

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2007.10.02	(73) Titular(es): ZACH SYSTEM S.P.A.	
(30) Prioridade(s): 2006.10.03 IT MI20061889	VIA LILLO DEL DUCA, 10 20091 BRESSO	IT
(43) Data de publicação do pedido: 2009.07.15	(MILANO)	
(45) Data e BPI da concessão: 2013.05.08 160/2013	(72) Inventor(es): LIVIUS COTARCA PAOLO MARAGNI JOHNNY FOLETTO RAFFAELLA VOLPICELLI	IT IT IT IT
	(74) Mandatário: MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA AV LIBERDADE, Nº. 69 - 3º D 1250-148 LISBOA	PT

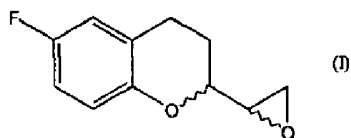
(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NEBIVOLOL**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A UM PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE NEBIVOLOL E, MAIS PARTICULARMENTE, A UM MÉTODO MELHORADO PARA A SÍNTESE DE EPÓXIDOS DE 6-FLUOROCROMANO DE FÓRMULA (I), INTERMEDIÁRIOS CHAVE NA PREPARAÇÃO DE NEBIVOLOL.

RESUMO**"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NEBIVOLOL"**

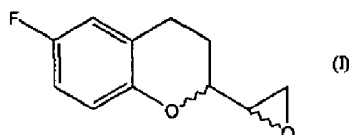
A presente invenção refere-se a um processo de preparação de Nebivolol e, mais particularmente, a um método melhorado para a síntese de epóxidos de 6-fluorocromano de fórmula (I), intermediários chave na preparação de nebivolol.



DESCRIÇÃO

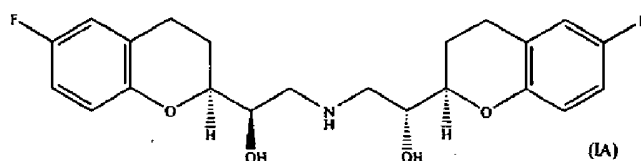
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NEBIVOLOL"

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de Nebivolol e, mais particularmente, a um método melhorado para a síntese de epóxidos de 6-fluoro-cromano de fórmula

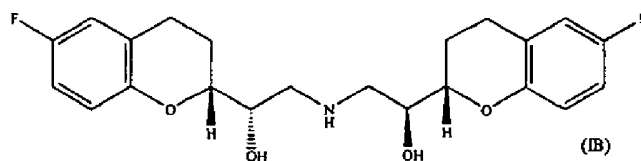


intermediários chave na preparação de nebivolol.

O nebivolol (doravante NBV), é uma mistura de quantidades iguais de $[2S(2R^*[R[R^*]])]\alpha,\alpha'$ -[imino-bis(metileno)]bis[6-fluoro-croman-2-metanol] (doravante d-NBV) de fórmula (IA)



e o seu enantiómero $[2R[2S^*[S[S^*]]]]$ (doravante l-NBV) de fórmula (IB)



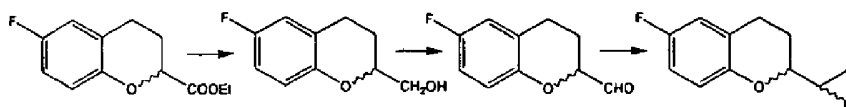
O nebivolol é caracterizado pelas suas propriedades de bloqueio β -adrenérgicos e é útil no tratamento da

hipertensão essencial. Tem propriedades básicas e pode ser convertido nos seus sais de adição por tratamento com ácidos adequados. O sal de adição de ácido clorídrico é o produto comercializado.

É conhecido na técnica que a síntese de estruturas moleculares de α - α' -[imino-bis(metileno)]bis[croman-2-metanol] é um desafio para um perito por causa dos 4 átomos de carbono assimétricos que produzem uma mistura de 16 estereoisómeros (no caso de substituições assimétricas) ou uma mistura de 10 estereoisómeros (no caso de substituições simétricas). Como é evidente a partir da presença de simetria na estrutura de nebivolol, podem ser gerados um total de 10 estereoisómeros.

A literatura relata vários processos para a preparação de nebivolol.

A patente EP 145067 descreve um método de preparação de NBV que compreende a síntese de misturas diastereoisoméricas de derivados de epóxido de cromano em conformidade com o esquema de síntese seguinte

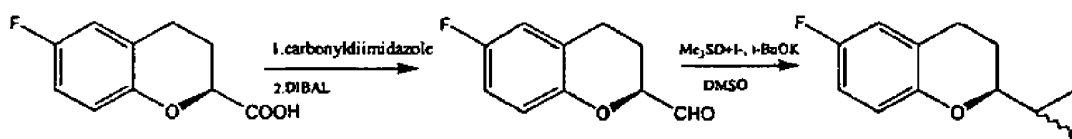


O etilo éster 6-fluoro-cromano-carboxílico, derivado da esterificação do ácido correspondente, é reduzido com dihidreto-bis-(2-metoxietoxi)aluminato de sódio a álcool primário; o produto é feito reagir com cloreto de oxalilo e em seguida com trietilamina a -60°C para originar o aldeído racémico correspondente, o qual é então convertido em epóxido como uma mistura de estereoisómeros (R,S), (S,R), (R,R) e (S,S).

Os derivados epóxidos referidos representam os intermediários chave do processo.

A patente EP 334429 descreve principalmente o mesmo processo de síntese reportado na patente anterior, sendo particularmente direcionado para a preparação dos isómeros óticos individuais (R,S,S,S) e (S,R,R,R) do NBV.

Neste caso, o ácido 6-fluoro-cromano-carboxílico é resolvido em enantiómeros individuais por tratamento com (+)-deshidroabietilamina. Os enantiómeros individuais referidos são convertidos separadamente nos seus epóxidos correspondentes, resultando numa mistura de dois diastereoisómeros. O esquema de síntese seguinte descreve, por exemplo, a conversão do derivado do S-ácido.



No entanto, ambos os métodos de síntese acima mencionados sofrem de várias desvantagens no que respeita à aplicação industrial do processo.

Em particular, a conversão do ácido cromânico ou o seu derivado de éster com núcleo de epóxido envolve a formação do aldeído 6-fluoro-cromano correspondente. O aldeído é geralmente preparado a temperaturas muito baixas (-60°C), sob condições que requerem equipamentos especiais nas instalações de produção.

É conhecido na técnica que este intermediário tem problemas notáveis em termos de instabilidade química e, além disso, tem sido demonstrado que pode conduzir à degradação de subprodutos, indesejáveis a nível sintético.

De acordo com o pedido de patente internacional WO 2004/041805, o produto de aldeído obtido por meio de destilação não pode ser utilizado no processo de síntese depois de repousar uma noite à temperatura ambiente, devido a problemas de desintegração. Além disso, o aldeído racémico está sob a forma de um óleo de difícil manuseamento e que possui uma tendência elevada para a polimerização.

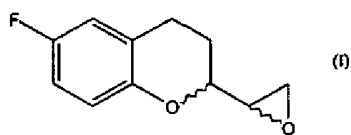
Adicionalmente, os rendimentos obtidos de epóxido de cromano utilizando os processos acima, com base no substrato do ácido 6-fluoro-cromano-carboxílico, são muito baixos.

A literatura descreve métodos estéreoseletivos para a preparação de *l*-NBV e *d*-NBV e algumas sínteses totais alternativas; ver, por exemplo, os pedidos de patente internacional WO 2004/041805, WO 2006/016376 e WO 2006/025070.

Portanto, o papel essencial do composto epóxido de 6-fluoro-cromano na preparação de NBV é conhecido e seria desejável estudar métodos alternativos para a preparação do intermediário da fórmula I na forma racêmica ou nos seus estereoisômeros individuais, que permitem que o referido intermediário seja produzido com bons rendimentos e sob condições mais favoráveis do ponto de vista de aplicação do processo industrial.

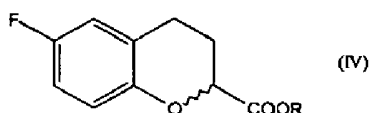
Foi agora, surpreendentemente, encontrado um processo melhorado para sintetizar epóxidos de 6-fluoro-cromano, intermediários chave na preparação de nebivolol, que permite ultrapassar os inconvenientes dos processos descritos na técnica anterior.

Portanto, um primeiro objeto da presente invenção é um processo para a preparação de um composto de fórmula

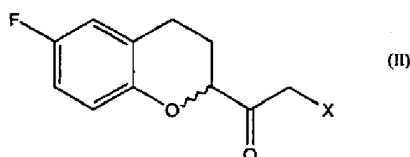


que compreende

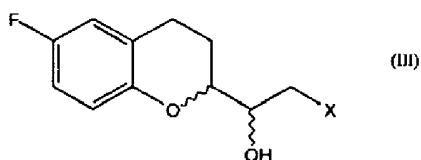
a. a conversão de um composto de fórmula



em que R é um grupo (C₁-C₆)-alquilo, arilo opcionalmente substituído ou um heteroarilo opcionalmente substituído; num composto de fórmula onde X é halogéneo;



b. a redução de um composto de fórmula II para dar um composto de fórmula



c. a reação do referido composto de fórmula III com uma base para dar o composto epóxido de fórmula I.

A redução de um composto de fórmula II para dar um composto de fórmula III (passo b) é realizada de acordo com técnicas conhecidas.

Geralmente, a redução do grupo cetona é executada com agentes redutores tais como, por exemplo, boro-hidreto de sódio ou hidreto de lítio-alumínio e os seus derivados tais como, por exemplo, dimesitil boro-hidreto bis-dimetoximetano de lítio, em solventes alcoólicos e

etéricos. Os agentes redutores, tais como boranos e boratos são úteis na redução de clorocetonas.

A redução do grupo cetona pode também ser realizada por hidrogenação catalítica em solventes tais como álcoois, e as suas misturas aquosas opcionalmente sob condições CTH (hidrogenações catalisadas de transferência) ou seja, gerando hidrogénio in situ a partir de substratos adequados, tais como formiato de amónio, ácido fórmico e ciclohexadieno. Os catalisadores homogéneos preferidos para a transformação são complexos de ródio, ruténio, irídio e paládio.

Preferencialmente, a reação é efetuada por reação de um composto de fórmula II com borohidreto de sódio na presença de um solvente alcoólico, opcionalmente misturado com água. O solvente preferido é etanol.

A reação de um composto de fórmula III para dar um composto de fórmula I (passo c) é realizada na presença de uma base de acordo com técnicas conhecidas. As bases adequadas para a formação do núcleo de epóxido são, por exemplo, hidróxidos ou alcóxidos alcalinos e aminas, preferencialmente, hidróxidos ou alcóxidos alcalinos. Os solventes adequados para a formação do núcleo de epóxido são, por exemplo, álcoois ou éteres ou as suas misturas aquosas.

A epoxidação é de preferência realizada pela reação do composto de fórmula III com alcóxidos ou hidróxidos alcalinos na presença de solventes alcoólicos ou éteres opcionalmente em mistura.

Uma forma de realização preferida da invenção é que a reação seja efetuada com uma base tal como t-butóxido de

potássio na presença de uma mistura de isopropanol/THF. Alternativamente, a reação é efetuada com uma base tal como hidróxido de sódio na presença de isopropanol.

Uma outra forma de realização preferida da invenção prevê a redução de clorocetona a clorohidrina de acordo com um dos métodos acima mencionados e uma epoxidação num recipiente por adição de bases adequadas à mistura de redução.

Na presente invenção o termo halogéneo significa um átomo de fluor, cloro, bromo ou iodo.

X é de preferência um átomo de cloro.

Na presente invenção R é de preferência um grupo (C_1 - C_6)-alquilo ou fenilo opcionalmente substituído.

O composto etanona de 2-halo-cromano de fórmula II é preparado sujeitando o núcleo de cromano a alguns procedimentos conhecidos na técnica para a conversão de ácidos carboxílicos ou seus derivados, particularmente ésteres, nas correspondentes alfa-halocetonas.

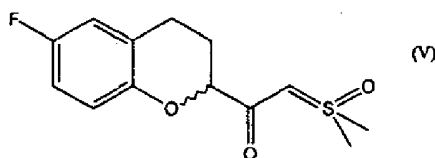
Os compostos de fórmula IV são intermediários conhecidos na preparação de NBV, cuja preparação é descrita extensivamente na técnica, ver, por exemplo, a patente supracitada EP 145067.

A conversão de um composto de fórmula IV num composto de fórmula II (passo a) é possível, por exemplo, por meio de compostos diazo, por meio de intermediários carbenóides, por meio de condensação de Claisen ou por meio de um ileto de sulfoxónio em conformidade com procedimentos conhecidos por um perito.

Geralmente, a referida conversão é realizada por reação de um composto de fórmula IV com um ileto de sulfoxónio, por exemplo, metileto de dimetilsulfoxónio para originar o ileto ceto-sulfoxónio correspondente, que é transformado numa alfa-halocetona de fórmula II por reação com ácidos anidros halogenídricos opcionalmente gerados in situ.

O referido ileto de sulfoxónio é preparado preferencialmente a partir do sal de sulfoxónio correspondente por reação com uma base adequada, tal como, por exemplo, hidreto de sódio, t-butóxido de potássio e t-amilato de potássio, na presença de um solvente orgânico tal como, por exemplo, tetrahidrofurano, tolueno e DMF.

De preferência, um composto de fórmula IV é feito reagir com metileto de dimetilsulfoxónio, preparado in situ a partir de iodeto de trimetilsulfoxónio e t-butóxido de potássio na presença de THF, para originar o ileto ceto-sulfoxónio correspondente de fórmula

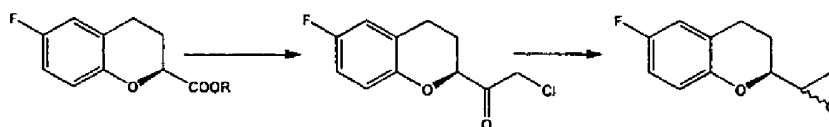


que é transformado num composto de fórmula II, em que X é um átomo de cloro por reação com ácido clorídrico anidro gerado in situ por reação do cloreto de lítio com ácido metanossulfónico na presença de THF.

Em geral, os métodos de conversão de ésteres em alfa-halocetonas devem ser estéreoconservadores para substratos com centros quirais em alfa em relação à função éster.

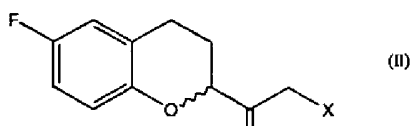
Portanto, parece evidente para um perito como a aplicação do objeto de processo da invenção a substratos

enantiomericamente puros, tal como núcleos de ácido cromano-carboxílico ou ésteres resolvidos, conduz à formação de derivados epóxidos na forma racémica que compreende a mistura de dois diastereoisómeros.



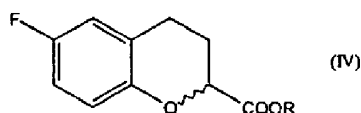
Como é sabido, os referidos derivados de epóxido parcialmente resolvidos representam intermediários chave na preparação de NBV.

Um outro objeto da presente invenção é um processo para a preparação de um composto de fórmula

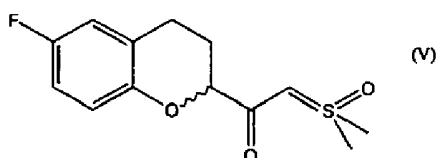


onde X é halogéneo;

que compreende a reação de um composto de fórmula

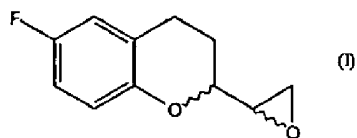


em que R é um grupo (C₁-C₆)-alquilo, arilo opcionalmente substituído ou heteroarilo opcionalmente substituído; com metileto de dimetilsulfoxónio para dar o ileto de ceto-sulfoxónio correspondente de fórmula

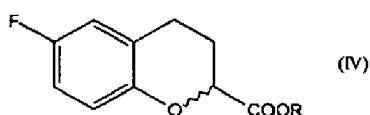


que é convertido num composto de fórmula II por reação com um ácido anidro halogenídrico opcionalmente gerado in situ.

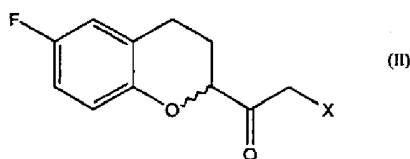
Um outro objeto da presente invenção é um processo para a síntese de nebivolol, caracterizado pela preparação de um composto de fórmula compreender



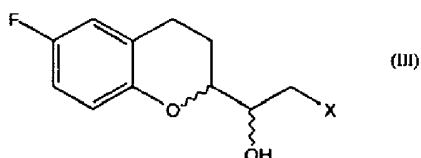
a. a conversão de um composto de fórmula



em que R é um grupo (C₁-C₆)-alquilo, arilo opcionalmente substituído ou um heteroarilo opcionalmente substituído; num composto de fórmula onde X é halogéneo;



b. a redução de um composto de fórmula II para dar um composto de fórmula



c. a reação do referido composto de fórmula III com uma base para dar o composto epóxido de fórmula I.

O objeto do processo da presente invenção utiliza substratos que são facilmente encontrados no mercado, evitando assim o uso de carbonildiimidazol e agentes de redução dispendiosos tais como hidreto de diisobutil de alumínio (DIBAL). No entanto, o aspeto mais relevante da invenção que pode ser relacionado com o processo de

invenção é, sem dúvida, a oportunidade de evitar o percurso que conduz ao aldeído de cromano; é, de facto, conhecido que um dos maiores inconvenientes dos processos descritos na técnica reside na complexa preparação e manuseamento do referido aldeído intermediário.

É assim evidente a forma como o objeto de método da invenção constitui uma alternativa sintética eficiente e económica na preparação de epóxidos de cromano; adicionalmente, a disponibilidade das matérias-primas utilizadas, juntamente com o número reduzido de etapas de síntese e os bons rendimentos obtidos, oferecem benefícios notáveis em termos de custos do processo e eficiência.

Um outro objeto da presente invenção é o composto de fórmula V: dimetilsulfoxónio-2-(6-fluoro-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)-2-oxoetileto; como intermediário útil na preparação de nebivolol.

Uma forma de realização prática do objeto de processo da presente invenção compreende a conversão de um carboxilato 6-fluoro-cromano de fórmula IV numa alfa-halocetona de fórmula II por meio de ileto de sulfoxónio; a referida alfa-halocetona de fórmula II é reduzida a uma halohidrina de fórmula III e ciclizada para um derivado de epóxido de fórmula I na presença de uma base.

Uma forma de realização prática preferida do objeto de processo da presente invenção compreende a conversão de um carboxilato de 6-fluoro-cromano de fórmula IV numa halocetona correspondente de fórmula II por reação do referido carboxilato com metileto de dimetilsulfoxónio, opcionalmente preparado in situ, para originar o ileto de ceto-sulfoxónio correspondente de fórmula V o qual, por sua vez, é feito reagir com ácido clorídrico anidro também

facultativamente gerado in situ; a referida alfa-clorocetona de fórmula II é reduzida a uma clorohidrina de fórmula III por meio de uma reação com borohidreto de sódio na presença de um solvente alcoólico e ciclizada para um derivado epóxido de fórmula I por reação com alcóxidos ou hidróxidos alcalinos na presença de solventes alcoólicos ou éteres opcionalmente em mistura.

Para melhor ilustrar a invenção, são dados os seguintes exemplos.

EXEMPLO 1

Síntese de 6-fluoro-3,4-diidro-2H-cromen-2-carboxilato de metilo.

Ácido 6-fluoro-3,4-diidro-2H-cromen-2-carboxílico (10,0 g, 51,0 mmol, 96,8 A%) foi dissolvido em MeOH (50 mL) sob azoto a 20°C. À solução agitada foi adicionado H₂SO₄ (0,51 g, 5,0 mmol, 96,0%) e a mistura aquecida a 60°C em 15 min. Após 3 horas sob agitação a 60°C, a reação foi arrefecida até 25°C em 15 min. e concentrada sob vácuo até metade do volume (25 mL). Uma solução aquosa a 5% de NaHCO₃ (50 mL) foi adicionada ao resíduo, seguido de acetato de etilo (100 mL). Os estratos foram separados e a fase orgânica seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada a pressão reduzida para originar 6-fluoro-3,4-diidro-2H-cromen-2-carboxilato de metilo como um óleo amarelo pálido (9,41 g, 87,9% de rendimento, 96,8 A%).

δ_H (400 MHz; CDCl₃) 6,89-6,79 (2H, m, Ar), 6,77-6,76-6,72 (1H, m, Ar), 4,73-4,69 (1H, m), 3,79 (3H, s), 2,87-2,69 (2H, m), 2,31-2,12 (2H, m).

EXEMPLO 2

Síntese de dimetilsulfoxónio-2-(6-fluoro-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)-2-oxoetileto.

Uma solução de tert-butóxido de potássio 1,0 M em THF (15 mL, 15,0 mmol) foi adicionada sob azoto a 25°C a uma suspensão de iodeto de trimetilsulfoxónio (3,30 g, 15,0 mmol) e THF (10 mL) num intervalo de 10 min., sem luz visível. A suspensão foi então aquecida a 70°C durante 2 horas e a mistura de reação arrefecida até 20°C. O reator foi carregado com uma solução de 6-fluoro-3,4-diidro-2H-cromen-2-carboxilato de metilo (1,05 g, 4,14 mmol, 82,9 A%) em THF (2 mL) em 30 min. por meio de uma bomba de injeção. Estando completa a adição a seringa foi lavada com THF adicional (1 mL). Após 3 horas sob agitação a 20°C, água desmineralizada (10 mL) foi adicionada à mistura de reação, a qual foi mantida sob agitação por mais 16 horas. A mistura de reação foi então diluída com água desmineralizada (10 mL) e as substâncias voláteis removidas sob pressão reduzida a 25-30°C. Água desmineralizada (10mL) e acetato de etilo (20 mL) foram adicionados ao resíduo e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi então extraída com acetato de etilo (2 x 20 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram então secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob vácuo para dar ileto de enxofre em bruto como um sólido amarelo pálido (1,10 g, 96% de rendimento, 97,9 A%).

δ_H (400 MHz; CDCl₃) 6,83-6,79 (2H, m, Ar), 6,77-6,72 (1H, m, Ar), 4,92 (1H, bs), 4,45-4,39 (1H, m), 3,48 (6H, bs), 2,85-2,68 (2H, m), 2,29-2,21 (1H, m), 2,10-1,99 (1H, m); m/z (EI) 270,072598 (M+. C₁₃H₁₅FO₃S requer 270,07252). bs = broad singlet.

EXEMPLO 3

Síntese de 6-fluoro-3,4-diidro-2H-cromen-2-carboxilato de 4-nitrofenil.

Um balão de fundo redondo de 50 mL foi carregado com ácido 6-fluoro-3,4-diidro-2H-cromen-2-carboxílico (10,0 g, 51,0 mmol), cloreto de ácido oxálico (9,71 g, 76,5 mmol) e diclorometano (24,9 g) sob atmosfera de azoto à temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 17 h à temperatura ambiente e depois concentrada em vácuo a 30°C. O resíduo foi dissolvido em tolueno (75 mL) e agitado à temperatura ambiente. 4-nitrofenol (7,05 g, 51,02 mmol) foi adicionado à mistura de reação, seguido de piridina (5 mL) durante um período de 5 min. A lama foi aquecida a 80°C, agitada durante 3 h a esta temperatura e em seguida arrefecida até 25°C. O sólido foi separado por filtração e a solução filtrada foi lavada com hidróxido de sódio aquoso 2M (65 g), com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 51 g), e com água desmineralizada (53 g). A fase orgânica separada foi concentrada em vácuo e seca por meio de destilação azeotrópica para fornecer 6-fluoro-3,4-diidro-2H-cromen-2-carboxilato de 4-nitrofenil como um óleo vítreo (7,71 g, 40,5% de rendimento, 85,0 A%).

δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 8,31-8,26 (2H, m, Ar), 7,33-7,28 (2H, m, Ar), 6,94-6,76 (3H, m, Ar), 5,02-4,98 (1H, m), 2,98-2,81 (2H, m), 2,49-2,31 (2H, m); m/z (EI) 317,0698 (M^+ . $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NO}_5\text{F}$ requer 317,069954).

EXEMPLO 4

Síntese de dimetilsulfoxónio-2-(6-fluoro-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)-2-oxoetileto.

Um vaso de reação de 100 mL foi carregado com t-butoxido de potássio (2,12 g, 18,91 mmol), iodeto de trimetilsulfoxônio (4,16 g, 18,91 mmol) e THF (30 mL) a 25°C sob atmosfera de azoto. A lama foi protegida da luz com folha de alumínio, aquecida até 70°C e agitada a esta temperatura durante 2 h. A mistura foi arrefecida até 20°C. Separadamente foi preparada uma solução de 6-fluoro-3,4-diidro-2H-cromen-2-carboxilato de 4-nitrofenil (2,0 g, 6,03 mmol) em THF (3 mL) e em seguida adicionada à mistura de reação durante o período de uma hora por meio de uma bomba de seringa. A lama foi agitada durante mais 18 h e depois encharcada com água desmineralizada (14 mL). Acetato de etilo (40 mL) foi adicionado e a mistura foi diluída com água desmineralizada adicional (15 mL). A lama foi filtrada para separar o sólido em suspensão e separadas as camadas líquidas filtradas. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio (51 g), seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada em vácuo para fornecer dimetilsulfoxônio-2-(6-fluoro-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)-2-oxoetileto em bruto, como um óleo vítreo (0,81 g, 48% de rendimento).

δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 6,83-6,79 (2H, m, Ar), 6,77-6,72 (1H, m, Ar), 4,92 (1H, bs), 4,45-4,39 (1H, m), 3,48 (6H, bs), 2,85-2,68 (2H, m), 2,29-2,21 (1H, m), 2,10-1,99 (1H, m); m/z (EI) 270,072598 (M^+ . $C_{13}H_{15}FO_3S$ requer 270,07252).

EXEMPLO 5

Síntese de dimetilsulfoxônio-2-(6-fluoro-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)-2-oxoetileto

Um vaso de reação de 100 mL foi carregado com t-butoxido de potássio (2,12 g, 18,91 mmol), cloreto de trimetilsulfoxônio (2,43 g, 18,91 mmol) e THF (30 mL) a 25°C sob atmosfera de azoto. A lama foi protegida da luz

com folha de alumínio, aquecida até 70°C e agitada a esta temperatura durante 2 h. A mistura foi arrefecida até 20°C. Separadamente foi preparada uma solução de 6-fluoro-3,4-diidro-2H-cromen-2-carboxilato de 4-nitrofenil (2,0 g, 6,03 mmol) em THF (3 mL) e em seguida adicionada à mistura de reação durante o período de uma hora. A lama foi agitada durante mais 18 h e depois encharcada com água desmineralizada (14 mL). Foi adicionado acetato de etilo (25 mL) e as camadas foram separadas. A fase orgânica foi lavada três vezes com uma solução saturada de cloreto de sódio (29 g, 30 g, 7 g respetivamente), seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada em vácuo para fornecer dimetilsulfoxónio-2-(6-fluoro-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)-2-oxoetileto em bruto, como um óleo vítreo (0,89 g, 52% de rendimento).

δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 6,83-6,79 (2H, m, Ar), 6,77-6,72 (1H, m, Ar), 4,92 (1H, bs), 4,45-4,39 (1H, m), 3,48 (6H, bs), 2,85-2,68 (2H, m), 2,29-2,21 (1H, m), 2,10-1,99 (1H, m); m/z (EI) 270,072598 (M^+ . $C_{13}H_{15}FO_3S$ requer 270,07252).

EXEMPLO 6

Síntese de 2-cloro-1-(6-fluoro-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)-etanona

Uma solução de dimetilsulfoxónio-2-(6-fluoro-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)-2-oxoetileto (0,90 g, 3,26 mmol, 97,9 A%) em THF (12 mL), sob agitação mecânica e sob atmosfera de azoto foi arrefecida a 0°C e a esta foi adicionado cloreto de lítio (0,179 g, 4,22 mmol). O ácido metanossulfónico (0,267 mL, 4,03 mmol) foi carregado gota a gota a 0°C num intervalo de 10 min. A mistura de reação foi aquecida até 20°C em 10 min e em seguida até 70°C num intervalo de 30 min. A reação foi mantida sob agitação durante 2 horas a 70°C e, em seguida, arrefecida até 20°C.

Após 16 horas, foi adicionada uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (10 mL) e as camadas foram então separadas. A fase orgânica foi diluída com tolueno (20 mL) e concentrada por pressão reduzida para se obter um resíduo seco (0,78 g). Este resíduo foi novamente dissolvido em tolueno e lavado com uma solução saturada de NaHCO_3 (20 mL). A fase orgânica foi ainda lavada com água desmineralizada (20 mL) e salmoura (20 mL) e em seguida seca sob vácuo para dar 2-cloro-1-(6-fluoro-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)-etanona em bruto, sob a forma de um óleo castanho (0,66 g, 78% de rendimento, 88,4 A%).

δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 6,86-6,83 (2H, m, Ar), 6,80-6,75 (1H, m, Ar), 4,69-4,65 (1H, m), 4,63 (1H, d, J 16,8), 4,47 (1H, d, J 16,8), 2,91-2,72 (2H, m), 2,34-2,26 (1H, m), 2,13-2,03 (1H, m); m/z (EI) 228,035339 (M^+ . $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClFO}_2$ requer 228,03551).

EXEMPLO 7

Síntese de 2-cloro-1-(6-fluoro-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)-etanol

Uma solução sob agitação de 2-cloro-1-(6-fluoro-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)-etanona (0,33g, 1,28 mmol, 88,4 A%) em etanol (2,5 mL) foi arrefecida até 0°C sob azoto. NaBH_4 (60,1 mg, 1,59 mmol) foi adicionado à solução e a mistura de reação foi agitada durante 2 horas. Após verificar por CG que o produto de partida tinha desaparecido, a mistura foi diluída com água desmineralizada (7 mL) e diclorometano (7 mL) e as fases foram separadas. A camada orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob vácuo para originar 2-cloro-1-(6-fluoro-3,4-diidro-cromen-2-il)-etanol em bruto, como uma mistura de diastereoisómeros 54:46 (0,30 g, 70% de rendimento, 67,9 A%).

δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 6,83-6,70 (6H, m, Ar), 4,21-4,16 (1H, m), 4,02-3,96 (1H, m), 3,94-3,88 (3H, m), 3,86-3,77 (2H, m), 3,74-3,68 (1H, m), 2,97-2,74 (4H, m), 2,30-2,21 (2H, b, -OH), 2,29-2,22 (1H, m), 2,02-1,96 (2H, m), 1,89-1,78 (1H, m); m/z (EI) 230,050989 (M^+ . $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClFO}_2$ requer 230,05067).

EXEMPLO 8

Síntese de 6-fluoro-3,4-diidro-2-(oxiran-2-il)-2H-cromeno

2-cloro-1-(6-fluoro-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)-etanol (200 mg, 0,59 mmol, 67,9 A%) foi dissolvido em i-PrOH (5 mL) e THF (1 mL) sob azoto e a mistura de reação foi arrefecida até 16°C. Foi adicionado t-BuOK (102 mg, 0,87 mmol) e a reação foi agitada durante 3 horas. O valor de pH foi de seguida corrigido para 7 com ácido acético e a mistura foi seca sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com MTBE (12 mL) e lavado com uma solução saturada de NaHCO_3 (3 x 1,5 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob vácuo para originar 6-fluoro-3,4-diidro-2-(oxiran-2-il)-2H-cromeno como uma mistura de diastereoisómeros 54:46 (148 mg, 100% de rendimento, 77,3 A%).

Diast. RR,SS: δ_{H} (400 MHz; 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); Diast. SR,SR: δ_{H} (400 MHz; 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).

EXEMPLO 9

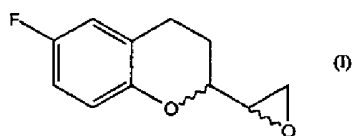
Síntese de 6-fluoro-3,4-diidro-2-(oxiran-2-il)-2H-cromeno

2-cloro-1-(6-fluoro-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)-etanol (2,5 g, 9,20 mmol, 84,9 A%) foi dissolvido em i-PrOH (25 mL) sob azoto e a mistura de reação foi arrefecida até 0°C. Foi adicionado à solução uma solução aquosa 2M de NaOH (12,5 mL) em 5 minutos e a reação foi agitada durante 1 hora e 30 minutos. A mistura reativa foi então diluída com tolueno (50 mL) e o valor de pH foi corrigido com ácido acético (0,92 g). Mais tolueno (50 mL) e água desmineralizada (10 mL) foram então adicionados à mistura e as fases foram separadas após extração. As fases orgânicas recolhidas foram então lavadas com água desmineralizada (50 mL). A fase de tolueno foi de seguida tornada anidra por destilação azeotrópica e concentrada até à secura num evaporador rotativo para originar 6-fluoro-3,4-diidro-2-(oxiran-2-il)-2H-cromeno como uma mistura de diastereoisómeros 52:48 (2,0 g, 96% de rendimento, 86,1 A%).

Diast. RR,SS: δ_{H} (400 MHz; 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); Diast. SR,SR: δ_{H} (400 MHz; 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).

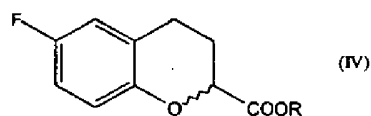
REIVINDICAÇÕES

1. Um processo para a preparação de um composto de fórmula

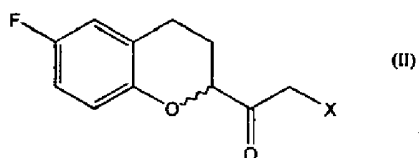


que compreende

a. a conversão de um composto de fórmula

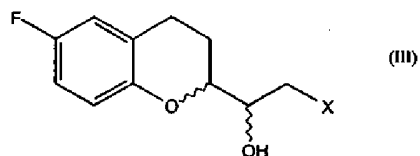


em que R é um grupo (C₁-C₆)-alquilo, arilo opcionalmente substituído ou heteroarilo opcionalmente substituído; num composto de fórmula



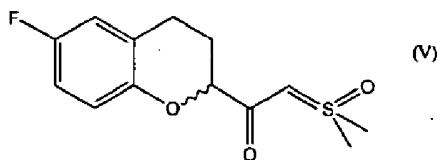
onde X é halogéneo;

b. a redução de um composto de fórmula II para dar um composto de fórmula



c. a reação do referido composto de fórmula III com uma base para originar o composto epóxido de fórmula I.

2. Um processo de acordo com a reivindicação 1, em que a redução é realizada por reação de um composto de fórmula II com borohidreto de sódio na presença de um solvente alcoólico, opcionalmente misturado com água.
3. Um processo de acordo com a reivindicação 1, em que a epoxidação é efetuada por reação de um composto de fórmula III com alcóxidos ou hidróxidos alcalinos na presença de solventes alcoólicos ou éteres, opcionalmente em mistura.
4. Um processo de acordo com a reivindicação 1, em que a referida conversão é realizada por reação de um composto de fórmula IV com metileto de dimetilsulfoxónio para se obter o ileto de ceto-sulfoxónio correspondente de fórmula

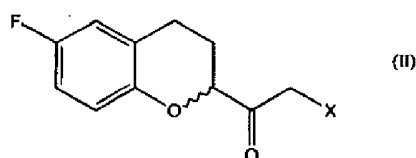


que é transformado num composto de fórmula II por reação com um ácido halogenídrico anidro opcionalmente gerado in situ.

5. Um processo de acordo com a reivindicação 4, em que o referido metileto de dimetilsulfoxónio é preparado in situ do haleto de sulfoxónio correspondente por reação com uma base na presença de um solvente orgânico.

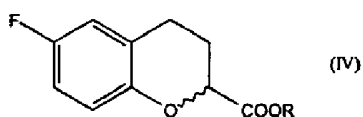
6. Um processo de acordo com a reivindicação 4, em que o referido ácido halogenídrico anidro é ácido clorídrico anidro gerado in situ por reação de cloreto de lítio com ácido metanossulfônico na presença de THF.

7. Um processo para a preparação de um composto de fórmula

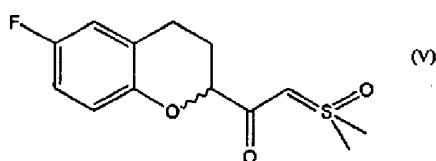


onde X é halogéneo;

que compreende a reação de um composto de fórmula

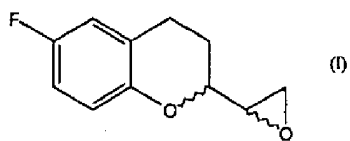


em que R é um grupo (C₁-C₆)-alquilo, arilo opcionalmente substituído ou heteroarilo opcionalmente substituído; com metileto de dimetilsulfoxónio para originar o ileto de ceto-sulfoxónio correspondente de fórmula

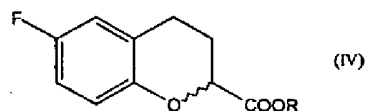


que é convertido num composto de fórmula II por reação com um ácido halogenídrico anidro opcionalmente gerado in situ.

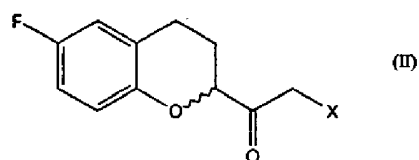
8. Um processo para a síntese de nebivolol **caracterizado** por a preparação de um composto de fórmula



a. a conversão de um composto de fórmula

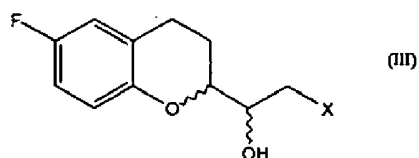


em que R é um grupo (C₁-C₆)-alquilo, arilo
opcionalmente substituído ou heteroarilo
opcionalmente substituído; num composto de
fórmula



onde X é halogéneo;

b. a redução de um composto de fórmula II para
dar um composto de fórmula



c. a reação do referido composto de fórmula III
com uma base para se obter o composto epóxido
de fórmula I.

9. Um processo de acordo com uma das reivindicações
precedentes em que X é um átomo de cloro.

10. Um composto de fórmula dimetilsulfoxónio-2-(6-
fluoro-3,4-diidro-2H-cromen-2-il)-2-oxoetileto.