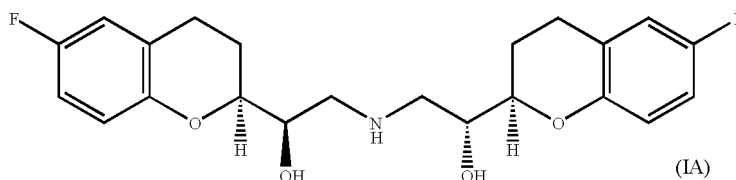
13. Un proceso según la reivindicación 10 en el que el catalizador de paladio es un catalizador de paladio sin ligandos o un catalizador de complejo de paladio.

30

14. Un proceso según la reivindicación 10 en el que la cantidad de catalizador está comprendida entre aproximadamente 0,01 y 10 mol%.

15. Un proceso para la preparación de *d*-NBV de fórmula

35



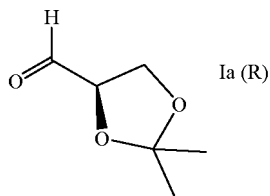
40

el cual comprende:

45

a) la reacción de 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbaldehído de fórmula

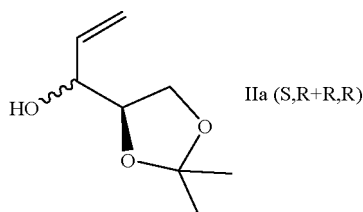
50



55

con un reactivo de Grignard vinílico, para obtener un compuesto de fórmula IIa en forma de mezcla diastereoisomérica (S,R+R,R)

60



65

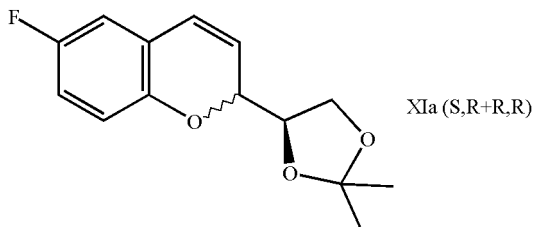
## ES 2 346 371 T3

w) la reacción del compuesto de fórmula IIa anterior con 2-bromo-4-fluorofenol o acetato de 2-bromo-4-fluorofenilo mediante una reacción de acoplamiento C-C catalizada por paladio, para obtener un compuesto de fórmula XIa en forma de mezcla diastereoisomérica (S,R+R,R)

5

10

15



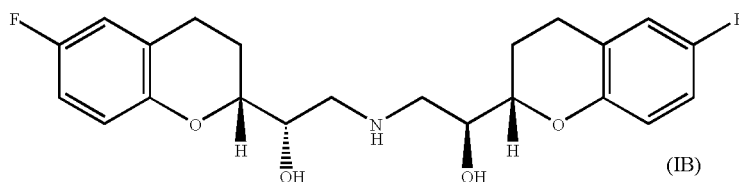
x) la reducción del anterior compuesto de fórmula XIa para obtener un compuesto de fórmula Va según la reivindicación 1 en forma de mezcla diastereoisomérica (S,R+R,R) y, si se desea, la separación del compuesto de fórmula Va (S,R+R,R) en el diastereómero individual Va (S,R) y el diastereómero individual Va (R,R).

20

16. Un proceso para la preparación de *l*-NBV de fórmula

25

30



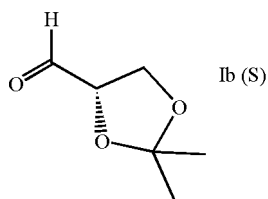
35

el cual comprende:

1) la reacción de 2,2-dimetil-1,3 dioxolan-4-carbaldehído de fórmula

40

45

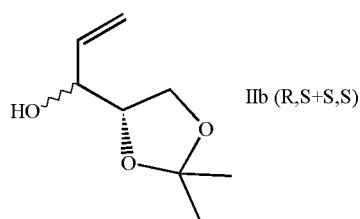


50

con un reactivo de Grignard vinílico, para obtener un compuesto de fórmula IIb en forma de mezcla diastereoisomérica (R,S+S,S)

55

60

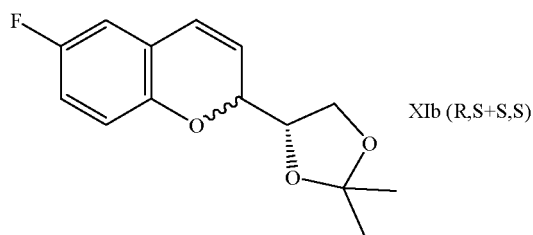


65

## ES 2 346 371 T3

y) la reacción del compuesto de fórmula IIb anterior con 2-bromo-4-fluorofenol o acetato de 2-bromo-4-fluorofenilo mediante una reacción de acoplamiento C-C catalizada por paladio, para obtener un compuesto de fórmula XIb en forma de mezcla diastereoisomérica (R,S+S,S)

5



15

z) la reducción del anterior compuesto de fórmula XIb para obtener un compuesto de fórmula Vb según la reivindicación 2 en forma de mezcla diastereoisomérica (R,S+S,S) y, si se desea, la separación del compuesto de fórmula Vb (R,S+S,S) en el diastereómero individual Vb (R,S) y el diastereómero individual Vb (S,S).

20

17. Un proceso según las reivindicaciones 15 o 16 en el que la etapa w/y se lleva a cabo por reacción de un compuesto de fórmula IIa o IIb con 2-bromo-4-fluorofenol o acetato de 2-bromo-4-fluorofenilo en condiciones básicas en presencia de un catalizador de paladio bajo acoplamientos C-C de Heck.

25

18. Un proceso según las reivindicaciones 15 o 16 en el que la etapa x/z se lleva a cabo bajo condiciones catalíticas de reducción por transferencia de hidrógeno.

19. Un compuesto de fórmula:

30

(S)-4-(1-((R,S)-2-bromo-4-fluorofenoxi)-alil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano;

(R)-4-(1-((R,S)-2-bromo-4-fluorofenoxi)-alil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano;

35

(S)-4-(1-((R,S)-2-bromo-4-fluorofenoxi)-3-(9-borabicyclo[3.3.1]non-9-il)-propil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano;

(R)-4-(1-((R,S)-2-bromo-4-fluorofenoxi)-3-(9-borabicyclo[3.3.1]non-9-il)-propil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano;

(S,R)-4-fluoro-2-((E/Z)-3-hidroxi-3-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)prop-1-enil)fenol;

40

(S,R)-4-fluoro-2-((E/Z)-3- hidroxi-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)prop-1-enil)fenol.

45

50

55

60

65