



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0719264-9 A2



(22) Data de Depósito: 02/10/2007
(43) Data da Publicação: 28/01/2014
(RPI 2247)

(51) Int.Cl.:
C07D 311/20
C07D 407/04

(54) Título: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NEBIVOLOL **(57) Resumo:**

(30) Prioridade Unionista: 03/10/2006 IT mi2006a001889

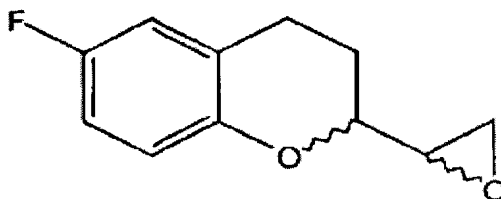
(73) Titular(es): Zach System SPA

(72) Inventor(es): Johnny Foletto, Livius Cotarca, Paolo Maragni,
Raffaella Volpicelli

(74) Procurador(es): Orlando de Souza

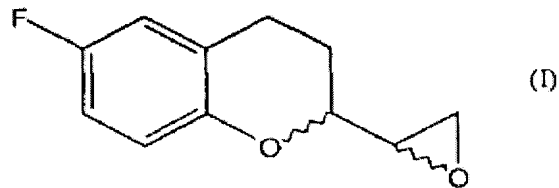
(86) Pedido Internacional: PCT EP2007008549 de
02/10/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/040528de
10/04/2008



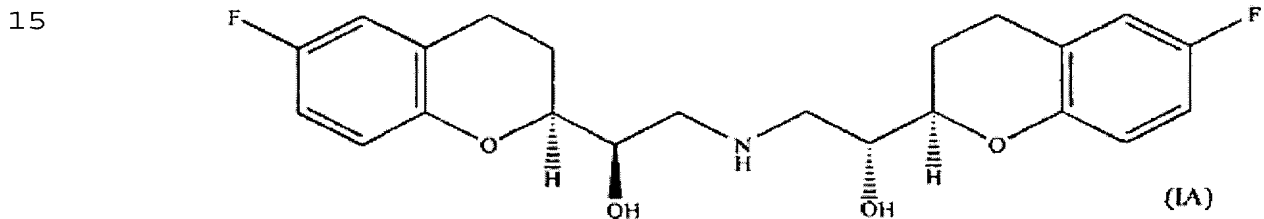
PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NEBIVOLOL

A presente invenção relaciona-se a um processo para a
preparação de Nebivolol e, mais particularmente, a um
método melhorado de sintetizar 6-fluoro chroman epóxidos de
5 fórmula

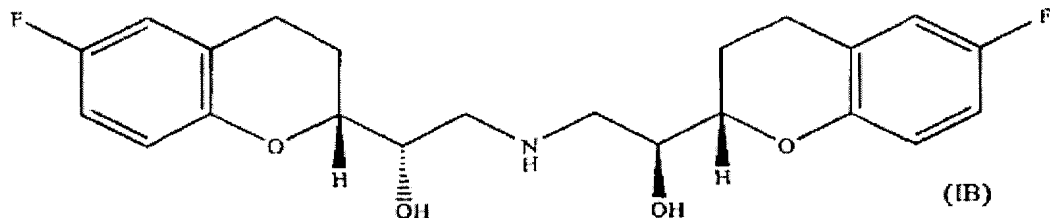


10 intermediários chaves na preparação do nebivolol.

Nebivolol (daqui por diante NBV), é uma mistura de
quantidades iguais de [2S [2R* [R [R*]]]] α, α' -[imino-bis
(metileno)]bis[6-fluoro-chroman-2-metanol] (daqui por
diante *d*-NBV) de fórmula (IA)



15 e seu enantiômero [2R [2S* [S [S*]]]] (daqui por
20 diante *l*-NBV) de fórmula (IB)

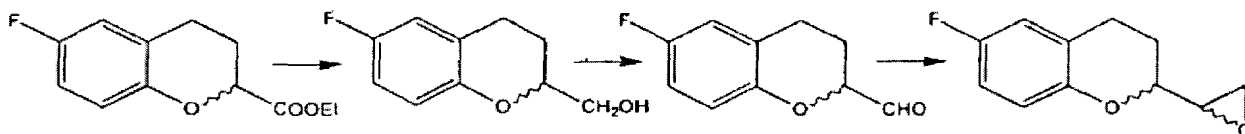


25 Nebivolol é caracterizado por suas propriedades de
bloqueio β -adrenérgico e é útil no tratamento da
hipertensão essencial. Ele tem propriedades básicas e pode
ser convertido em seus sais de adição através do tratamento
com ácidos apropriados. O sal da adição de ácido clorídrico
30 é o produto comercializado.

É conhecido na arte que a síntese das estruturas moleculares de α, α' -[imino-bis (metileno)] bis [chroman-2-metanol] é um desafio para pessoas habilitadas pois os 4 átomos de carbono assimétricos produzem uma mistura de 16 estereoisômeros (no caso de substituições assimétricas) ou uma mistura de 10 estereoisômeros (no caso de substituições simétricas). Como notado, a presença de simetria na estrutura do nebivolol, um total de 10 estereoisômeros podem ser gerados.

10 A literatura relata diversos processos para a preparação do nebivolol.

A patente EP 145067 descreve um método de preparar NBV que compreende a síntese de misturas diastereoisoméricas de derivados de chroman epóxido de acordo com o esquema sintético abaixo



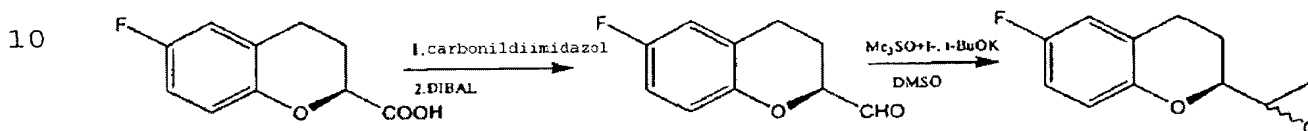
O 6-fluoro chroman éster de ácido carboxílico de etila, derivado da esterificação do ácido correspondente, é reduzido com aluminato de dihidro bis-(2 - metoxietóxi) de sódio a álcool primário; o produto é reagido com o cloreto e oxalila e depois com trietilamina a -60°C para gerar então o aldeído racêmico correspondente, o qual é convertido então em epóxido como uma mistura de (R, S), (S, R), (R, R) e (S, S) estereoisômeros.

Os referidos derivados de epóxido representam os intermediários chaves do processo.

A Patente EP 334429 descreve principalmente o mesmo processo sintético relatado na patente anterior e é,

particularmente, direcionado à preparação dos únicos isômeros óticos (R, S, S, S) e (S, R, R, R) do NBV.

Neste exemplo, o ácido 6-fluoro chroman carboxílico é transformado em enantiômeros únicos pelo tratamento com (+) - deshidroabietilamina. Os enantiômeros únicos ditos são convertidos separadamente em seus epóxidos correspondentes resultando em uma mistura de dois diaestereoisômeros. O seguinte esquema sintético descreve, por exemplo, a conversão do derivado S-ácido.



Não obstante, ambos os métodos sintéticos acima mencionados sofrem de diversos inconvenientes no que diz respeito à aplicação industrial do processo.

Em particular, a conversão do ácido chroman ou seu derivado de éster com núcleo epóxido envolve a formação do 6-fluoro chroman aldeído correspondente.

O aldeído é preparado, geralmente, em temperaturas muito baixas (-60°C), sob condições que requerem equipamentos especiais nas plantas de produção.

É conhecido na arte que este intermediário tem problemas notáveis nos termos de instabilidade química e, além disso, já foi mostrado que ele pode conduzir a subprodutos de degradação indesejáveis a nível sintético.

De acordo com o pedido de patente internacional WO 2004/041805, o produto de aldeído obtido por meio da destilação não pode ser usado no processo sintético após ter permanecido uma noite em temperatura ambiente por causa dos problemas de desintegração.

Além disso, o aldeído racêmico está sob a forma de um óleo que é de difícil manejo e que possui uma tendência elevada para a polimerização.

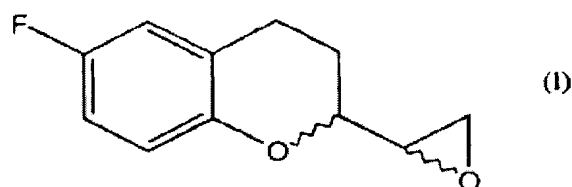
Adicionalmente, os rendimentos do chroman epóxido obtidos usando-se os processos acima, baseados no substrato e ácido 6-fluoro chroman carboxílico, são muito baixos.

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

Conseqüentemente, o papel essencial do composto 6-fluoro-chroman epóxido na preparação do NBV é conhecido e seria desejável estudar métodos alternativos para preparar o intermediário de fórmula I na forma racêmica ou em seus estereoisômeros únicos, o que permite que o intermediário dito seja preparado com bons rendimentos e sob as condições mais favoráveis do ponto de vista da aplicação industrial do processo.

Nós, surpreendentemente, encontramos agora um processo melhorado para sintetizar 6-fluoro chroman epóxido, intermediários chaves na preparação do neбиволol, o que permite superar os inconvenientes dos processos descritos na arte anterior.

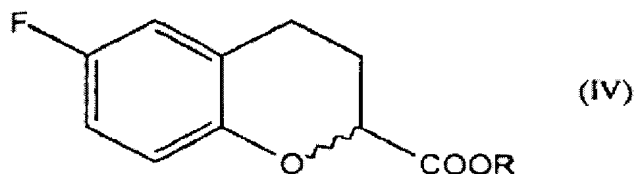
Conseqüentemente, um primeiro objeto da presente invenção é um processo para preparar um composto de fórmula



o qual compreende

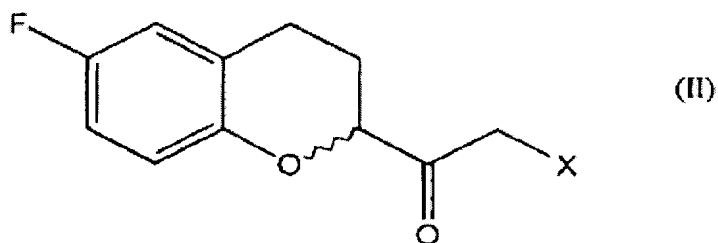
a. a conversão de um composto de fórmula

5



onde R é um grupo (C₁-C₆)-alquila, arila opcionalmente substituído ou heteroarila opcionalmente substituído; em um composto de fórmula

10

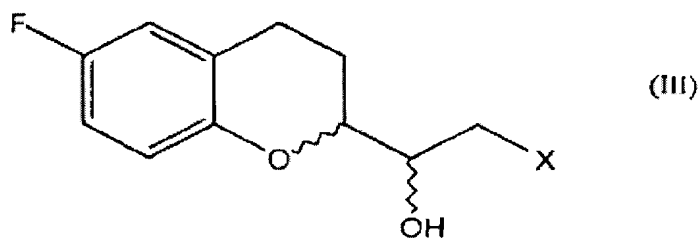


15

onde X é halogênio;

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

20



c. a reação de composto dito 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 (etapa b) é realizada de acordo com técnicas conhecidas.

Geralmente, a redução do grupo cetona é realizada com agentes de redução tais como, por exemplo, borohidreto de sódio ou lítio alumínio hidreto e os derivados dos mesmos como, por exemplo, lítio dimesitil borohidreto bis-

30

dimetoximetano, em solventes alcoólicos e etéricos. Os agentes de redução, tais como boranos e boratos são úteis na redução das clorocetonas.

A redução do grupo da cetona pode igualmente ser realizada pela hidrogenação catalítica em solventes tais como alcoóis, e suas misturas aquosas opcionalmente sob condições CTH (hidrogenação de transferência catalizada), isto é, pela geração de hidrogênio *in situ* a partir de substratos adequados tais como formiato de amônio, ácido fórmico e ciclohexadieno. Os catalizadores homogêneos preferidos para a transformação são complexos de ródio, rutênio, irídio e paládio.

Preferivelmente, a reação é realizada pela reação de um composto de fórmula II com sódio borohidreto na presença de um solvente alcoólico, misturado opcionalmente com água. O solvente preferido é álcool etílico.

A reação de um composto de fórmula III para gerar um composto de fórmula I (etapa c) é realizada na presença de uma base de acordo com técnicas conhecidas.

As bases adequadas na formação do núcleo epóxido são, por exemplo, hidróxidos ou alcóxidos alcalinos e aminas, preferivelmente, hidróxidos ou alcóxidos alcalinos. Os solventes apropriados na formação do núcleo epóxido são, por exemplo, alcoóis ou éteres ou suas misturas aquosas.

A epoxidação é realizada preferivelmente pela reação de um composto de fórmula III com alcóxidos ou hidróxidos alcalinos na presença dos solventes alcoólicos ou éteres opcionalmente na mistura.

Uma modalidade preferida da invenção é que a reação é realizada com uma base tal como o t-butóxido de potássio na

presença de uma mistura de isopropanol/THF.

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

Uma outra modalidade preferida da invenção prevê a
5 redução da clorocetona a clorohidrina de acordo com um dos métodos acima mencionados e um epoxidação "one-pot" se adicionando bases adequadas à mistura da redução.

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

10 X é, preferivelmente, um átomo do cloro.

Na presente invenção R é, preferivelmente, um grupo (C₁-C₆)-alquila ou fenila opcionalmente substituída.

O composto 2-halo-chroman etanona de fórmula II é preparada sujeitando-se o núcleo chroman a alguns dos
15 procedimentos conhecidos na arte para a conversão dos ácidos carboxílicos ou dos seus derivados, particularmente ésteres, nas alfa-halocetonas correspondentes.

Os compostos de fórmula IV são intermediários conhecidos na preparação de NBV, cuja preparação é descrita
20 extensivamente na arte, vide, por exemplo, a patente EP 145067 acima mencionada.

A conversão de um composto de fórmula IV em um composto de fórmula II (etapa a) é possível, por exemplo, através dos compostos diazo, através de intermediários
25 carbenóides, através de Condensação de Claisen ou através do sulfoxônio ilida de acordo com os procedimentos conhecidos pela pessoa habilitada.

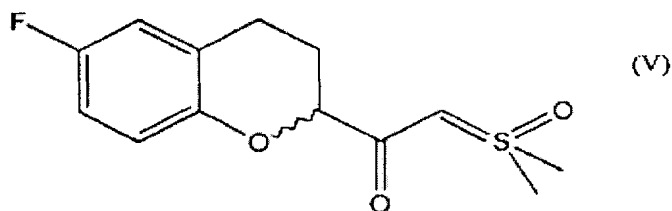
Geralmente, a referida conversão é realizada pela reação de um composto de fórmula IV com uma sulfoxônio
30 ilida, por exemplo, dimetilsulfoxônio metilida para gerar a

ceto sulfoxônio ilida correspondente, que é transformado em uma alfa-halocetona de fórmula II pela reação com ácidos halogenídrico anidros gerados opcionalmente *in situ*.

A referida sulfoxônio ilida é preparada preferivelmente a partir do sal de sulfoxônio correspondente pela 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 como, por exemplo, tetrahidrofurano, tolueno e DMF.

10 Preferivelmente, um composto de fórmula IV é reagido com dimetilsulfoxônio metilida, preparado *in situ* a partir de iodeto de trimetilsulfoxônio e t-butóxido de potássio na presença de THF, para gerar a ceto sulfoxônio ilida correspondente de fórmula

15



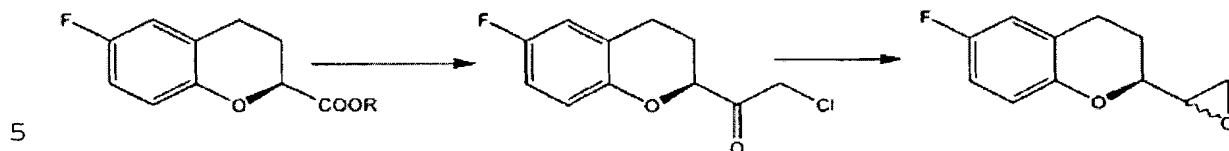
O qual é transformado em um composto de fórmula II, onde X é um átomo do cloro pela reação com o ácido clorídrico anidro gerado *in situ* pela reação do cloreto de lítio com o ácido metanossulfônico na presença de THF.

Em geral, os métodos de conversão de ésteres em alfa-halocetonas devem ser estereocconservativos para substratos com centros quirais em alfa no que diz respeito à função éster.

Conseqüentemente, parece evidente à pessoa habilitada como a aplicação do objeto do processo da invenção aos substratos enantiomericamente puros, tais como núcleo ácido chroman ou ésteres determinados, conduz à formação de

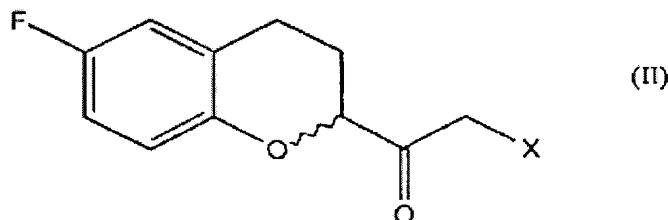
30

derivados de epóxido na forma racêmica compreendendo uma mistura de dois diastereoisômeros.



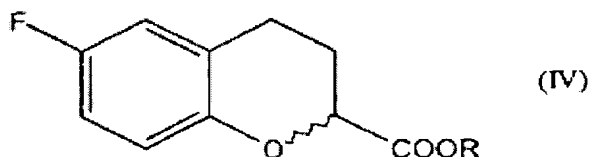
Como é de conhecimento, os referidos derivados de epóxido parcialmente determinado representam intermediários chaves na preparação de NBV.

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

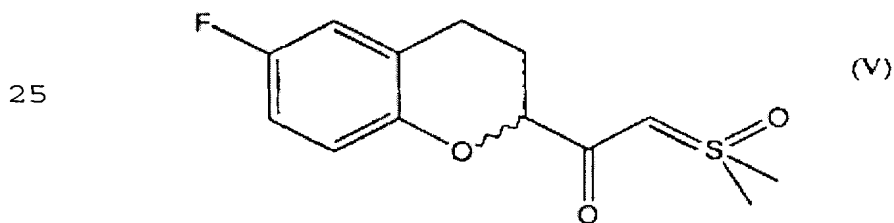


15 onde X é halogênio;

o qual compreende a reação de um composto de fórmula



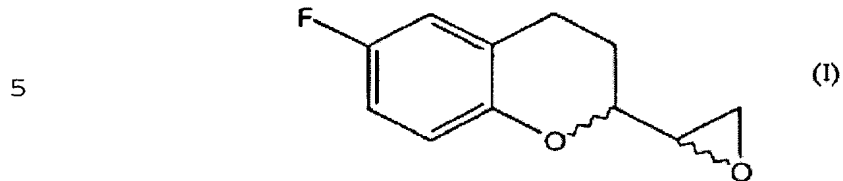
20 onde R é um grupo (C₁-C₆)alquila, aril opcionalmente substituído ou heteroaril opcionalmente substituído; com dimetilsulfoxônio metilida para gerar cetosulfoxônio ilida correspondente de fórmula



a qual é convertida em um composto de fórmula II pela reação com um ácido halogenídrico anidro gerado opcionalmente *in situ*.

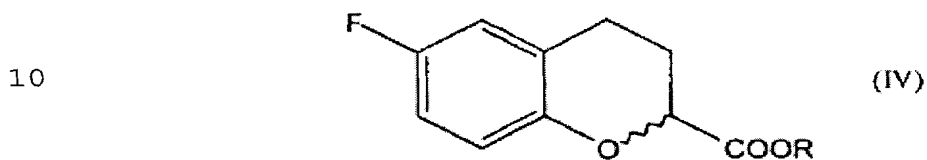
30

Um objeto mais adicional da presente invenção é um processo para sintetizar o nebivolol, caracterizado pelo fato de que a preparação de um composto de fórmula

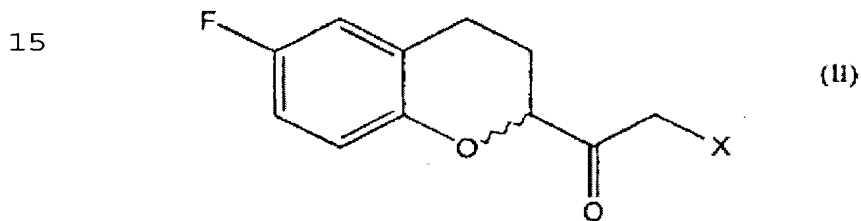


Compreende

a. a conversão de um composto de fórmula

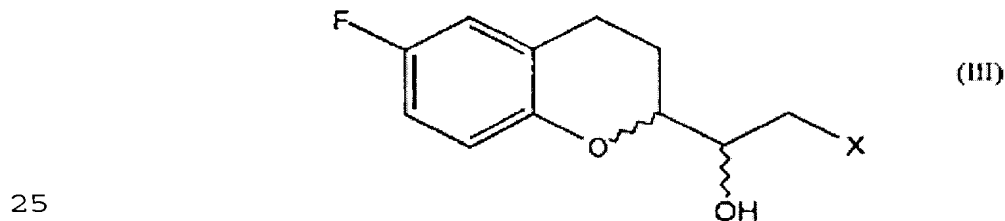


onde R é um grupo (C₁-C₆)alquila, aril opcionalmente substituído ou heteroaril opcionalmente substituído; em um composto de fórmula



onde X é halogênio;

20 b. a redução de um composto de fórmula II para gerar 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 usa substratos que são encontradas facilmente no mercado, assim evitando o uso de carbonildiimidazol e de agentes de

30

redução caros tais como diisobutil alumínio hidreto (DIBAL).

Não obstante, o aspecto inventivo mais relevante que pode ser ligado ao processo da invenção é, sem dúvida, a oportunidade de contornar a rota que conduz ao chroman aldeído; de fato, sabe-se que um dos grandes inconvenientes dos processos descritos na arte se encontra na preparação e na manipulação complexas do referido intermediário aldeído.

É assim evidente como o objeto do método da invenção constitui uma alternativa sintética eficiente e econômica na preparação de chroman epóxido; além disso, a disponibilidade das matérias-primas usadas, junto com o número reduzido de etapas sintéticas e bons rendimentos obtidos, dá benefícios notáveis nos termos de custos e de eficiência do processo.

Um objeto adicional da presente invenção é o composto de fórmula V: dimetilsulfoxônio-2- (6-fluoro-3,4-dihidro-2H-chromen-2-il)-2-oxoetilida; como intermediário útil na preparação do nebivolol.

Uma modalidade prática do objeto do processo da presente invenção compreende a conversão de um 6-fluoro chroman carboxilato de fórmula IV em uma alfa-halocetona de fórmula II através de sulfoxônio ilida; a alfa-halocetona de fórmula II é reduzido a uma halohidrina de fórmula III e ciclizado a um derivado epóxido de fórmula I na presença de uma base.

Uma modalidade prática preferida do objeto do processo da presente invenção compreende a conversão de um 6-fluoro chroman carboxilato de fórmula IV na alfa-halocetona correspondente de fórmula II pela reação do referido carboxilato com dimetilsulfoxônio metilida, preparado

opcionalmente *in situ*, para gerar a ceto sulfoxônio ilida correspondente de fórmula V que, por sua vez, é reagida com o ácido clorídrico anidro igualmente gerado opcionalmente *in situ*; a referida alfa-clorocetona de fórmula II é
5 reduzida a uma clorohidrina de fórmula III por meio de uma reação com sódio borohidreto na presença de um solvente alcoólico e ciclizada a um derivado epóxido de fórmula I pela reação com os alcóxidos ou hidróxidos alcalinos na presença de solventes alcoólicos ou éteres, opcionalmente,
10 na mistura.

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

Exemplo 1

Síntese de 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-chromen-2-carboxilato de metila.
15 metila.

O ácido 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-chromen-2-carboxílico (10.0 g, 51.0 mmol, 96.8 A%) foi dissolvido em MeOH (50 ml) sob nitrogênio a 20°C. À solução agitada foi adicionado H₂SO₄ (0.51 g, 5.0 mmol, 96.0%) e a mistura aquecida a 60°C
20 por 15 minutos. Após 3 horas sob agitação a 60°C, a reação foi resfriada a 25°C em 15 minutos e concentrada sob o vácuo à metade do volume (25 ml). Uma solução aquosa a 5% de NaHCO₃ (50 ml) foi adicionada ao resíduo, seguida por acetato de etila (100 ml). Os estratos foram separados e a
25 fase orgânica seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada em pressão reduzida para gerar 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-chromen-2-carboxilato de metila 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-
30 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 dimetilsulfoxônio-2-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-chromen-2-il)-2-oxoetilida.

5 Uma solução de terc-butóxido de potássio 1.0 M em THF (15 ml, 15.0mmol) foi adicionada sob nitrogênio a 25°C a uma suspensão de iodeto de trimetilsulfoxônio (3.30 g, 15.0mmol) e THF (10 ml) em um intervalo de 10 minutos, na ausência de luz visível. A suspensão foi então aquecida a
10 70°C por 2 horas e a mistura reacional resfriada a 20°C. O reator foi carregado com uma solução de 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-chromen-2-carboxilato de metila (1.05 g, 4.14 mmol, 82.9 A%) em THF (2 ml) em 30 minutos usando-se uma bomba de injeção. Quando a adição foi terminada a seringa
15 foi lavada então com mais THF (1 ml). Após 3 horas sob a agitação a 20°C, a água desmineralizada (10 ml) foi adicionada à mistura reacional, que foi mantida sob agitação por mais 16 horas. A mistura reacional foi então diluída com água desmineralizada (10 ml) e as substâncias
20 voláteis removidas sob pressão reduzida a 25-30°C. Água desmineralizada (10 ml) e acetato de etila (20 ml) foram adicionados ao resíduo e ao estrato separados. O estrato aquoso foi então extraído com acetato de etila (2 x 20 ml) e os estratos orgânicos coletados foram então secos com
25 sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob vácuo para gerar ilida de enxôfre bruta 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,
30

m); m/z (EI) 270.072598 (M^+ . $C_{13}H_{15}FO_3S$ exige 270.07252).
bs = singlete largo.

Exemplo 3

Síntese de 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-chromen-2-
5 carboxilato de 4-nitrofenila.

50 ml de rbf foram carregados com ácido 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-chromen-2-carboxílico (10.0 g, 51.0 mmol), cloreto de oxalila (9.71 g, 76.5 mmol), e diclorometano (24.9 g) sob atmosfera de nitrogênio em temperatura
10 ambiente. A mistura foi agitada por 17 horas em temperatura ambiente e então concentrada a vácuo a 30°C. O resíduo foi dissolvido em tolueno (75 ml) e agitado a temperatura ambiente. 4-nitrofenol (7.05 g, 51.02 mmol) foi adicionado à mistura reacional, seguido por piridina (5 ml) durante o
15 período de 5 minutos. A pasta foi aquecida a 80°C, agitada por 3 horas nesta temperatura e depois resfriada para 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
20 água desmineralizada (53 g). A fase orgânica separada foi concentrada a vácuo e seca através da destilação azeotrópica para fornecer 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-chromen-2-carboxilato de 4-nitrofenila como um óleo translúcido (7.71 g, 40.5% de rendimento, 85.0 A%).

25 δH (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^+ . $C_{16}H_{12}NO_5F$ exige 317.069954).

Exemplo 4

30 Síntese de dimetilsulfoxônio-2-(6-fluoro-3,4-dihidro-

2H-chromen-2-il)-2-oxoetilida.

Um recipiente de reação de 100 ml foi carregado com t-butóxido de potássio (2.12 g, 18.91 mmol), iodeto de trimetilsulfoxônio (4.16 g, 18.91 mmol) e THF (30 ml) a 5 25°C sob atmosfera de nitrogênio. A pasta foi protegida da luz com folha de alumínio, aquecida a 70°C e agitada nesta temperatura durante 2 horas. A mistura foi resfriada a 20°C. Separadamente uma solução de 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-chromen-2-carboxilato de 4-nitrofenila (2.0 g, 6.03 mmol) 10 em THF (3 ml) foi preparada separada e então adicionada à mistura reacional durante o período de 1 hora através de bomba de seringa. A pasta foi agitada durante mais 18 horas e então extinguida com água desmineralizada (14 ml). Acetato de etila (40 ml) foi adicionado e a mistura diluída 15 com mais água desmineralizada (15 ml). A pasta foi filtrada para separar o sólido suspenso e as camadas líquidas filtradas separadas. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio (51 g), seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado a vácuo para 20 fornecer dimetilsulfoxônio-2-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-chromen-2-il)-2-oxoetilida bruta, como um óleo translúcido (0.81 g, 48% de rendimento).

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, 25 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 exige 270.07252).

Exemplo 5

Síntese de dimetilsulfoxônio-2- 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-chromen-2-il)-2-oxoetilida.

30 Um recipiente de reação de 100 ml foi carregado com t-

butóxido de potássio (2.12 g, 18.91 mmol), cloreto do trimetilsulfoxônio (2.43 g, 18.91 mmol), e THF (30 ml) em 25°C sob atmosfera de nitrogênio. A pasta foi protegida da luz com folha de alumínio, aquecida a 70°C e agitada nesta temperatura durante 2 horas. A mistura foi resfriada a 20°C. Separadamente uma solução de 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-chromen-2-carboxilato de 4-nitrofenila (2.0 g, 6.03 mmol) em THF (3 ml) foi preparada e adicionada então à mistura reacional durante o período de 1 hora. A pasta foi agitada por mais 18 horas e extinguida então com água desmineralizada (14 ml). Acetato de etila (25 ml) foi adicionado e as camadas separadas. A fase orgânica foi lavada três vezes com uma solução saturada de cloreto de sódio (29g, 30g, 7g respectivamente), seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada a vácuo para fornecer dimetilsulfoxônio-1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-chromen-2-il)-1-oxoetilida bruta, como um óleo translúcido. (0.89 g, 52% de rendimento).

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 exige 270.07252).

Exemplo 6

Síntese de 2-cloro-1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-chromen-2-il)etaton

Uma solução de dimetilsulfoxônio-2-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-chromen-2-il)-2-oxoetilida (0.90 g, 3.26 mmol, 97.9 A%) em THF (12 ml) sob agitação mecânica e sob nitrogênio foi resfriada a 0°C e a este foi adicionado cloreto de lítio (0.179 g, 4.22 mmol). O ácido

metanossulfônico (0.267 ml, 4.03 mmol) foi adicionado gota a gota a 0°C em um intervalo de 10 minutos. A mistura reacional foi aquecida para 20°C em 10 minutos e então para 70°C em um intervalo de 30 minutos. A reação foi mantida sob agitação por 2 horas a 70°C e resfriada então a 20°C. Após 16 horas, uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) foi adicionada e os estratos foram então separados. A fase orgânica foi diluída com tolueno (20 ml) e concentrada por pressão reduzida, para obter um resíduo seco (0,78 g). Este resíduo foi dissolvido novamente em tolueno e lavado com uma solução saturada de NaHCO₃ (20 ml). A fase orgânica foi novamente lavada com água desmineralizada (20 ml) e solução salina (20 ml) e, em seguida, seca sob vácuo para dar 2-cloro-1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-chromen-2-il) etanona como um óleo marrom (0,66 g, 78% de rendimento, 88,4 A%).

δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 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^+ . C₁₁H₁₀ClFO₂ exige 228,03551).

Exemplo 7

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

Uma solução de 2-cloro-1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-chromen-2-il)etanona (0,33 g, 1,28 mmol, 88,4A%) em etanol (2,5 ml) sob agitação foi resfriada a 0°C sob nitrogênio. NaBH₄ (60,1 mg, 1,59 mmol) foi adicionado à solução e a mistura reacional agitada por 2 horas. Depois de verificar que o produto de partida havia desaparecido por

cromatografia em fase gasosa (GC), a mistura foi diluída com água desmineralizada (7 ml) e diclorometano (7 ml) e as fases separadas. O estrato orgânico foi seco em sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado sob vácuo para dar 2-cloro-1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-chromen-2-il)etanol puro como uma mistura de diastereoisômeros 54:46 (0,30 g, 70% de rendimento, 67,9A%).

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^+ . $C_{11}H_{12}ClFO_2$ exige 230,05067).

Exemplo 8

15 Síntese de 6-fluoro-3.4-dihidro-2-(oxiran-2-il)-2H-chromene

2-cloro-1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-chromen-2-il)etanol (200 mg, 0,59 mmol, 67,9A%), foi dissolvido em i-PrOH (5 ml) e THF (1 ml), sob nitrogênio e a mistura reacional resfriada a 16°C. t-BuOK (102 mg, 0,87 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada por 3 horas. O pH foi então corrigido para 7 com ácido acético e a mistura 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 dar 6-fluoro-3,4-dihidro-2-(oxiran-2-il)-2H-chromene como uma mistura de diastereoisômeros 54:46 (148 mg, 100% de rendimento, 77,3A%).

30 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
 5 (1H, m).

Exemplo 9

Síntese de 6-fluoro-3,4-dihidro-2-(oxiran-2-il)-2H-chromene.

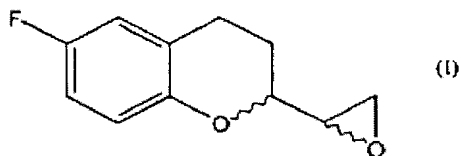
2-cloro-1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-chromen-2-il)
 10 etanol (2,5 g, 9,20 mmol, 84,9A%) foi dissolvido em i-PrOH
 (25 ml), sob nitrogênio e mistura reacional resfriada para
 0 °C. À solução foi adicionada uma solução aquosa de NaOH
 2M (12,5 ml) por 5 minutos e a reação foi agitada por 1
 hora e 30 minutos. A mistura reativa foi então diluída com
 15 tolueno (50 ml) e o pH corrigido com ácido acético (0,92 g).
 Adicionalmente, tolueno (50 ml) e água desmineralizada (10
 ml) foram então adicionados à mistura e as fases separadas
 após a extração. As fases orgânicas coletadas foram, em
 seguida, lavadas com água desmineralizada (50 ml). A fase
 20 do tolueno foi, então, anidrificada por destilação
 azeotrópica e concentrada até secar em um rotavapor para
 dar 6-fluoro-3,4-dihidro-2-(oxiran-2-il)-2H-chromene como
 uma mistura de diastereoisômeros 52:48 (2,0 g, 96% de
 rendimento, 86,1 A %).

25 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
 30 (1H, m).

REIVINDICAÇÕES

1) Processo para a preparação de um composto de fórmula

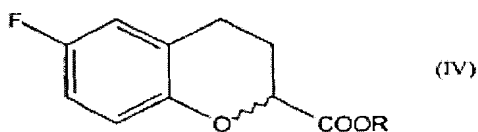
5



caracterizado pelo fato de que compreende

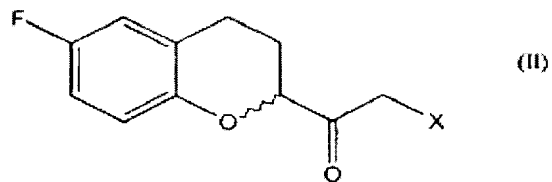
a. a conversão de um composto de fórmula

10



onde R é um grupo (C₁-C₆)-alquil, aril opcionalmente substituído ou heteroaril opcionalmente substituído; em um composto de fórmula

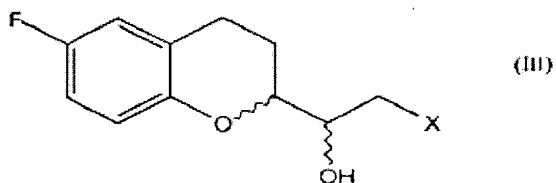
15



em que X é halogênio;

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

20



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

25

2) Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a redução é realizada pela reação de um composto de fórmula II com borohidreto de sódio na presença de um solvente alcoólico opcionalmente misturado com água.

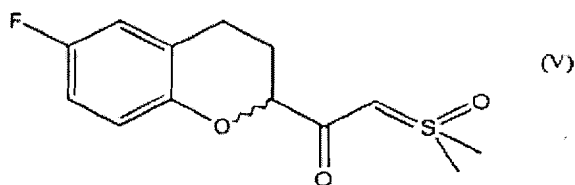
30

3) Processo, de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado pelo fato de que a epoxidação é realizada pela reação de um composto de fórmula III com alcóxidos ou hidróxidos alcalinos na presença de solventes alcoólicos ou éteres opcionalmente na mistura.

5 4) Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a conversão é realizada pela reação de um composto de fórmula IV com dimetilsulfoxônio metilida para gerar a ceto sulfoxônio ilida correspondente de fórmula

10



que é transformada em um composto de fórmula II, pela reação com um ácido halogenídrico anidro opcionalmente gerado *in situ*.

15

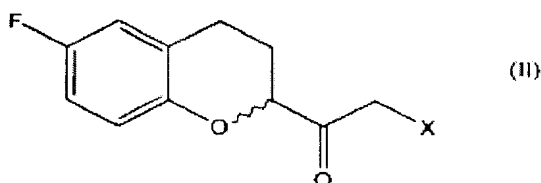
5) Processo, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a dimetilsulfoxônio metilida é preparada *in situ* a partir do haleto de sulfoxônio correspondente pela reação com uma base na presença de um solvente orgânico.

20

6) Processo, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o ácido halogenídrico anidro ácido clorídrico anidro gerado *in situ* pela reação de cloreto de lítio com ácido metanossulfônico na presença de THF.

25

7) Processo para a preparação de um composto de fórmula

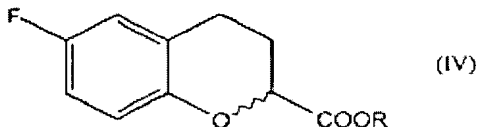


30

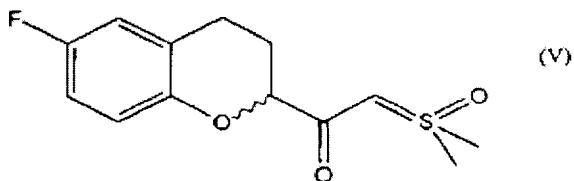
em que X é halogênio,

caracterizado pelo fato de que compreende a reação de um composto de fórmula

5



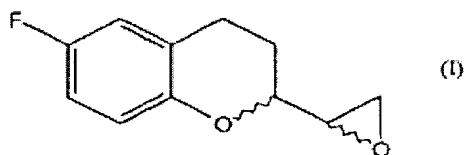
onde R é um grupo (C₁-C₆)-alquil, aril opcionalmente substituído ou heteroaril opcionalmente substituído; com dimetilsulfoxônio metilida para gerar a ceto sulfoxônio
10 ilida correspondente de fórmula



15 que é convertida em um composto de fórmula II, por uma reação com ácido halogenídrico anidro opcionalmente gerado *in situ*.

8) Processo para a síntese de Nebivolol **caracterizado** pelo fato de que a preparação de um composto de fórmula

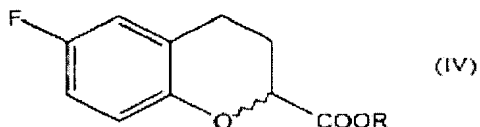
20



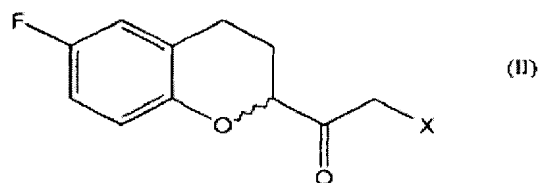
compreende

a. a conversão de um composto de fórmula

25

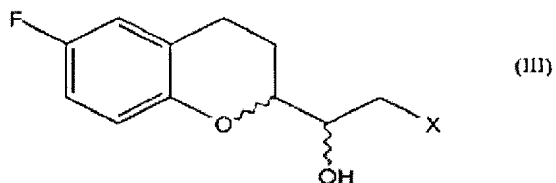


onde R é um grupo (C₁-C₆)-alquil, aril opcionalmente substituído ou heteroaril opcionalmente substituído; em um
30 composto de fórmula



5 em que X é halogênio;

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



10

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

9) Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, caracterizado pelo
15 fato de que X é um átomo de cloro.

10) Composto caracterizado pelo fato de que possui a fórmula dimetilsulfoxônio-2-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-chromen-2-il)-2-oxoetilida.

PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NEBIVOLOL

A presente invenção relaciona-se a um processo para a preparação de Nebivolol e, mais particularmente, a um método melhorado para sintetizar 6-fluoro chroman epóxidos de fórmula (I), intermediários chaves na preparação do nebivolol.

