

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102011901969483A1

Publication Date

20130202

Applicant

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.

Title

PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI EPOSSIDI QUALI INTERMEDI PER
LA SINTESI DEL NEBIVOLOLO

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:
" Processo per la preparazione di epossidi quali
intermedi per la sintesi del Nebivololo"

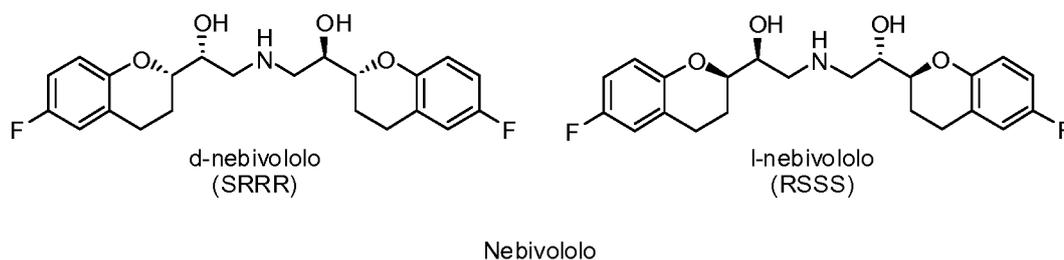
a nome di Menarini International Operations
Luxembourg S.A.

Inventori: Cipollone Amalia
D'Andrea Piero
Fattori Daniela

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda un nuovo processo per la sintesi degli epossidi 6-fluoro-2-(oxiran-2-yl)chroman (**1**), intermedi per la sintesi del Nebivololo.

Il Nebivololo è una miscela racemica dei due enantiomeri [2S[2R[R[R]]] α,α' -[imino-bis (methylene)] bis[6-fluoro-chroman-2-methanol] e [2R[2S[S[S]]] α,α' -[imino-bis (methylene)] bis[6-fluoro-chroman-2-methanol] (Schema 2).



Schema (2)

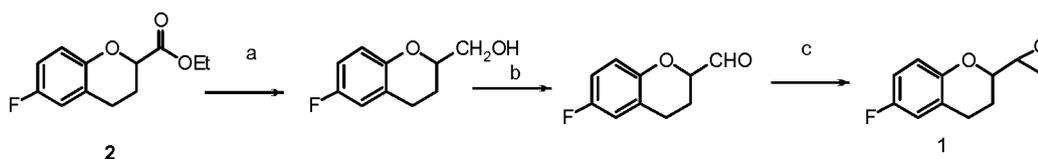
L'estere 6-fluorocromano-2-carbossilato (**2**), per trattamento a temperature inferiori a -90°C con l'organometallo LiCH_2Br , seguito da quenching a bassa temperatura con una soluzione acquosa e da trattamento con un agente riducente, genera il diolo (**3**) che, attraverso tosilazione e sostituzione intramolecolare, porta all'epossido (**1**) senza alterazione della composizione distereoisomerica di partenza.

Questo metodo è applicabile ad un estere (**2**) racemo per ottenere la miscela degli epossidi (**1**), oppure otticamente attivo per ottenere gli epossidi semichirali.

STATO DELL'ARTE

Il brevetto US n° 4,654,362 (e la sua controparte EP 0145067) riporta la riduzione dell'estere (**2**) ad alcool con Red-Al ($\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$), seguita da ossidazione per ottenere l'aldeide corrispondente, e da trattamento con $(\text{Me}_3)_3\text{SO}^+\text{I}^-$ per avere gli epossidi (**1**) (Schema 3).

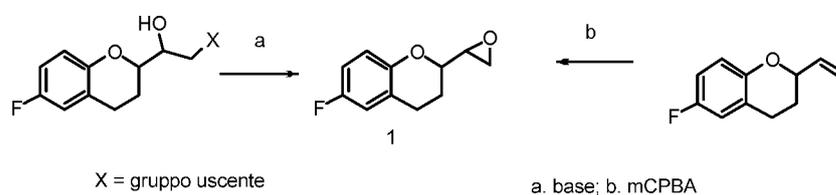
Lo stesso schema sintetico di base, con modifiche migliorative in termini di resa e di purezza, viene riportato in WO 2010/089764 (Dr. Reddy's).



a. Red-Al; b. $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 ; c. $(\text{CH}_3)_3\text{SO}^+\text{I}^-$, NaH, DMSO.

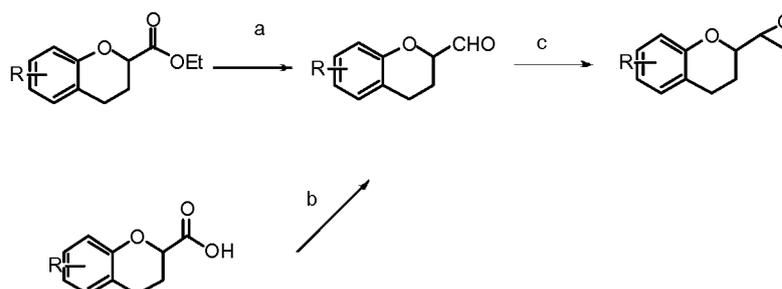
Schema (3)

Sempre in US n° 4,654,362 vengono riportate come possibilità generiche per questa classe di composti, quella di ottenere gli epossidi (**1**) per eliminazione dagli alcoli sostituiti in alfa con un buon gruppo uscente (X) o per epossidazione della corrispondente olefina con base e acido metacloroperbenzoico (Schema 4).



Schema (4)

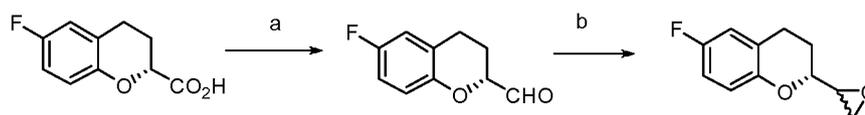
Altri metodi per preparare l'aldeide e poi gli epossidi di tipo (**1**) sono riportati nello Schema 5. L'aldeide può essere ottenuta per riduzione a bassa temperatura dell'imidazolidone dell'acido corrispondente o dello stesso estere (**2**) con diisobutil alluminio idruro. Questa viene allora convertita nell'eossido (**1**) per reazione con sodio idruro e trimetilsulfosonio ioduro in dimetilsolfossido come già descritto in precedenza.



a. DIBAH, -80°C; b. 1. CDI, THF, rt; 2. DIBAH, -70°C; c. $(\text{CH}_3)_3\text{SO}^{(+)}\text{I}^{(-)}$, NaH, DMSO

Schema (5)

La metodologia di Schema (5), che prevede la riduzione dell'estere ad aldeide, viene riportata esplicitamente per il 6-fluoro derivato da EP 0334429 usando l'estere chirale ed è diretta a preparare separatamente i singoli isomeri ottici (R,S;S,S) e (S,R;R,R) del neбиволоlo. In questo caso l'acido 6-fluoro-croman carbossilico viene risolto nei singoli enantiomeri per trattamento con la (+)-deidroabietilammina. Questi enantiomeri sono convertiti separatamente nei corrispondenti epossidi in miscele di due diastereoisomeri. Il seguente schema sintetico (Schema 6) descrive la conversione dell'acido R.

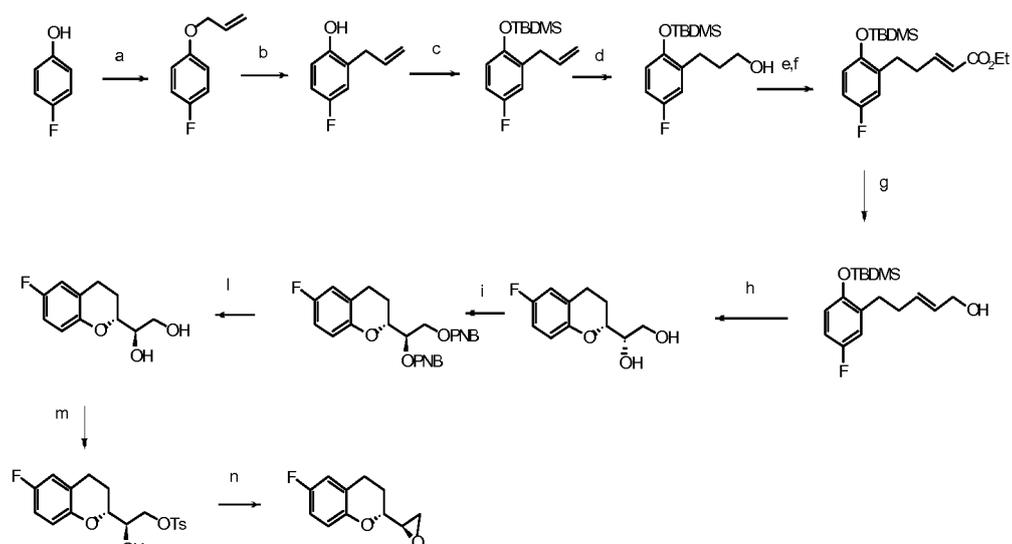


a. carbonil diimidazolo, poi DIBAL; b. Me_3SO , tBuOK , DMSO

Schema (6)

L'aldeide del cromano non è particolarmente stabile e prona a racemizzazione qualora la si prepari in forma otticamente attiva.

In *Tetrahedron* (2000), 56, 6339-6344 viene riportata una sintesi dei suddetti epossidi in forma chirale che partendo dal 4-fluoro fenolo, attraverso una sequenza abbastanza ricca di passaggi, fornisce i glicoli di tipo (3) che vengono poi trasformati in epossidi passando per i tosilati (Schema 7).

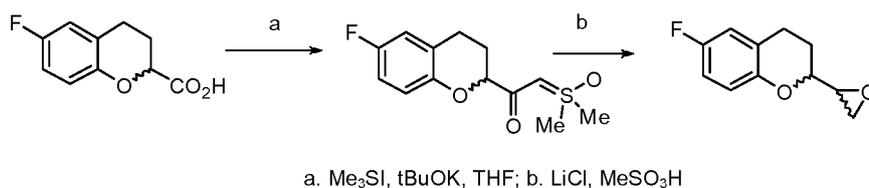


a. allilbromuro, K_2CO_3 ; b. $210^\circ C$, c. TBDMSCl; d. borano-dimetilsolfuro, H_2O_2 , OH⁻; e. Dess Martin; f. $Ph_3P=CHCO_2Et$; g. DIBAL; h. TBAF; i. ossidazione di Sharpless seguita da ciclizzazione; j. PNB-OH, DEAD, TPP; l. NaOMe; m. TsCl, py; n. NaOMe.

Schema (7)

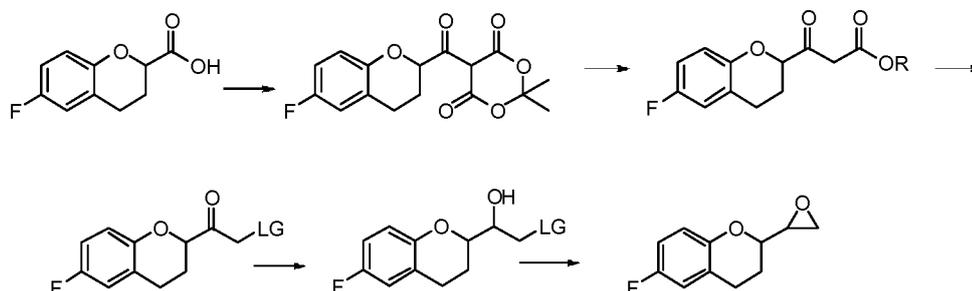
Questo metodo, nonostante permetta di ottenere gli epossidi in forma otticamente pura, è molto lungo e laborioso.

WO 2008/040528 (Zach System) riporta la conversione di un estere del 6-fluoro-3,4-diidro-2H-cromene-2-carbossilato in 2-halo-1-(6-fluoro-3,4-diidro-2H-cromen-2-ile) etanone (alfa alo chetone) passando per l'ilide solfossonio. La riduzione dell'alfa alo chetone seguita da ciclizzazione in presenza di una base, fornisce la miscela dei quattro epossidi diastereoisomeri (Schema 8).



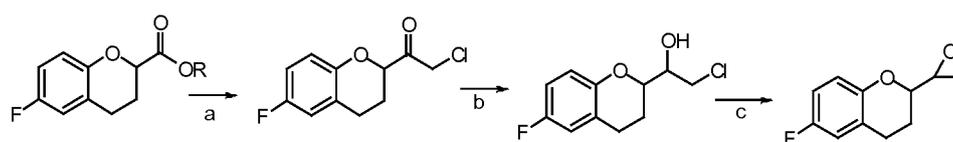
Schema (8)

WO 2008/010022 (Zach System) riporta una sintesi (Schema 9) in cui l'acido derivante dall'estere (2) viene fatto reagire con il dimedone per poi produrre in due passaggi il corrispondente alfa cloro o alfa bromo chetone che viene ridotto e ciclizzato ad epossido. La sequenza è abbastanza lunga e laboriosa.

**Schema (9)**

WO 2010/034927 (Zach System) riporta sempre la preparazione di alfa halo chetoni come precursori degli epossidi. In questo caso gli alfa halo chetoni vengono preparati come descritto nello Schema 10.

L'estere (**2**) viene trattato a bassa temperatura con LiCH_2Cl per ottenere dopo quenching con acido acetico l'alfachloro chetone corrispondente che poi viene ridotto ad alfa cloro alcool e ciclizzato ad epossido.



a. BuLi , CH_2BrCl , -80°C , poi AcOH ; b. NaBH_4 , EtOH , 0°C ; c. $i\text{-PrOH}$, NaOH

Schema (10)

Questo metodo, pur essendo piuttosto breve, ha l'inconveniente di non eliminare i sottoprodotti di

reazione apolari derivanti dalle specie organometalliche usate, sino allo stadio finale di epossido. Questi prodotti secondari sono di tipo alifatico, numerosi, di natura leggermente differente tra loro, e non sono visibili all'UV. Per questi motivi sono difficili da quantificare. In aggiunta alcuni sono bromo o cloro alchili che possono poi inficiare le rese delle reazioni impiegate successivamente per la preparazione del nebivololo, nonché la purezza dei prodotti ottenuti. Non è possibile effettuare una purificazione del prodotto intermedio, l'alcol, per estrazione o per partizione.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

Ora si è sorprendentemente trovato un più efficiente processo di sintesi degli intermedi epossidi (**1**), racemi o semichirali, che è riassunto in Schema 1. Tale processo permette di eliminare gli svantaggi già evidenziati per le vie di sintesi precedentemente note ovvero:

- lunghezza e complessità delle vie sintetiche
- necessità di purificazioni cromatografiche per eliminare residui alifatici apolari di reazioni secondarie date dai reagenti usati.

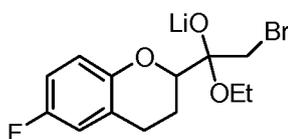
Secondo questo processo, l'alchil 6-fluorocromano-2-carbossilato (**2**), per trattamento a temperatura inferiore a -90°C con l'organometallo LiCH_2Br eventualmente generato in situ, seguito da quenching, fatto sempre a temperatura inferiore a -90°C con una soluzione acquosa, seguito da trattamento con un agente riducente quale il NaBH_4 , genera il diolo (**3**) il quale, mediante tosilazione e sostituzione nucleofila intramolecolare, genera l'eossido (**1**) senza alterazione della composizione distereoisomerica di partenza.

In un singolo step si passa dall'estere (**2**) al diolo (**3**) dal cui grezzo di reazione le specie alifatiche apolari prodotte durante la reazione possono essere eliminate con semplici lavaggi: una soluzione del grezzo in solvente organico polare, viene trattata con un solvente apolare immiscibile con il primo, in cui i dioli siano assai poco solubili. Questo metodo si dimostra quindi più adatto ad una sintesi di processo su larga scala.

Tale sintesi permette di ottenere i suddetti

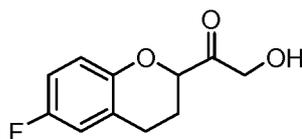
eossidi (**1**) in forma racema o semichirale dove per forma racema si intende una miscela dei 4 eossidi indicati in Figura 1, e per forma semichirale si intende una miscela di soli due eossidi diasteromerici del tipo RS + RR oppure SR + SS, in cui il centro asimmetrico sull'anello a sei termini del pirano presenta la stessa stereochimica.

Il meccanismo di tale reazione non è chiaro, ma non dovrebbe essere quello classico riportato in letteratura per il trattamento di un estere con un organo metallo, e preferibilmente con un organolitio. In tal caso ci si aspetterebbe che l'intermedio inizialmente formato, del tipo:



evolvesse nell'alfa bromo chetone, stabile nelle condizioni di reazione.

Quello che invece si osserva dopo il quenching a bassa temperatura (inferiore a -90°C) con soluzione 0.1M di NaHSO_4 è l'alfa idrossi-chetone (**4**), da noi isolato e caratterizzato, che per riduzione con NaBH_4 fornisce il diolo(**3**).



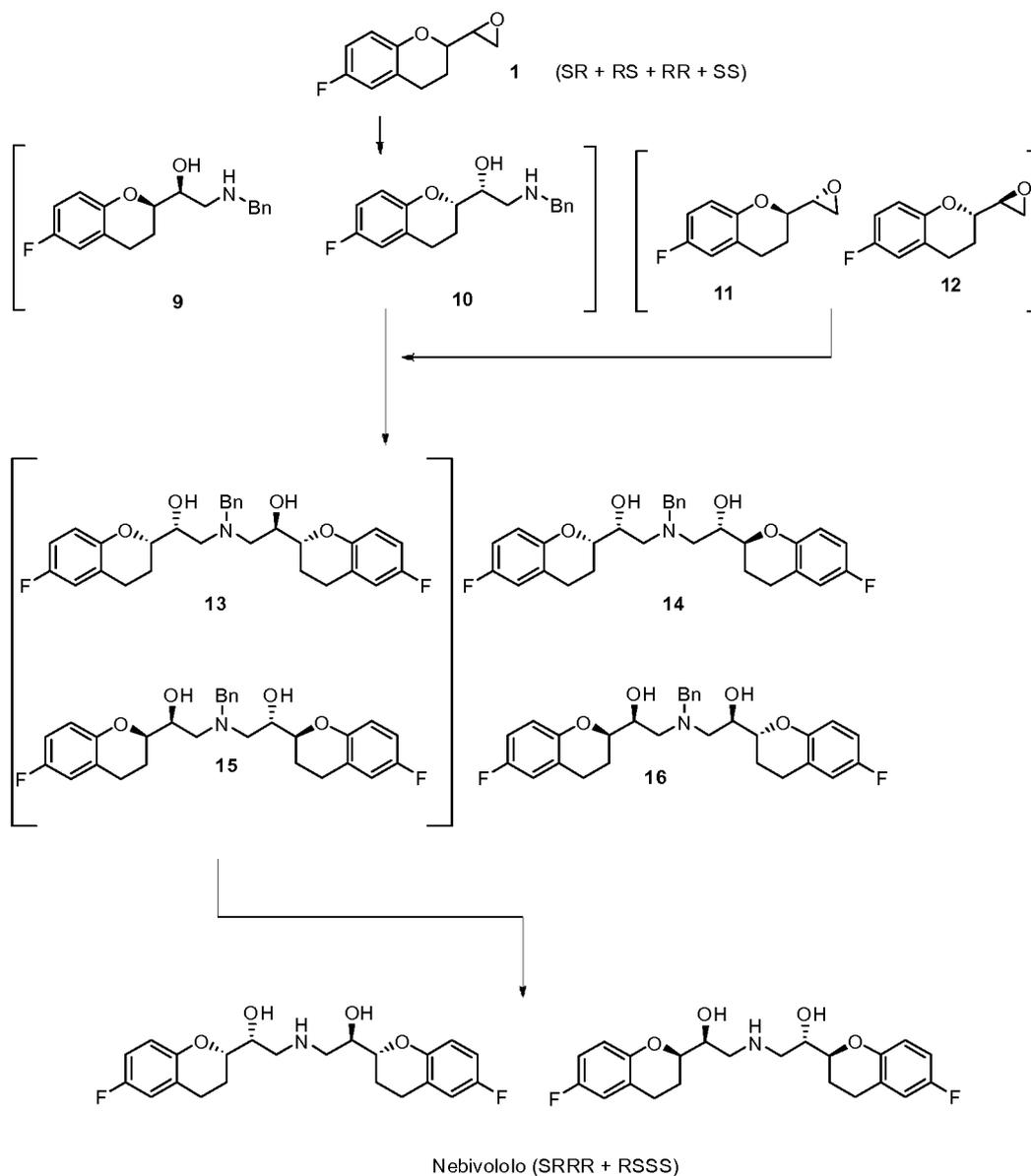
(4)

E' dunque oggetto della presente invenzione un processo per la preparazione degli epossidi intermedi nella sintesi del neбивололо che comprende:

- a. La sintesi dei dioli di tipo (3) partendo da un estere cromano (2), sia racemo che otticamente attivo, per trattamento con LiCH_2Br ad una temperatura inferiore a -90°C , quench acquoso a bassa temperatura e successivo trattamento con un riducente come NaBH_4 ;
- b. La purificazione dei dioli così ottenuti per partizione tra un solvente organico polare ed uno apolare immiscibili tra loro;
- c. La trasformazione dei dioli (3), in epossidi (1), tramite tosilazione o mesilazione, e sostituzione nucleofila intramolecolare senza alterazione del rapporto tra diastereoisomeri.

Gli epossidi così ottenuti possono essere impiegati per la preparazione del neбивололо secondo metodi già ben noti nell'arte.

A titolo di esempio, la sintesi descritta nello Schema 11 può essere impiegata per ottenere il nebevolo.



Schema 11

Questa sintesi prevede il trattamento della miscela di epossidi (**1**) con benzilammina in un solvente rappresentato da un alcol stericamente ingombrato,

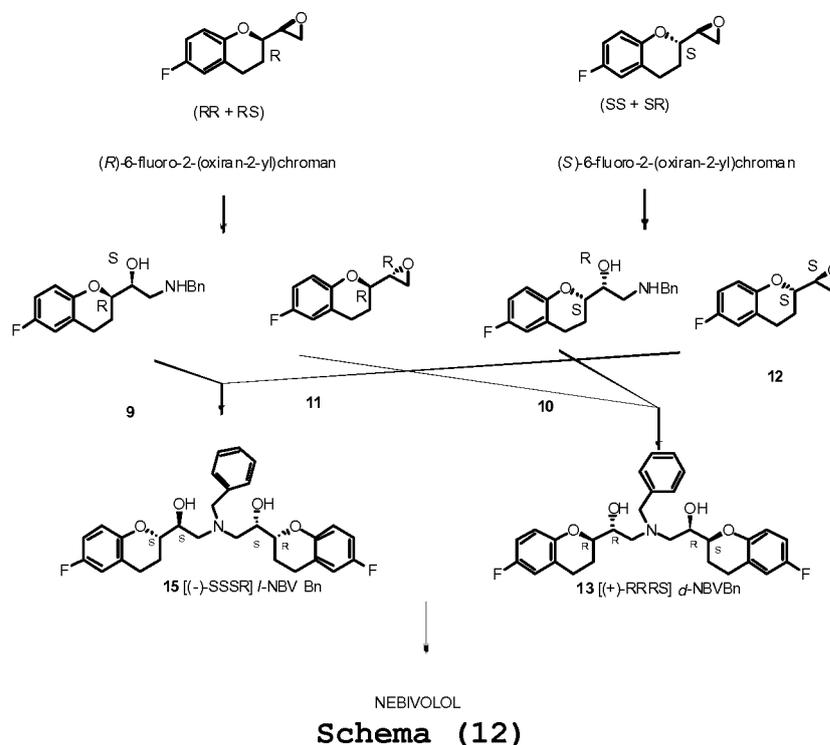
da solo o in miscela con un solvente apolare, per ottenere una micela di quattro composti (**9**, **10**, **11**, e **12**), da cui la coppia **9/10** viene separata dalla coppia **11/12** per cristallizzazione o cromatografia. Segue la reazione delle ammine **9/10** con gli epossidi **11/12** per ottenere una miscela di quattro composti (**13**, **14**, **15** e **16**). Da questa miscela i composti **13** e **15** (RSSS + SRRR) in miscela, vengono separati da **14** e **16** per cristallizzazione frazionata da un opportuno solvente. Una reazione di idrogenazione catalitica della miscela **13/15** fornisce il nebivololo.

Sono noti metodi per separare gli enantiomeri di un alchil 6-fluorocromano-2-carbossilato, per esempio come descritto in EP334429 mediante formazione dell'ammide con con la (+)-dehydroabiethylamine, o come riportatato nella domanda di brevetto italiana RM2010A000622 del 30/11/2010 mediante idrolisi enzimatica mediante un'esterasi da micoti.

Quando l'alchil 6-fluorocromano-2-carbossilato (**2**) di partenza è un isomero definito, la presente sintesi da origine agli epossidi semichirali, nello

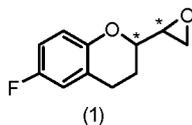
specifico alla miscela RS/RR oppure alla SS/SR miscela a seconda che l'etil carbossilato di partenza sia l'isomero R o l'isomero S.

Dalle miscele di epossidi semichirali è possibile effettuare la sintesi del nebivololo secondo metodi noti nell'arte, per esempio gli epossidi semichirali (RR + RS) ed (SS + SR) vengono fatti reagire separatamente con benzilammina nelle condizioni descritte in precedenza per ottenere i composti (9), (10), (11) e (12) separati. Quindi l'ammina (9) viene fatta reagire con l'eossido (12) per ottenere unicamente l'enantiomero (15), mentre l'ammina (10) viene fatta reagire con l'eossido (11) per ottenere unicamente l'enantiomero (13). I due derivati benzilati del nebivololo (13) e (15) vengono uniti in parti uguali e sottoposti ad idrogenazione catalitica per avere il nebivololo (Schema 12).



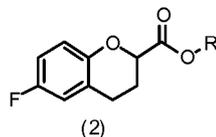
DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Secondo la presente invenzione gli epossidi di tipo
(1),

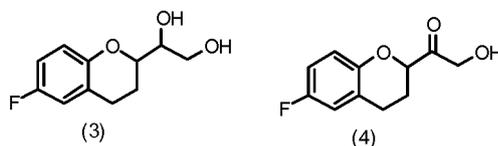


racemi o semichirali, vengono ottenuti con il
metodo descritto nello Schema 1 a partire da un
estere (2) dell'acido 6-fluorocroman 2-
carbossilico, sia in miscela racemica che come

enantiomero isolato, dove R è un gruppo alchilico C₁-C₆, preferenzialmente un gruppo etilico.



Questa conversione prevede la trasformazione dell'estere (2) nel diolo (3) passando per l'alfa idrossi chetone (4).



L'alfa idrossi ketone (4) si ottiene per trattamento di (2) con LiCH₂Br, a basse temperature ed in solvente organico inerte e successivo quenching a basse temperature.

L'organometallo LiCH₂Br può essere preferenzialmente ottenuto in situ aggiungendo una soluzione di BuLi ad una soluzione contenente l'estere (2) ed il CH₂Br₂ in solvente organico inerte. La temperatura è inferiore a -90°C preferenzialmente compresa tra -130°C e -95°, ed ancor più preferenzialmente -105°C e -95°C.

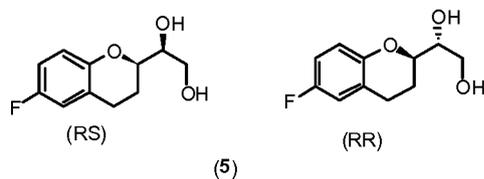
Il solvente appartiene alla famiglia degli idrocarburi o degli eteri, da solo o in miscela, preferibilmente tetraidrofurano da solo o in miscela.

Al completamento della reazione, mantenendo la miscela alla temperatura iniziale, viene aggiunta una soluzione acquosa, che può essere neutra o acida ma comunque utilizzata in quantità tale da mantenere l'ambiente in condizioni di alcalinità e preferibilmente 0.1 M NaHSO₄, e si lascia salire la temperatura fino a valori compresi tra -50 e -10°C, preferibilmente -30°C.

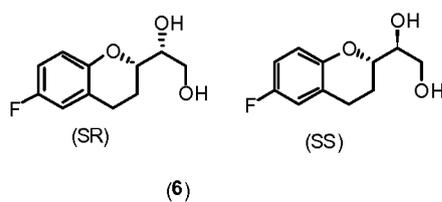
Si aggiunge a questo punto un riducente (LiBH₄, NaBH₄) e preferenzialmente NaBH₄ e si mantiene sotto agitazione sino a completa sparizione dell'alfa idrossichetone intermedio (4) per ottenere il diolo (3).

Un aspetto della presente invenzione riguarda la procedura a partire dall'estere cromano (2) enantiopuro secondo cui: si pone a reagire, nelle medesime condizioni descritte per l'estere (2) racemo, l'estere (2) come isomero R o,

alternativamente come isomero S, fino a fornire una miscela di dioli **(5)** costituita dagli isomeri RS + RR



o, alternativamente, da una miscela di dioli **(6)** costituita dagli isomeri SR + SS



Un altro aspetto caratteristico della presente invenzione è la procedura che permette la purificazione dei dioli **(3)** o delle miscele semichirali **(5)** o **(6)** ottenuti con il metodo precedente. Tale procedura prevede la dissoluzione del grezzo, ottenuto dalla sintesi dei dioli come prima descritta, in un solvente polare organico, quale metanolo, etanolo, acetonitrile, DMF, DMI,

NMP, e preferenzialmente metanolo, ed il successivo lavaggio della soluzione così ottenuta con un alcano C₅-C₁₀, immiscibile con il primo, e preferenzialmente eptano. Questo lavaggio permette di allontanare i prodotti secondari apolari alifatici generati durante la reazione con l'organometallo, in quanto il diolo (3) o le corrispondenti miscele di dioli semichirali (5) e (6) sono scarsamente solubili in solventi apolari organici.

Altro aspetto caratteristico della presente invenzione è rappresentato dalla reazione di formazione degli epossidi (1), dai dioli vicinali (3), condotta mediante tosilazione o mesilazione e successiva sostituzione nucleofila intramolecolare, bistadica o one-pot, realizzata in modo tale da non alterare il rapporto diastereomerico iniziale.

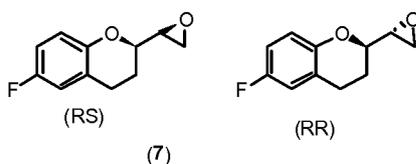
In questo caso si è sorprendentemente trovato che trattando il diolo (3) con una base (scelta tra LiH, NaH, KH, tBuOK e preferenzialmente NaH), in un solvente organico (scelto DMF, DMSO, NMP (N-metilpirrolidone) e DMI (dimetilimidazolidone),

preferenzialmente DMF, e lasciando il sistema sotto agitazione per tempi superiori ad un'ora, seguita dall'aggiunta di un agente mesilante o tosilante quale tosil cloruro, tosil imidazolo o mesil cloruro, e preferibilmente tosil cloruro, risulta nella conversione in situ in epossido senza alterazione del rapporto iniziale tra i diastereoisomeri.

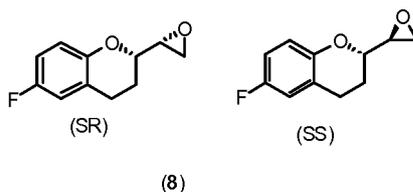
In alternativa si è soprendentemente scoperto che trattando il diolo (**3**) con una soluzione preformata di DMSO ed NaH, o di imidazolo e NaH in un solvente organico, seguita dall'aggiunta di un agente tosilante, scelto fra tosil cloruro o tosil imidazolo, preferibilmente tosil cloruro, si ottiene la conversione in situ in epossido senza alterazione del rapporto iniziale tra i diastereoisomeri. In alternativa lo stesso risultato viene ottenuto per trattamento dei dioli sciolti in un solvente organico non miscibile con l'acqua, con un agente tosilante scelto fra tosil cloruro o tosil imidazolo, preferibilmente tosil cloruro, in condizioni di Schotten-Baumann.

Una ulteriore alternativa è il trattamento di una soluzione del diolo (**3**) in un solvente organico non miscibile con l'acqua e contenente una base organica, preferenzialmente diisopropiletilammina, raffreddata e mantenuta ad una temperatura inferiore ai 25°C, preferenzialmente inferiore ai 4°C, con una soluzione di tosil cloruro in solvente organico, seguita dall'aggiunta di una soluzione acquosa di NaOH al 50%.

E' stato analogamente dimostrato ed è quindi oggetto della presente invenzione che trattando con i metodi appena descritti la miscela 'semichirale' di dioli (**5**) RS + RR o, alternativamente, la miscela 'semichirale' di dioli (**6**) SR + SS, si ottiene la miscela 'semichirale' di epossidi (**7**) RS + RR,



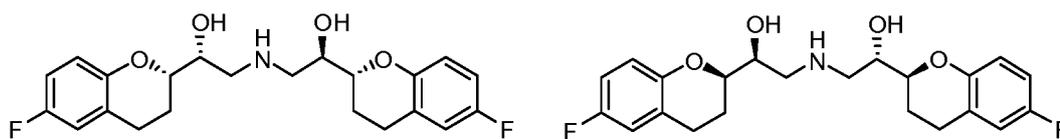
o, alternativamente, la miscela 'semichirale' di epossidi (**8**) SR + SS.



senza alterazione dei rapporti diasteromerici.

A titolo di esempio non limitativo, partendo dal diolo **(3)** (miscela di RS+SR:RR+SS in rapporto 1:1) ottenuta a partire dall'estere **(2)** racemo mediante la reazione organometallica descritta, si ottiene per tosilazione o mesilazione e sostituzione nucleofila intramolecolare base-catalizzata, secondo uno qualsiasi dei metodi sopra descritti, la miscela di epossidi **(1)** (RS+SR:RR+SS) in rapporto diastereoisomerico 1:1.

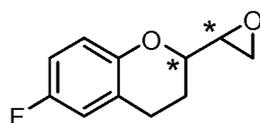
Costituisce altresì oggetto della presente invenzione la sintesi del nebivololo in forma di miscela racemica dei due enantiomeri [2S[2R[R[R]]] α, α' -[imino-bis (methylene)] bis[6-fluoro-chroman-2-methanol] e [2R[2S[S[S]]] α, α' -[imino-bis (methylene)] bis[6-fluoro-chroman-2-methanol], aventi le seguenti formule



Nebivololo (SRRR + RSSS)

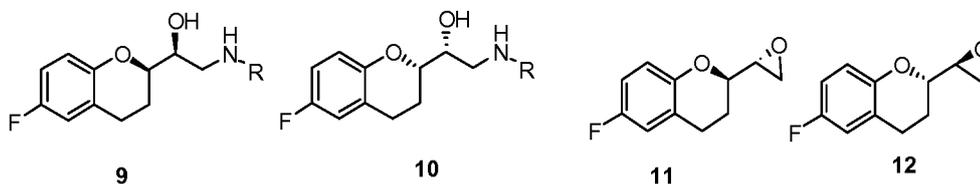
che comprende le seguenti fasi:

a) si pone a reagire una miscela dei quattro isomeri SR, RS, RR e SS dell'epossido (1)

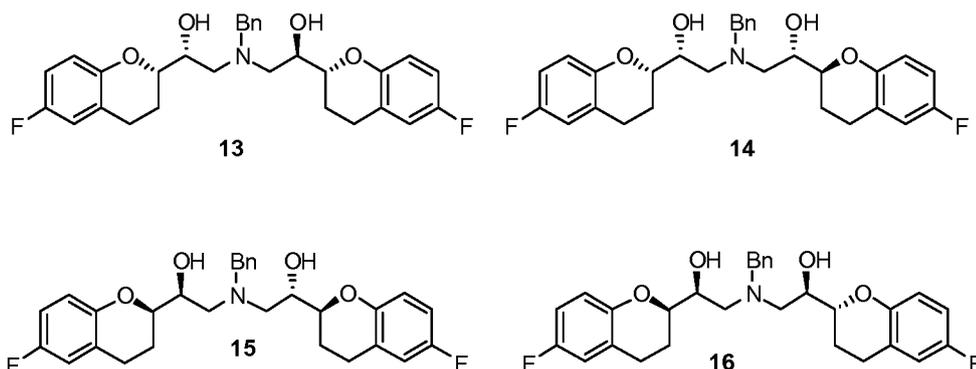


(1)

ottenuta secondo uno dei metodi appena descritti a partire dall'estere racemo (2), con la benzilammina in un solvente rappresentato da un alcool stericamente ingombrato scelto tra tert-BuOH, 2-metil-2-butanolo, 2-metil-2-pentanolo, usato da solo oppure in miscela con un solvente apolare preferibilmente cicloesano, per ottenere una miscela dei quattro composti **9**, **10**, **11** e **12**, da cui la coppia **9/10** viene separata dalla coppia **11/12**;



b) si pongono a reagire le ammine **9** e **10**, in miscela, con la coppia di epossidi **11** e **12**, in miscela, per ottenere una miscela di quattro composti (**13**, **14**, **15** e **16**);

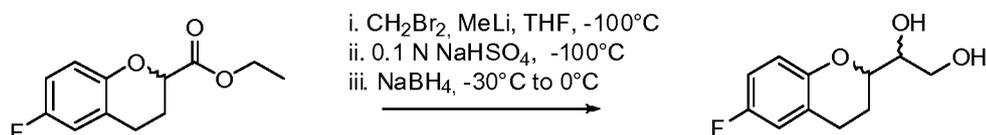


c) si separano i composti **13** ed **15** (RSSS + SRRR), in miscela, da **14** e **16** per cristallizzazione frazionata da 2-metil-2-butanolo, e successivamente da una miscela etil acetato/cicloesano,

d) si rimuove il gruppo protettore benzile dalla miscela **13** e **15**, ed opzionalmente si forma successivamente il sale idrocloruro, ad ottenere il prodotto finale Nebivololo o Nebivololo idrocloruro.

Un altro aspetto della presente invenzione è costituito dalla sintesi del nebivololo, che comprende le seguenti fasi:

- a) si risolvono cineticamente la miscela 'semichirale' di epossidi (7), e/o separatamente la miscela 'semichirale' di epossidi (8), ottenuti secondo i metodi sopra descritti a partire rispettivamente dall'estere cromano R o S, ponendole a reagire con benzil ammina in un alcool stericamente ingombrato scelto tra tert-BuOH, 2-metil-2-butanolo, 2-metil-2-pentanololo per ottenere i composti (9) e (11) e/o rispettivamente i composti (10) e (12).
- b) si reagisce l'ammino alcool (9) con l'eossido (12) ad ottenere il l-benzil nebivololo (15) e/o l'amminoalcool (10) con l'eossido (11) ad ottenere il d-benzil nebivololo (13)
- c) si rimuove il gruppo protettore benzile con la formazione del d- e/o l-nebivololo

ESEMPI**ESEMPIO 1: Sintesi dei dioli racemi****1-(6-fluorochroman-2-yl)ethane-1,2-diol**

Ad una soluzione di etil 6-fluorocroma-2-carbossilato racemo (2.2 g, 10 mmol) e dibromometano (1.35 mL) in THF anidro (40 mL) raffreddata a -100°C in atmosfera di azoto, viene aggiunta goccia a goccia, in un tempo di circa 30 minuti, una soluzione di 1.6M di MeLi in dietil etere (11.2 mL), precedentemente raffreddata a -78°C . L'agitazione viene mantenuta a -100°C per circa 1.0 h in totale, fino a sparizione del substrato estere (controllo TLC). A questo punto una soluzione 0.1N NaHSO_4 (5 mL) viene aggiunta alla stessa temperatura. Alla fine dell'addizione la temperatura viene lentamente portata a $-30/-20^\circ\text{C}$ e la miscela mescolata per 30 minuti. Quindi viene aggiunto NaBH_4 (0.3 g) e la risultante miscela mescolata, dopo aver allontanato il bagno

raffreddante, fino a completa riduzione dell'alfa idrossi chetone intermedio a diolo (circa 0.5 h). 1N NaHSO₄ viene aggiunto alla miscela sino a pH 5, la fase organica viene separata e la fase acquosa estratta con EtOAc. Gli estratti organici riuniti vengono lavati con acqua, seccati su Na₂SO₄, filtrati e concentrati a pressione ridotta per ottenere un liquido giallo e viscoso (2.05 g). L'analisi HPLC indica una purezza del 97% delle due coppie di dioli diastereoisomeriche (in rapporto sostanzialmente 1:1).

A scopi di caratterizzazione, le due coppie diastereomeriche di dioli sono state separate tramite flash cromatografia su silice (solventi EtOAc/etere di petrolio 1:1).

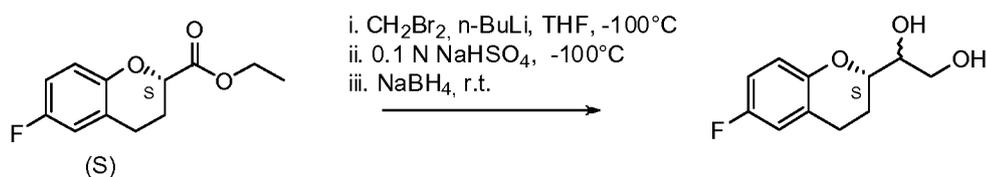
Isomero (RS/SR)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.98-6.82 (m, 2H); 6.75-6.67 (m, 1H), 4.92-4.90 (d, 1H, J = 6.0 Hz); 4.57 (t, 1H, J = 6.0 Hz); 3.95-3.88 (m, 1H); 3.60-3.50 (m, 2H); 3.50-3.40 (m, 1H); 2.80-2.60 (m, 2H); 2.10-1.98 (m, 1H); 1.76-1.63 (m, 1H).

Isomero (SS/RR):

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.98-6.80 (m, 2H); 6.75-6.67 (m, 1H), 4.80-4.76 (d, 1H, J = 6.0 Hz); 4.60 (t, 1H, J = 6.0 Hz); 4.00-3.94 (d, 1H, J = 14.0 Hz); 3.60-3.50 (m, 2H); 3.50-3.40 (m, 1H); 2.90-2.70 (m, 2H); 1.95-1.85 (m, 1H); 1.85-1.70 (m, 1H).

La configurazione delle due coppie diastereoisomeriche di dioli è stata attribuita sulla base della coppia di epossidi enantiomeri prodotta da ciascuna di esse.

ESEMPIO 2: sintesi dei dioli semichirali**(S)-1-(6-fluorochroman-2-yl)ethane-1,2-diol**

Ad una soluzione di (S)-etil 6-fluorocroma-2-carbossilato) (18 g, 80.3 mmol) e dibromometano (12.6 mL) in THF anidro (360 mL) raffreddata a -100°C in atmosfera di azoto, viene aggiunta goccia a goccia, in un tempo di 30 minuti, una soluzione di 1.6M di BuLi in esano (101 mL), precedentemente

raffreddata a -78°C . L'agitazione viene mantenuta a -100°C per 1.5 h in totale, fino a sparizione del substrato estere (controllo TLC). A questo punto una soluzione 0.1N NaHSO_4 (40 mL) viene aggiunta alla stessa temperatura. Alla fine dell'addizione la temperatura viene lentamente portata a $-30/-20^{\circ}\text{C}$ e mescolata per 30-50 minuti. Quindi viene aggiunto NaBH_4 (2.5 g) e la risultante miscela mescolata fino a completa riduzione dell'alfa idrossi chetone intermedio a diolo (circa 0.5 h). 1N NaHSO_4 viene aggiunto alla miscela sino a pH 5, la fase organica viene separata e la fase acquosa estratta con EtOAc. Gli estratti organici riuniti vengono lavati con acqua, seccati su Na_2SO_4 , filtrati e concentrati a pressione ridotta per ottenere un liquido giallo e viscoso (18 g). L'analisi HPLC mostra un rapporto di 1.1:1.0 dei due dioli (**6**) (SR:SS) diastereoisomerici.

In analogia a quanto descritto nell'Esempio 2 i dioli **5** (RS:RR) sono ottenuti a partire dall' (R)-etil 6-fluorocroma-2-carbossilato).

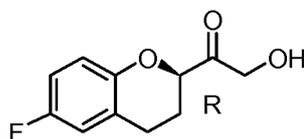
Esempio 3: Purificazione dei dioli

Il residuo contenente i dioli provenienti dall'esempio 2 (18 g) viene dissolto in CH_3OH (2

volumi). La risultante soluzione viene dibattuta con eptano (10 volumi). Dopo separazione delle fasi, la soluzione metanolica viene concentrata a pressione ridotta ottenendo un residuo viscoso (15 g). L'analisi $^1\text{H-NMR}$ indica l'assenza dei segnali relativi alle impurezze alifatiche prodotte nella reazione di formazione dei dioli medesimi. Il rapporto dei due dioli diastereoisomerici (RS:SS) rimane invariato in seguito a questo step di purificazione.

Esempio 4: isolamento e caratterizzazione dell'alfa-idrossichetone intermedio

Al fine di dimostrare un possibile meccanismo di reazione della reazione descritta negli Esempi 1 e 2, si è cercato di isolare l'alfa idrossichetone intermedio (4) della sintesi dei dioli RS:RR descritti per analogia nell'Esempio 2



(4)

La soluzione di reazione ancora a -20°C dopo il quench con NaHSO_4 e prima dell'aggiunta del riducente è stata depositata velocemente su una lastra preparativa di silice da 2.5 mm di spessore e fatta correre usando come eluente EtOAc/esano 1:1; $R_f = 0.4$, rivelazione UV. Il prodotto è stato recuperato per taglio della striscia di silice corrispondente, successivo lavaggio con acetonitrile seguito da rimozione del solvente.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN) δ 6.95-6.70 (m, 3H); 4.75-4.70 (m, 1H); 4.60-4.38 (AB system, 2H, $J = 17$ Hz); 2.90-2.60 (m, 2H); 2.20-2.00 (m, 1H); 1.90-1.60 (m, 1H) La riduzione dell'alfa idrossi chetone (**4**) con NaBH_4 produce la coppia di dioli RS:RR.

Esempio 5: Sintesi degli epossidi (1) dai dioli (3)

Uso di NaH e Tosilcloruro in DMF.

Ad una soluzione dei dioli ottenuti secondo l'esempio 1 in rapporto diastereoisomerico 1.1/1.0 (200 mg, 0.80 mmol) in DMF anidra (6 mL, 30 volumi) viene aggiunto NaH (48 mg, 2.0 mmol, 2.5 eq). La

miscela viene lasciata equilibrare (1 ora) dopodichè viene aggiunto tosilcloruro (305 mg, 1.60 mmol, 2 eq). Al termine della reazione (8 ore), la miscela viene diluita con MTBE (15 mL) e trattata con NaHSO₄ 1M (10 mL). La fase organica viene dibattuta con H₂O, seccata su Na₂SO₄ e concentrata a secchezza dando un residuo viscoso. L'analisi HPLC mostra la presenza degli epossidi (**1**) (purezza 75%) in rapporto diastereoisomerico 1.1/1.0.

Esempio 6: Sintesi degli epossidi (1) dai dioli (3)

Uso di NaH e DMSO in metil t-butiletere e TsCl

Ad una sospensione di NaH (2.70 g, 0.07 mol, 4 eq) in MTBE (75 mL), viene aggiunto DMSO anidro (10 mL, 0.14 mol, 8 eq) in atmosfera di N₂ a 50°C. Dopo 5-10 minuti, viene aggiunta una soluzione dei dioli (**3**) (5.00 g, 0.017 mol) in MTBE (75 mL) e la miscela viene agitata a 50°C per 1 ora. Dopo questo periodo, si aggiunge goccia a goccia una soluzione di tosil cloruro (5.00 g, 0.026 mol, 1.5 eq) in MTBE (50 mL) e la miscela viene tenuta in agitazione per 1 ora, controllando l'andamento tramite HPLC. Al termine della reazione la miscela viene filtrata, il filtrato lavato con MTBE (50 mL x 2) e i filtrati riuniti lavati con NaHSO₄ 1M (100

mL), NaHCO_3 (2x50 mL), e acqua (50 mL) e seccati su Na_2SO_4 . Il solvente viene rimosso a pressione ridotta a dare un residuo viscoso (resa 90%, purezza HPLC 95.5%, rapporto distereomero tra gli epossidi invariato).

Esempio 7: Sintesi degli epossidi (1) dai dioli (3)

Uso di NaH ed imidazolo

Ad una sospensione di imidazolo (190.6 mg, 2.80 mmol, 3.5 eq) e NaH (58 mg, 2.4 mmol, 3.0 eq) in un solvente quale DMF, DCM, THF, MTBE (3 mL) lasciata in agitazione per 10-15 minuti, si aggiungono i dioli (200 mg, 0.80 mmol) (rapporto diastereoisomerico 1.0:1.0) dissolti nel solvente utilizzato (3 mL), e dopo circa 10 minuti viene aggiunto tosilcloruro (213 mg, 1.10 mmol, 1.4 eq). Al termine della reazione (2-3 ore), la miscela viene diluita con MTBE (15 mL) e trattata con NaHSO_4 1M (10 mL). La fase organica viene dibattuta con H_2O , seccata su Na_2SO_4 e concentrata a secchezza dando un residuo viscoso. L'analisi HPLC mostra la presenza degli epossidi diastereoisomerici in rapporto 1.0/1.0 (purezza 90%).

Esempio 8: Sintesi degli epossidi (8) dai dioli (6)***Uso delle condizioni di Schotten Baumann***

Un sistema bifasico costituito dai dioli (**6**, SR/SS, rapporto diastereoisomerico 1.1/1.0) (100 mg, 0.40 mmol) in DCM (2.0 mL, 20 vol) e da una soluzione acquosa di NaOH al 50% (0.5 mL, 5 vol), viene mantenuto in vigorosa agitazione per 1 ora. Una soluzione di tosylimidazolo (115.6 mg, 0.52 mmol, 1.3 eq) in DCM (2.5 mL, 25 vol) viene gocciolata alla sospensione in 15 minuti a temperatura ambiente. Al termine della reazione (14 ore) la miscela viene versata in acqua (2 mL), la fase organica separata, lavata con acqua e seccata su Na₂SO₄. Il solvente viene rimosso a pressione ridotta dando un residuo viscoso. L'analisi HPLC mostra la presenza degli epossidi diastereomerici (**8**) (purezza 73%) in rapporto 1.1/1.0.

Esempio 9: Sintesi degli epossidi (8) dai dioli (6)***Uso di diisopropilettilamina e tosilcloruro a bassa temperatura***

Ad una soluzione contenente i dioli SR/SS (10.15 g, 47.87 mmol) (1.1/1.0), diisopropiletilammina (10.65 mL, 61.11 mmol, 1.3 eq) e dimetilamminopiridina (0.17 g, 1.43 mmol, 0.03 eq) in DCM (250 mL), viene aggiunto, a 0°C, tosile cloruro (10.9 g, 57.17 mmol, 1.2 eq). La miscela viene lasciata in agitazione a 4°C e al termine della reazione (12 ore), viene trattata con 2-(diisopropilammino)etilammina (2.0 mL, 11.43 mmol, 0.2 eq) per 15 minuti, quindi dibattuta con 0.1 M NaHSO₄ e acqua. Alternativamente la miscela può essere trattata con 8.5 g di resina (amminometil) polistirenica (1.5 mmol/g) per circa 1 ora e poi filtrata. Alla fase organica separata si aggiunge NaOH acquosa al 50% (30 mL) e si agita vivacemente fino a completezza della reazione di formazione degli epossidi (30 minuti). Si diluisce la miscela con acqua e la fase organica separata, viene lavata con 1 M NaHSO₄, con acqua e infine seccata su Na₂SO₄. Il solvente viene rimosso a pressione ridotta dando un residuo viscoso (11 g, resa 95%, rapporto diastereomerico degli epossidi **(8)** 1.1/1.0).

ESEMPIO 10: Risoluzione cinetica sulla miscela di epossidi (SS + SR).

Una soluzione della miscela di epossidi (SS +SR) (4.50 g, 22.5 mmol) e benzilammina (3.8 mL, 35 mmol) in 2-metil-2-butanolo (38 mL) viene mescolata a temperatura ambiente per 12 ore. Al termine della reazione, l'ammina (**10**, SR) formatasi viene filtrata sotto vuoto e seccata (1.90 g, 6.30 mmol). La soluzione filtrata viene versata in cicloesano (250 mL) e la soluzione così ottenuta viene lavata con 1M NaHSO₄ (100 mL) ed H₂O (50 mL x 2) e quindi concentrata a pressione ridotta per ottenere 1.30 (6.00 mmol)g di epossido (**12**) (SS).

La risoluzione cinetica sulla miscela di epossidi (RS + RR) viene condotta in maniera analoga a quanto descritto nell'Esempio sopra.

ESEMPIO 11: Sintesi del benzil 1-nebivololo (SSSR)

Il composto (RS)-2-benzilammino-1-(6-fluorocroman-2-il, **9**) etanolo e l'eossido (**12**, SS) vengono disciolti in etanolo assoluto (6 mL) e mantenuti a riflusso fino a scomparsa dei reagenti di partenza. Al termine della reazione si lascia arrivare la miscela a temperatura ambiente e si allontana a pressione ridotta il solvente.

ESEMPIO 12: Sintesi del d-benzil neбивololo (RRRS)

Il composto (SR)-2-benzilammino-1-(6-fluorocroman-2-il, **10**) etanolo e l'eossido (**11**, RR) vengono trattati come nell'Esempio 11 per ottenere il d-benzil neбивololo.

ESEMPIO 13: Sintesi del d,l-benzil neбивololo

L' l-benzil neбивololo descritto nell'Esempio 11 (3.00 g) ed il d-benzil neбивololo descritto nell'Esempio 12 (3.00 g) vengono riuniti e la miscela così ottenuta (6.0 g) viene ripresa in 2-metil-2-butanolo (36 mL) scaldata sino a dissoluzione (80°C) e lasciata a temperatura ambiente per 24h sotto leggera agitazione. Si

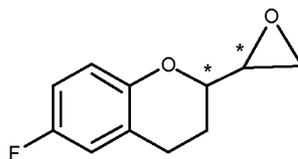
filtra il solido ottenuto riprendendo con 2-metil-2-butanolo (5 mL). Si secca sul filtro. Si ottengono 4.20 g di miscela cristallina a purezza 99.6%

ESEMPIO 14: Sintesi del nebivololo idrocloruro

Il composto d,l-benzil nebivololo (2.0 g, 4.0 mmol) viene dissolto in metanolo (160 mL) insieme a Pd(OH)₂/C al 20% (1% in peso). La miscela viene tenuta in agitazione in atmosfera di idrogeno. Al termine della reazione si filtra il catalizzatore su setto poroso e al filtrato si aggiunge HCl concentrato (0.52 mL). Si concentra a pressione ridotta la soluzione e il residuo ottenuto viene trattato a caldo con etanolo assoluto (20 mL). Il solido ottenuto viene filtrato e seccato sotto vuoto (1.7 g).

RIVENDICAZIONI

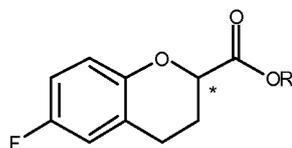
1. Processo per la preparazione di una miscela di epossidi **(1)**, attraverso l'intermedio diolo **(3)**,



(1)

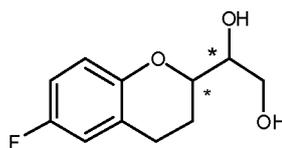
quali intermedi nella sintesi del neбивололо, comprendente i seguenti passaggi sintetici:

a) si pone a reagire l'estere **(2)**, in cui R è un gruppo alchilico C₁-C₆.



(2)

con LiCH₂Br, ad una temperatura minore di -90°C in solvente inerte, successivamente si aggiunge un mezzo acquoso alla stessa temperatura, ed in seguito si tratta la miscela acquosa con un agente riducente ad ottenere la miscela del diolo **(3)**;



(3)

b) si trasforma la miscela del diolo (3) così ottenuto nella miscela di epossidi (1).

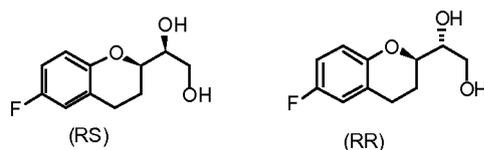
2. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui il passaggio (b) comprende i seguenti passaggi sintetici:

si tratta la miscela del diolo (3) con un agente mesilante o tosilante e successivamente, mediante una sostituzione intramolecolare, si genera la miscela di epossidi (1).

3. Processo secondo la rivendicazione 1 o 2 in cui si purificano i dioli (3) ottenuti al passaggio (a) mediante ripartizione tra un solvente organico polare ed un solvente apolare immiscibili tra loro, il diolo così purificato è quindi sottoposto al passaggio (b).

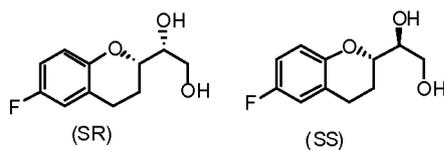
4. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui nel passaggio (a):

si pone a reagire l'estere (2) come isomero R o, alternativamente come isomero S, ottenendo una miscela di dioli (5) costituita dagli isomeri RS + RR



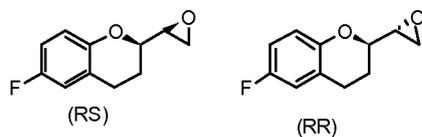
(5)

o, alternativamente, da una miscela di dioli (6) costituita dagli isomeri SR + SS



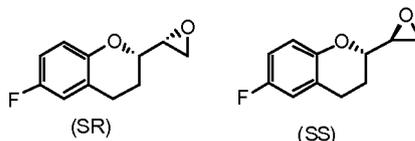
(6)

b) si tratta la miscela di dioli (5) RS + RR o, alternativamente, la miscela di dioli (6) SR + SS, con un agente mesilante o tosilante a dare la miscela 'semichirale' di epossidi (7) RS + RR



(7)

o, alternativamente, la miscela 'semichirale' di epossidi (8) SR + SS.



(8)

5. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4 in cui il passaggio sintetico a) viene condotto a temperatura compresa tra -130°C e -95°C .

6. Processo secondo la rivendicazione 5 in cui la temperatura è compresa tra -105°C e -95°C .

7. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6 in cui nel passaggio sintetico a) la soluzione acquosa utilizzata per il trattamento può essere neutra o acida ma comunque utilizzata in quantità tale da mantenere l'ambiente in condizioni di alcalinità.

8. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7 in cui il gruppo R rappresenta un etile.

9. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8 in cui si genera l'organometallo LiCH_2Br in situ aggiungendo una soluzione di BuLi ad una soluzione contenente l'estere (2) ed il CH_2Br_2 in solvente organico inerte a temperatura inferiore a -90° .

10. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9 in cui l'agente riducente nel passaggio sintetico a) è scelto tra NaBH_4 o LiBH_4 , preferenzialmente NaBH_4 .

11. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 3 a 10 in cui, nella fase di purificazione dei dioli, il solvente organico polare è scelto tra metanolo, etanolo, acetonitrile, DMF (dimetilformammide), DMI (dimetilimidazolidinone), NMP (N-metilpirrolidone), e preferenzialmente metanolo e il solvente apolare immiscibile con il primo è un $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ alcano o una miscela di $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ alcani, preferenzialmente eptano.

12. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 2 a 11, , in cui nel passaggio (b) si pone a reagire la miscela dei dioli in un

solvente organico scelto tra diclorometano, tertbutilmetil etere, tetraidrofurano, DMF, DMSO, NMP e DMI, e preferenzialmente DMF, con una base scelta tra LiH, NaH, KH, tBuOK e preferenzialmente NaH, opzionalmente in presenza di un sale di litio, potassio o cesio, e successivamente con un agente mesilante o tosilante scelto tra tosil cloruro (TsCl), tosil imidazolo e mesil cloruro, e preferenzialmente TsCl.

13. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 2 a 11 in cui, in alternativa a quanto descritto nella rivendicazione 12, si pone a reagire la miscela dei dioli con un sistema composto da una soluzione in solvente organico preformata scelta tra DMSO/NaH, o di imidazolo/NaH e un agente tosilante scelto tra tosil cloruro (TsCl), tosil imidazolo e preferenzialmente TsCl.

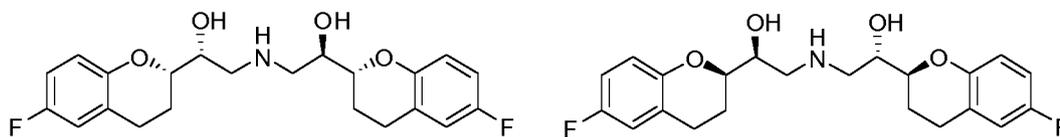
14. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 2 a 11, in cui, in alternativa a quanto descritto nelle rivendicazione 12 e 13, si pone a reagire la miscela dei dioli in un solvente organico non miscibile con l'acqua, con un agente

tosilante scelto fra tosil cloruro o tosil imidazolo, preferibilmente tosil cloruro, con 50% NaOH in acqua, nelle condizioni previste per la reazione di Schotten-Baumann.

15. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 2 a 11, in cui, in alternativa a quanto descritto nelle rivendicazione 12, 13 e 14, si pone a reagire la miscela dei dioli in un solvente organico non miscibile con l'acqua, e contenente una base organica, preferenzialmente diisopropiletilammina, raffreddata e mantenuta ad una temperatura inferiore ai 25°C, preferenzialmente inferiore ai 4°C, con una soluzione di tosil cloruro in solvente organico, seguita dall'aggiunta di una soluzione acquosa di NaOH.

16. Processo comprendente tutti i passaggi secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3 e da 5 a 15 per la sintesi del neivololo in forma di miscela racemica dei due enantiomeri [2S[2R[R[R]]]] α, α' -[imino-bis (methylene)] bis[6-fluoro-chroman-2-methanol] e [2R[2S[S[S]]]] α, α' -[imino-bis

(methylene)] bis[6-fluoro-chroman-2-methanol],
aventi le seguenti formule

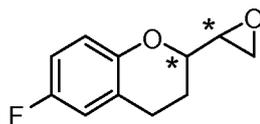


Nebivololo (SRRR + RSSS)

che comprende gli ulteriori passaggi in cui:

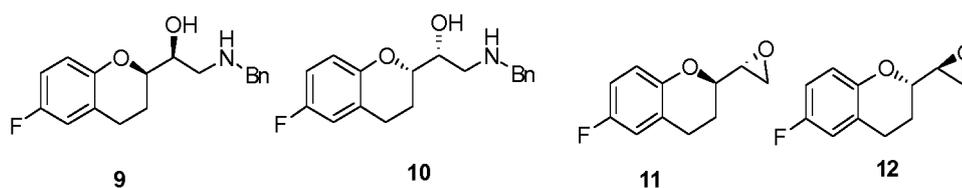
- a) si pone a reagire una miscela dei quattro isomeri SR, RS, RR e SS dell'eossido di formula

(1)

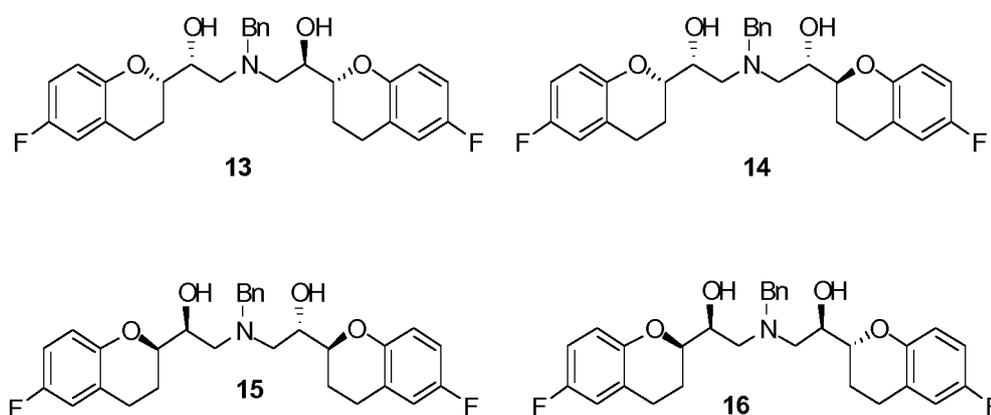


(1)

con la benzilammina in un solvente rappresentato da un alcool stericamente ingombrato scelto tra tert-BuOH, 2-metil-2-butanolo, 2-metil-2-pentanolo, usato da solo oppure in miscela con un solvente apolare preferibilmente cicloesano, per ottenere una miscela dei quattro composti **9**, **10**, **11** e **12**, da cui la coppia **9/10** viene separata dalla coppia **11/12**;



b) si pongono a reagire le ammine **9** e **10**, in miscela, con la coppia di epossidi **11** e **12**, in miscela, per ottenere una miscela di quattro composti (**13**, **14**, **15** e **16**);



c) si separano i composti **13** ed **15** (RSSS + SRRR), in miscela, da **14** e **16** per cristallizzazione frazionata da 2-metil-2-butanolo, e successivamente da una miscela etil acetato/cicloesano,

d) si rimuove il gruppo protettore benzile, ed opzionalmente si forma successivamente il sale idrocloruro, ad ottenere il prodotto finale Nebivololo o Nebivololo idrocloruro.

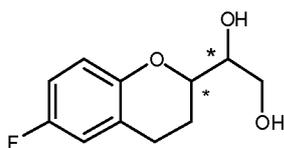
17. Processo secondo le rivendicazioni da 4 a 15, per la sintesi del neбиволоlo, che comprende le seguenti fasi:

a) si risolvono cineticamente la miscela 'semichirale' di epossidi (7), e/o separatamente la miscela 'semichirale' di epossidi (8) ponendole a reagire con benzil ammina in un alcool stericamente ingombrato scelto tra tert-BuOH, 2-metil-2-butanolo, 2-metil-2-pentanolo per ottenere i composti (9) e (11) e/o rispettivamente i composti (10) e (12);

b) si reagisce l'ammino alcool (9) con l'eossido (12) ad ottenere il l-benzil neбиволоlo (15) e/o l'amminoalcool (10) con l'eossido (11) ad ottenere il d-benzil neбиволоlo (13);

c) si rimuove il gruppo protettore benzile con la formazione del d- e/o l-neбиволоlo.

18. Processo di purificazione di dioli di formula (3)



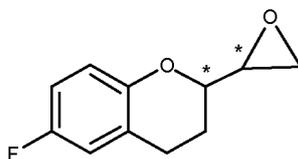
(3)

in cui una miscela grezza contenete i dioli è separata mediante ripartizione tra un solvente

organico polare ed un solvente apolare immiscibili tra loro.

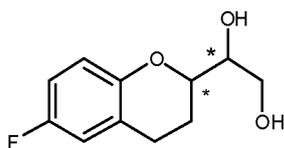
19. Processo di purificazione secondo la rivendicazione 18 in cui il solvente organico polare è scelto tra metanolo, etanolo, acetonitrile, DMF (dimetilformammide), DMI (dimetilimidazolidinone), NMP (N-metilpirrolidone), e preferenzialmente metanolo e il solvente apolare immiscibile con il primo è un C₅-C₁₀ alcano o una miscela di C₅-C₁₀ alcani, preferenzialmente eptano.

20. Processo per la preparazione di una miscela di epossidi (1),



(1)

quali intermedi nella sintesi del nebevolo, comprendente i seguenti passaggi sintetici: si tratta la miscela del diolo (3)



(3)

con un agente mesilante o tosilante e successivamente, mediante una sostituzione intramolecolare, si genera la miscela di epossidi **(1)**.

21. Processo secondo la rivendicazione 20, in cui si pone a reagire la miscela dei dioli in un solvente organico scelto tra diclorometano, tertbutilmetil etere, tetraidrofurano, DMF, DMSO, NMP e DMI, e preferenzialmente DMF, con una base scelta tra LiH, NaH, KH, tBuOK e preferenzialmente NaH, opzionalmente in presenza di un sale di litio, potassio o cesio, e successivamente con un agente mesilante o tosilante scelto tra tosil cloruro (TsCl), tosil imidazolo e mesil cloruro, e preferenzialmente TsCl.

22. Processo secondo la rivendicazione 20 in cui si pone a reagire la miscela dei dioli con un sistema composto da una soluzione in solvente organico

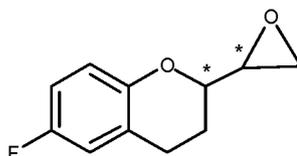
preformata scelta tra DMSO/NaH, o di imidazolo/NaH e un agente tosilante scelto tra tosil cloruro (TsCl), tosil imidazolo e preferenzialmente TsCl.

23. Processo secondo la rivendicazione 20, in cui si pone a reagire la miscela dei dioli in un solvente organico non miscibile con l'acqua, con un agente tosilante scelto fra tosil cloruro o tosil imidazolo, preferibilmente tosil cloruro, con 50% NaOH in acqua, nelle condizioni previste per la reazione di Schotten-Baumann.

24. Processo secondo la rivendicazione 20, in cui si pone a reagire la miscela dei dioli in un solvente organico non miscibile con l'acqua, e contenente una base organica, preferenzialmente diisopropiletilammina, raffreddata e mantenuta ad una temperatura inferiore ai 25°C, preferenzialmente inferiore ai 4°C, con una soluzione di tosil cloruro in solvente organico, seguita dall'aggiunta di una soluzione acquosa di NaOH.

CLAIMS

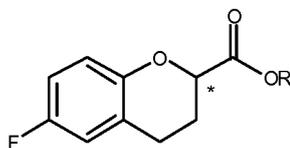
1. A process for the preparation of a mixture of epoxides **(1)**, through the intermediate diol **(3)**,



(1)

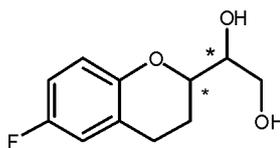
as intermediates in the synthesis of nebivolol, comprising the following synthetic steps:

a) reacting the ester **(2)**, wherein R is a C₁-C₆ alkyl group,



(2)

with LiCH₂Br, at a temperature lower than -90°C in an inert solvent, subsequently adding an aqueous medium at the same temperature, and thereafter treating the aqueous mixture with a reducing agent to obtain the mixture of the diol **(3)**;



(3)

b) transforming the mixture of the diol (3) thus obtained into the mixture of epoxides (1).

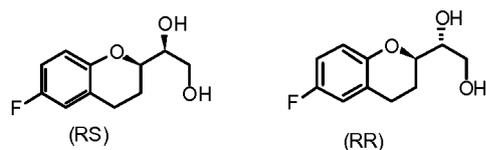
2. The process according to claim 1, wherein step (b) comprises the following synthetic steps:

treating the mixture of the diol (3) with a mesylating or tosylating agent, and subsequently, by an intramolecular substitution, generating the mixture of epoxides (1).

3. The process according to claim 1 or 2, wherein the diols (3) obtained at step (a) are purified by partitioning between a polar organic solvent and an apolar solvent immiscible with each other, the diol thus purified is then subjected to step (b).

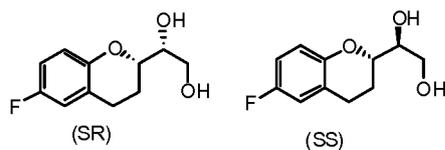
4. The process according to any one of the claims 1 to 3, wherein in step (a):

the ester (2) is reacted as R isomer, or, alternatively, as S isomer, obtaining a mixture of diols (5) consisting of RS + RR isomers



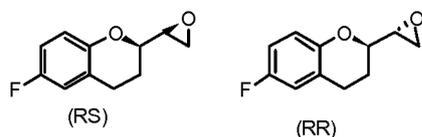
(5)

or, alternatively, of a mixture of diols (6) consisting of SR + SS isomers



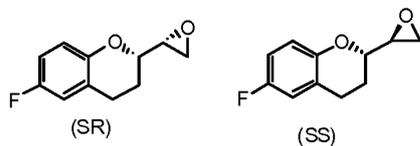
(6)

b) treating the mixture of RS + RR diols (5) or, alternatively, the mixture of SR + SS diols (6), with a mesylating or tosylating agent to yield the 'semichiral' mixture of RS + RR epoxides (7)



(7)

or, alternatively, the 'semi-chiral' mixture of SR + SS epoxides (8).



(8)

5. The process according to any one of the claims 1 to 4, wherein the synthetic step a) is conducted at a temperature comprised between -130°C e -95°C .
6. The process according to claim 5, wherein the temperature is comprised between -105°C and -95°C .
7. The process according to any one of the claims 1 to 6, wherein in synthetic step a) the aqueous solution used for the treatment may be neutral or acidic, but anyhow used in an amount such as to maintain the environment under alkalinity conditions.
8. The process according to any one of the claims 1 to 7, wherein group R represents an ethyl.
9. The process according to any one of the claims 1 to 8, wherein the organometallic compound LiCH_2Br is generated *in situ* by adding a BuLi solution to a solution containing the ester (2) and the CH_2Br_2 in an inert organic solvent at a temperature lower than -90° .
10. The process according to any one of the claims 1 to 9, wherein the reducing agent in synthetic

step a) is selected from NaBH_4 or LiBH_4 , preferentially NaBH_4 .

11. The process according to any one of the claims 3 to 10, wherein, in the diol purification step, the polar organic solvent is selected from methanol, ethanol, acetonitrile, DMF (dimethylformamide), DMI (dimethylimidazolidinone), NMP (N-methylpyrrolidone), and preferentially methanol, and the apolar solvent immiscible with the former is a C_5 - C_{10} alkane or a mixture of C_5 - C_{10} alkanes, preferentially heptane.

12. The process according to any one of the claims 2 to 11, wherein in step (b) the mixture of the diols is reacted in an organic solvent selected from dichloromethane, methyl tert-butyl ether, tetrahydrofuran, DMF, DMSO, NMP and DMI, and preferentially DMF, with a base selected from LiH , NaH , KH , tBuOK and preferentially NaH , optionally in the presence of a salt of lithium, potassium or cesium, and subsequently with a mesylating or tosylating agent selected from tosyl chloride

(TsCl), tosyl imidazole and mesyl chloride, and preferentially TsCl.

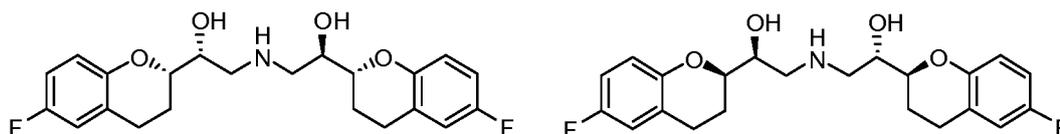
13. The process according to any one of the claims 2 to 11, wherein, alternatively to what described in claim 12, the mixtures of the diols is reacted with a system consisting of a preformed solution in an organic solvent, selected from DMSO/NaH, or of imidazole/NaH and a tosylating agent selected from tosyl chloride (TsCl), tosyl imidazole, and preferentially TsCl.

14. The process according to any one of the claims 2 to 11, wherein, alternatively to what described in claims 12 and 13, the mixture of the diols is reacted in an organic solvent non-miscible with water, with a tosylating agent selected from tosyl chloride or tosyl imidazole, preferably tosyl chloride, with 50% NaOH in water, under conditions provided for the Schotten-Baumann reaction.

15. The process according to any one of the claims 2 to 11, wherein, alternatively to what described in claim 12, 13 and 14, the mixture of the diols is reacted in an organic solvent non-miscible with

water, and containing an organic base, preferentially diisopropylethylamine, cooled and maintained at a temperature lower than 25°C, preferentially lower than 4°C, with a solution of tosyl chloride in organic solvent, followed by addition of an aqueous NaOH solution.

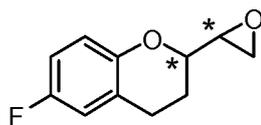
16. The process comprising all steps according to any one of the claims 1 to 3 and 5 to 15 for the synthesis of nebivolol in the form of racemic mixture of the two enantiomers [2S[2R[R[R]]]] α, α' -[imino-bis (methylene)] bis[6-fluoro-chroman-2-methanol] and [2R[2S[S[S]]]] α, α' -[imino-bis (methylene)] bis[6-fluoro-chroman-2-methanol], having the following formulas



Nebivololo (SRRR + RSSS)

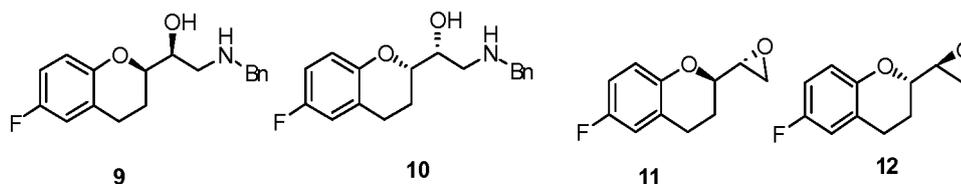
comprising the further steps wherein:

- a) a mixture of the four SR, RS, RR and SS isomers of the epoxide of formula (1)

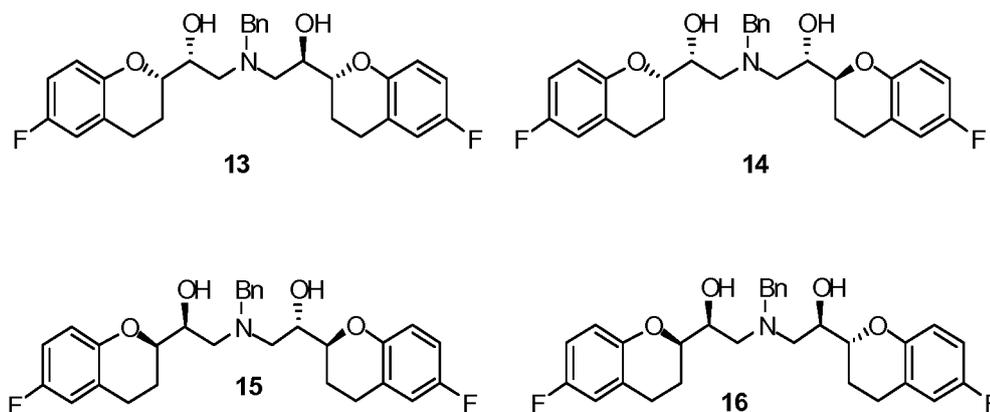


(1)

is reacted with benzylamine in a solvent represented by a sterically hindered alcohol selected from tert-BuOH, 2-methyl-2-butanol, 2-methyl-2-pentanol, used alone or in mixture with an apolar solvent, preferably cyclohexane, to obtain a mixture of the four compounds **9**, **10**, **11** and **12**, from which the pair **9/10** is separated from the pair **11/12**;



b) the amines **9** and **10**, in mixture, are reacted with the pair of epoxides **11** and **12**, in mixture, to obtain a mixture of four compounds (**13**, **14**, **15** and **16**);



c) the compounds **13** and **15** (RSSS + SRRR), in mixture, are separated from **14** and **16** by fractionated crystallization from 2-methyl-2-butanol, and subsequently from an ethyl acetate/cyclohexane mixture,

d) the protecting group benzyl is removed, and the hydrochloride salt is optionally subsequently formed, to obtain the final product Nebivolol or Nebivolol hydrochloride.

17. The process according to claims 4 to 15, for the synthesis of nebivolol, comprising the following steps:

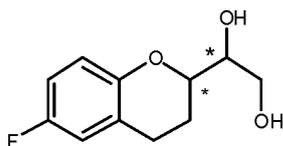
a) kinetically resolving the 'semichiral' mixture of epoxides (**7**), and/or separately the 'semichiral' mixture of epoxides (**8**), by reacting them with benzylamine in a sterically hindered alcohol selected from tert-BuOH, 2-methyl-2-butanol, 2-methyl-2-pentanol, to obtain the compounds (**9**) and (**11**) and/or respectively the compounds (**10**) and (**12**);

b) reacting the amino alcohol (**9**) with the epoxide (**12**), to obtain the l-benzyl nebivolol (**15**), and/or the amino alcohol (**10**) with the

epoxide (**11**), to obtain the d-benzyl neбиволол (**13**);

c) removing the protecting group benzyl with the formation of D- and/or L-neбиволол.

18. A process of purification of diols of formula (3)

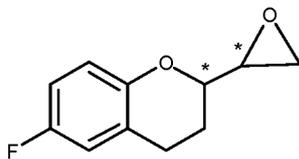


(3)

wherein a raw mixture containing the diols is separated by partitioning between a polar organic solvent and an apolar solvent immiscible with each other.

19. The purification process according to claim 18, wherein the polar organic solvent is selected from methanol, ethanol, acetonitrile, DMF (dimethylformamide), DMI (dimethylimidazolidinone), NMP (N-methylpyrrolidone), and preferentially methanol, and the apolar solvent immiscible with the former is a C₅-C₁₀ alkane or a mixture of C₅-C₁₀ alkanes, preferentially heptane.

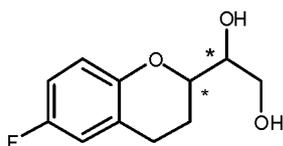
20. A process for the preparation of a mixture of epoxides **(1)**,



(1)

as intermediates in the synthesis of nebivolol, comprising the following synthetic steps:

treating the mixture of the diol **(3)**



(3)

with a mesylating or tosylating agent, and subsequently, by an intramolecular substitution, generating the mixture of epoxides **(1)**.

21. The process according to claim 20, wherein the mixture of diols is reacted in an organic solvent selected from dichloromethane, methyl tert-butyl ether, tetrahydrofuran, DMF, DMSO, NMP and DMI, AND preferentially DMF, with a base selected from LiH,

NaH, KH, tBuOK, and preferentially NaH, optionally in the presence of a salt of lithium, potassium or cesium, and subsequently with a mesylating or tosylating agent selected from tosyl chloride (TsCl), tosyl imidazole and mesyl chloride, and preferentially TsCl.

22. The process according to claim 20, wherein the mixture of the diols is reacted with a system consisting of a preformed solution in organic solvent, selected from DMSO/NaH, or of imidazole/NaH and a tosylating agent selected from tosyl chloride (TsCl), tosyl imidazole, and preferentially TsCl.

23. The process according to claim 20, wherein the mixture of the diols is reacted, in an organic solvent non-miscible with water, with a tosylating agent selected from tosyl chloride or tosyl imidazole, preferably tosyl chloride, with 50% NaOH in water, under the conditions envisaged for the Schotten-Baumann reaction.

24. The process according to claim 20, wherein the mixture of the diols is reacted in an organic

solvent non-miscible with water, and containing an organic base, preferentially diisopropylethylamine, cooled and maintained at a temperature lower than 25°C, preferentially lower than 4°C, with a solution of tosyl chloride in organic solvent, followed by addition of an aqueous NaOH solution.