

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 036157

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.10.07

(51) Int. Cl. C07D 407/04 (2006.01)
C07D 311/58 (2006.01)

(21) Номер заявки
201891456

(22) Дата подачи заявки
2017.01.23

(54) СПОСОБ СИНТЕЗА ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НЕБИВОЛОЛА

(31) 102016000005775

(32) 2016.01.21

(33) IT

(43) 2019.01.31

(86) PCT/IB2017/050332

(87) WO 2017/125900 2017.07.27

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

МЕНАРИНИ ИНТЕРНЭШНЛ
ОПЕРЭЙШНС ЛЮКСЕМБУРГ С.А.
(LU)

(72) Изобретатель:

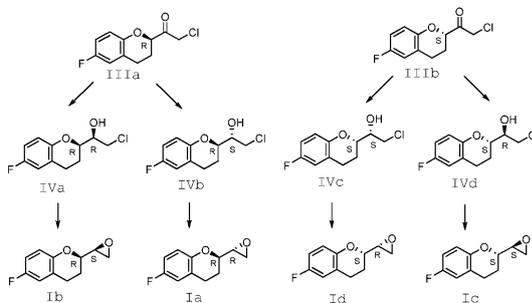
Бартоли Сандра, Маннучи Серена,
Гризелли Алессио, Стефанини
Алессио (IT)

(74) Представитель:

Угрюмов В.М. (RU)

(56) WO-A1-2010034927
WO-A2-2008040528
WO-A1-2012095707
CN-A-102190647
US-A-5929284

(57) Изобретение относится к новому способу синтеза промежуточных соединений, представляющих собой хроманилгалокетоны формулы (III) и 6-фтор-2-(оксиран-2-ил)хроманы формулы (I). Промежуточные соединения, полученные таким способом, могут быть использованы для синтеза небиволола.



B1

036157

036157

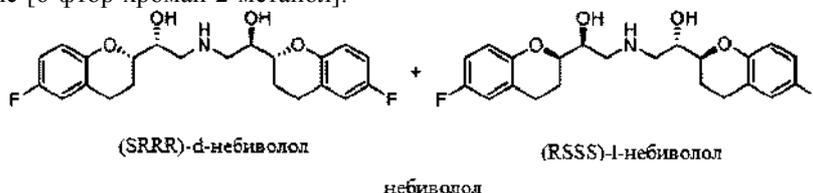
B1

Область техники настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к новому способу синтеза хроманилгалокетонных и оксиранил-хромановых соединений, которые являются подходящими для использования в качестве промежуточных соединений в синтезе небиволола.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

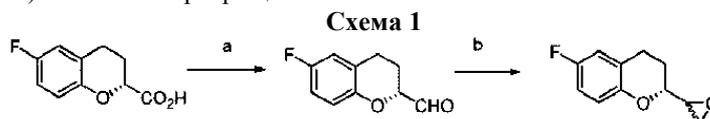
Небиволол представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров, содержащую [2S[2R[R[R]]]]- α,α' -[имино-бис-(метилен)]-бис-[6-фторхроман-2-метанол] и [2R[2S[S[S]]]]- α,α' -[имино-бис-(метилен)]-бис-[6-фторхроман-2-метанол]:



Тот факт, что молекула небиволола содержит четыре асимметрических центра, теоретически способных образовать 16 возможных стереоизомеров, число которых сокращается до 10 вследствие симметрии молекулы, объясняет сложность его структуры, и для его получения разработаны многочисленные синтетические подходы.

Эпоксид (I) в качестве основного промежуточного соединения в синтезе небиволола стал целью многочисленных синтетических подходов, разработанных для его получения.

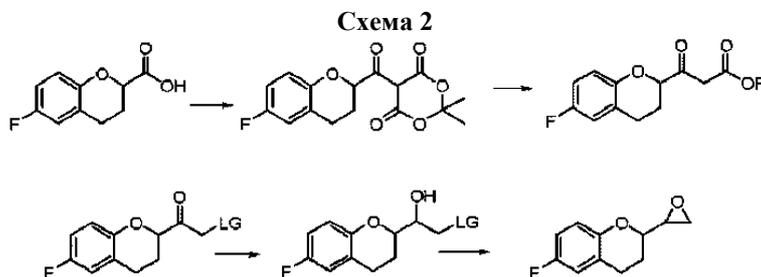
В документе EP 0334429 раскрыт синтез 6-фтор-2-(оксиран-2-ил)хроманэпоксида в форме индивидуальных диастереомеров RS и SR из сложного эфира хроманкарбоновой кислоты в соответствии со способом, широко известным в литературе для получения эпоксидов сложных эфиров карбоновых кислот. Сложный эфир 6-фтор-хроманкарбоновой кислоты, после разделения рацемической формы на два энантиомера с (+)-дегидроабетиламином, восстанавливают при низкой температуре диизобутилалюминийгидридом до соответствующего альдегида, который, в свою очередь, превращают в эпоксид посредством реакции с гидридом натрия и йодидом триметилсульфония в диметилсульфоксиде. Следующая схема синтеза (схема 1) описывает превращение кислоты R.



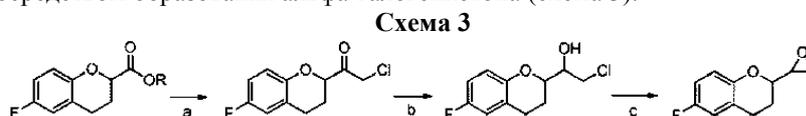
a) 1. CDI, THF, комн. темп.; 2. DIBALH, -70°C ; b) $(\text{CH}_3)_3\text{SO}^+\text{I}^-$, NaH, DMSO

Полученный 6-фтор-хроманилальдегид не отличается высокой устойчивостью и проявляет склонность к рацемизации, если он получен в оптически активной форме.

В документе EP 1803715 (Cimex) раскрыт синтез (схема 2), в котором хроманкарбоновую кислоту превращают в ацилхлорид и вводят в реакцию с кислотой Мельдрума (2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион) таким образом, чтобы затем получить соответствующий альфа-хлоркетон в три стадии. Альфа-хлоркетон затем подвергают восстановлению и циклизации с получением эпоксида. Однако последовательность процессов, пригодность которой также известна для хиральных кислот R и S, является длительной и трудоемкой.



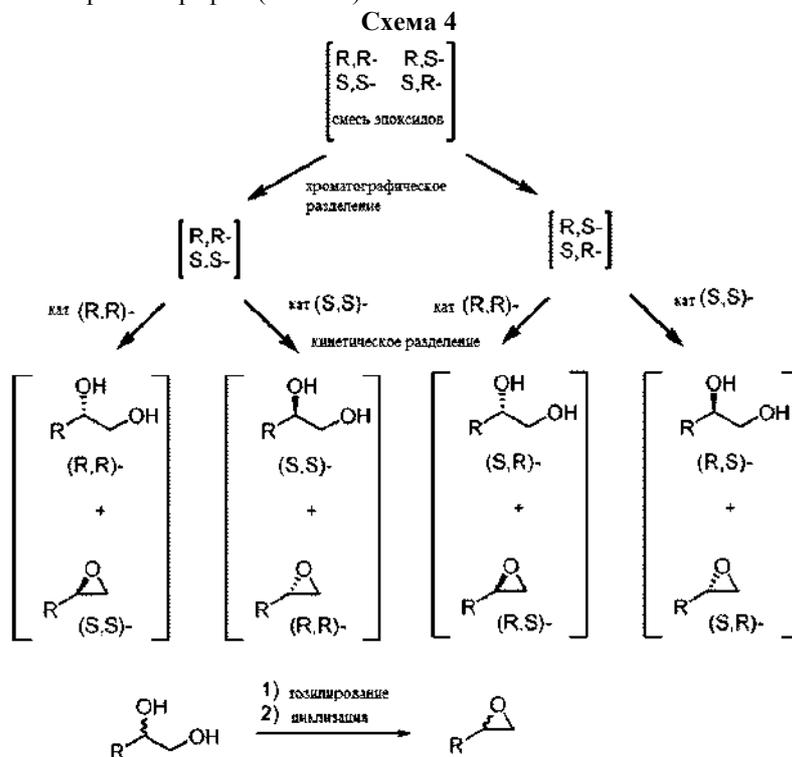
В документе WO 2010/034927 (Zach System) раскрыто получение эпоксидов из соответствующих сложных эфиров карбоновых кислот как в рацемической форме, так и в форме индивидуальных хиральных изомеров посредством образования альфа-галогенкетона (схема 3).



a. BuLi, CH_2BrCl , -80°C , затем AcOH; b. NaBH₄, EtOH, 0°C ; c. i-PrOH, NaOH

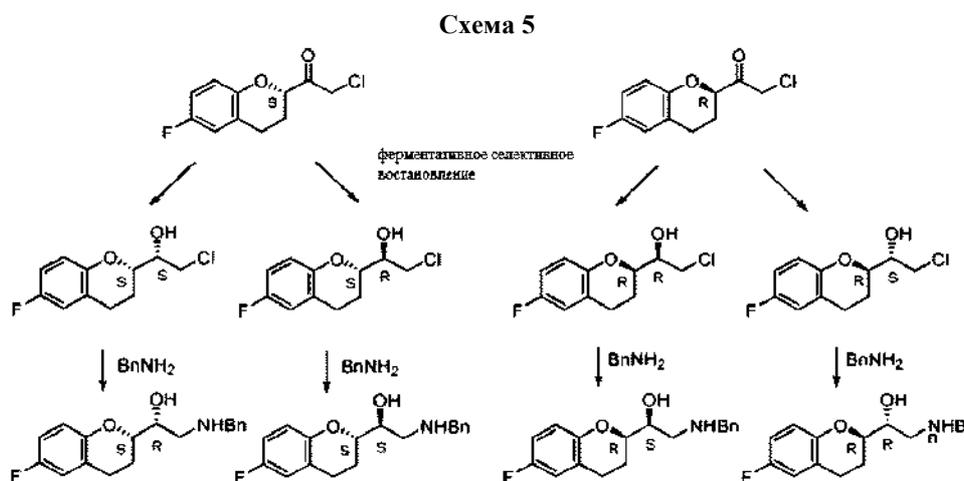
Сложный эфир хроманкарбоновой кислоты обрабатывают при очень низкой температуре LiCH_2Cl таким образом, чтобы получить, после гашения уксусной кислотой, соответствующий альфа-хлоркетон, который затем восстанавливают до альфа-хлорспирта и подвергают циклизации с получением эпоксида.

В документе WO 2008/064826 (Zach System) раскрыт применимый в промышленности способ, который делает возможным получение четырех возможных энантиомеров б-фтор-хроманэпоксида без применения хиральной хроматографии (схема 4).



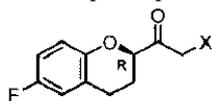
После хроматографического разделения двух диастереомерных эпоксидов (оба представляют собой рацемические смеси) каждый из двух изомеров подвергают энантиоселективному раскрытию цикла в присутствии хирального катализатора на основе кобальта. После окончания процесса непрореагировавший энантиомерически чистый диол и эпоксид легко разделяют с использованием способов, известных в литературе. Диолы обратно превращают в эпоксиды с использованием тозилации и циклизации. Тем не менее, в синтезе все же предусмотрено хроматографическое разделение двух диастереоизомеров.

В документе WO 2011/091968 (Corden Pharma) раскрыт способ получения энантиомерически чистых хроманилхлорспиртов посредством ферментативного восстановления соответствующих хлоркетонов (схема 5).

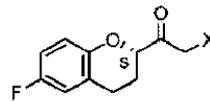


Хлорированные спирты, полученные таким способом, превращают в соответствующие аминспирты без превращения в эпоксиды посредством реакции с основным катализом. Реакция аминспиртов с соответствующими хлорированными спиртами приводит к различным изомерам небиволола. Обе такие реакции занимают весьма продолжительное время.

с) восстановление в неполярном растворителе галогензамещенного кетона формулы (IIIa) или (IIIb):

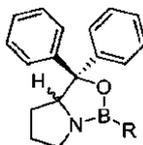


(IIIa)



(IIIb)

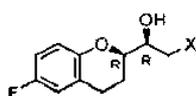
комплексом борана в присутствии катализатора, представляющего собой оксаборолидин (RCBS) формулы В

**Формула В**

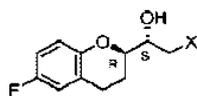
где R представляет собой метил или бутил,

причем указанный катализатор имеет хиральность R или S,

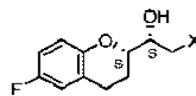
с получением соответствующего галогензамещенного спирта формулы (IV)



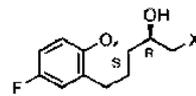
(IVa)



(IVb)



(IVc)



(IVd)

d) осуществление в реакционной смеси циклизации указанного спирта с водным раствором щелочного основания с получением соответствующих эпоксидов формулы (Ia)-(Id).

Следующий предмет настоящего изобретения представляет собой приведенный выше способ, включающий дополнительные стадии получения бензиламинов формулы (V), бензилнебиволола формулы (VI) и небиволола.

Способ, описанный в настоящем документе, делает возможным устранение недостатков известных путей синтеза, используемых для синтеза хроманилгалокетонов формулы (IIIa) и (IIIb) и для синтеза оксиранилхроманов формулы (Ia)-(Id), причем указанные недостатки вкратце представляют собой

продолжительность и сложность способов синтеза;

необходимость хроматографической очистки;

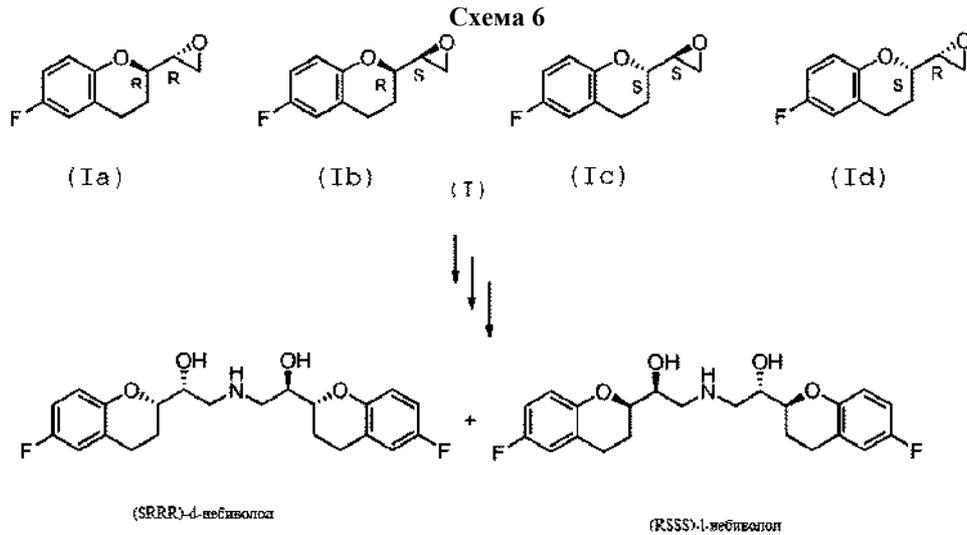
затруднительное применение в промышленном масштабе условий реакции, таких как очень низкие температуры или неустойчивость промежуточных соединений.

Эпоксиды, которые легко получают в промышленных количествах способом, составляющим предмет настоящего изобретения, могут быть использованы в синтезе активного ингредиента, представляющего собой небиволол.

Дополнительные преимущества и признаки настоящего изобретения становятся очевидными из следующего подробного описания.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

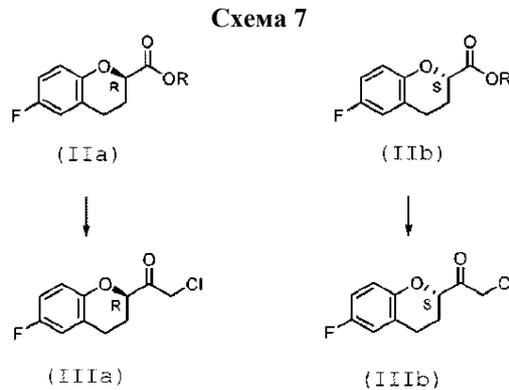
Настоящее изобретение раскрывает способ синтеза промежуточных соединений, представляющих собой хроманилгалокетоны формулы (IIIa) и (IIIb) и 6-фтор-2-(оксиран-2-ил)хроманы формулы (Ia)-(Id) (эпоксиды). Такие промежуточные соединения могут быть использованы в получении небиволола в соответствии со следующей схемой.



небиволол

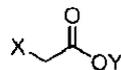
I. Хроманилгалокетоны (IIIa)-(IIIb).

Способ получения соединений (IIIa)-(IIIb) из исходных сложных эфиров (IIa) и (IIb) проиллюстрирован ниже на схеме 7.



Исходное вещество представляет собой сложный эфир 6-фтор-хроман-2-карбоновой кислоты формулы (IIa) и/или (IIb). Хотя такой сложный эфир может быть использован в рацемической форме, для целей настоящего изобретения его предпочтительно используют в форме чистого энантиомера (R) или (S).

Радикал R в формуле (II) представляет собой C₁-C₆-алкильная группа, предпочтительно метильная, этильная, н-пропильная, изопропильная или (н-, трет-, втор-) бутильная группа. Сложный эфир обрабатывают (стадия а) металлоорганическим соединением в присутствии альфа-галогензамещенной уксусной кислоты общей формулы А



Формула А

Металлоорганическое соединение может иметь формулу RMgX, в которой X представляет собой галоген и R представляет собой C₁-C₆-алкильный остаток. Алкильная группа может быть линейной или разветвленной, предпочтительно третичной. Например, такое соединение представляет собой хлорид трет-бутилмагния (t-BuMgCl). В качестве альтернативы соединение может представлять собой амид магния. Амид магния может быть получен, даже во время использования, из диалкиламина, например диизопропиламина, и RMgCl, в котором R представляет собой алкильную группу.

Альфа-галогензамещенная уксусная кислота формулы А может быть выбрана из таких кислот, в которых X представляет собой галоген, например F, Cl, Br, I, и Y представляет собой водород (H), или щелочной металл, или щелочноземельный металл, например Li, Na, K, Mg. В качестве примера кислота может представлять собой хлоруксусную кислоту или ее соль, т.е. хлорацетат натрия.

Реакция может быть осуществлена посредством добавления металлоорганического реагента, например t-BuMgCl, в капельном режиме в смесь, содержащую хроманильный сложный эфир (II) и кислоту. В качестве альтернативы металлоорганический реагент может быть добавлен, снова в капельном режиме, одновременно со сложным эфиром (II), в суспензию кислоты таким образом, что сохраняется вы-

сокое разбавление сложного эфира и металлоорганического основания в ходе реакции. Температуру поддерживают в диапазоне от -10 до 10°C, предпочтительно от -5 до 5°C или от -3 до 3°C.

Реакцию синтеза хроманилкетонов (III) осуществляют в инертном органическом растворителе, например в растворителе, принадлежащем к семейству простых эфиров. В качестве примера растворитель представляет собой тетрагидрофуран, в чистом виде или в смеси с метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЕ).

Следующая стадия (стадия b) представляет собой декарбоксилирование в реакционной смеси полученного промежуточного соединения, представляющего собой 2-хлор-3-(6-фторхроман-2-ил)-3-оксопропановую кислоту, и в результате этого получают соответствующие хроманилгалокетоны формулы (IIIa) или (IIIb). Указанные соединения получают в форме индивидуальных энантиомеров или рацемической смеси в зависимости от того, присутствует ли исходный сложный эфир в форме индивидуальных энантиомеров или в рацемической форме, соответственно. Очевидно, что, если он присутствует в рацемической форме, индивидуальные энантиомеры 6-фтор-хроманилгалокетона формулы (IIIa) или (IIIb) могут быть выделены из рацемической смеси в соответствии с любой технологией, которую считает подходящей для данной цели специалист в данной области техники.

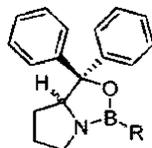
Водный раствор неорганической кислоты затем добавляют в реакционную смесь, полученную на стадии (a), предпочтительно медленно и при поддержании постоянной температуры, составляющей, например, от -5 до 5°C или от -3 до 3°C, для доведения pH смеси до уровня, который равняется или составляет менее чем 5; предпочтительно pH составляет от 1 до 3. Кислота может представлять собой, например, HCl или NaHSO₄. Продолжительность реакции для непосредственного получения галогензамещенных кетонов (IIIa), (IIIb) составляет приблизительно 20 мин. Смесь затем выдерживают в процессе перемешивания при комнатной температуре в течение по меньшей мере 30 мин.

Таким образом, галогензамещенные кетоны IIIa-b получают в одну стадию с повышенной химической чистотой 98%. Такая чистота может затем быть доведена до уровня, превышающего 99% (ВЭЖХ) после однократной кристаллизации.

Галогензамещенные спирты (IVa)-(IVd).

Способ, описанный выше, может включать дополнительную стадию (стадию c) энантиоселективного восстановления 6-фтор-хроманилгалокетона формулы (IIIa) или (IIIb) таким образом, что получают соответствующие галогензамещенные спирты (IVa)-(IVd).

Энантиоселективное восстановление осуществляют в присутствии катализатора, представляющего собой оксаборолидин (R-CBS), комплексом борана. Оксаборолидиновый катализатор имеет формулу V



Формула V

где в качестве R выбирают метил (Me) или бутил (Bu), получая MeCBS и BuCBS соответственно.

Сам катализатор имеет хиральность R или S: R-(R-CBS) или S-(R-CBS).

Реакцию восстановления осуществляют в неполярном растворителе. Оптимальный неполярный растворитель выбирают из циклогексана, метилциклогексана, гептана или их смесей. Комплекс борана выбирают из группы, включающей боран-диэтиланилин (BH₃·DEA), боран-диметилсульфид (BH₃·DMS), боран-тетрагидрофуран (BH₃·THF). Комплекс предпочтительно представляет собой BH₃·DEA.

Стереоселективность реакции восстановления зависит от используемого растворителя и от хиральности катализатора (R или S). В зависимости от хиральности катализатора будет получен спирт R или S соответственно. Следовательно, реакция восстановления хроманилгалокетона (III) производит четыре возможных диастереоизомера хроманилспирта формулы (IVa)-(IVd) в различных процентных соотношениях в зависимости от принятых условий. В частности, энантиоселективная реакция исходного (R)-хроманилгалокетона (IIIa) в присутствии катализатора R-(R-CBS) приведет к образованию хроманилгалоспирта формулы (IVa), в то время как реакция того же галогензамещенного кетона (IIIa) в присутствии катализатора S-(R-CBS) приведет к образованию хроманилгалоспирта формулы (IVb). В качестве альтернативы энантиоселективная реакция исходного (S)-хроманилгалокетона (IIIb) в присутствии катализатора R-(R-CBS) приведет к образованию хроманилгалоспирта формулы (IVd), в то время как реакция того же галогензамещенного кетона (IIIb) в присутствии катализатора S-(R-CBS) приведет к образованию хроманилгалоспирта формулы (IVc).

Температура реакции восстановления может составлять от 15 до 50°C, например от 25 до 45°C.

После окончания реакции комплекс борана может быть нейтрализован ацетоном, если это целесообразно.

Реакция, которая описана выше, приводит к образованию галогензамещенных спиртов с диастереомерной чистотой, составляющей по меньшей мере 90%.

Как представлено в табл. 1, конкретный выбор неполярного растворителя и хиральности катализатора делает возможным получение диастереомерных смесей с высокой степенью обогащения одним из диастереоизомеров формулы (IVa)-(IVd).

Таблица 1

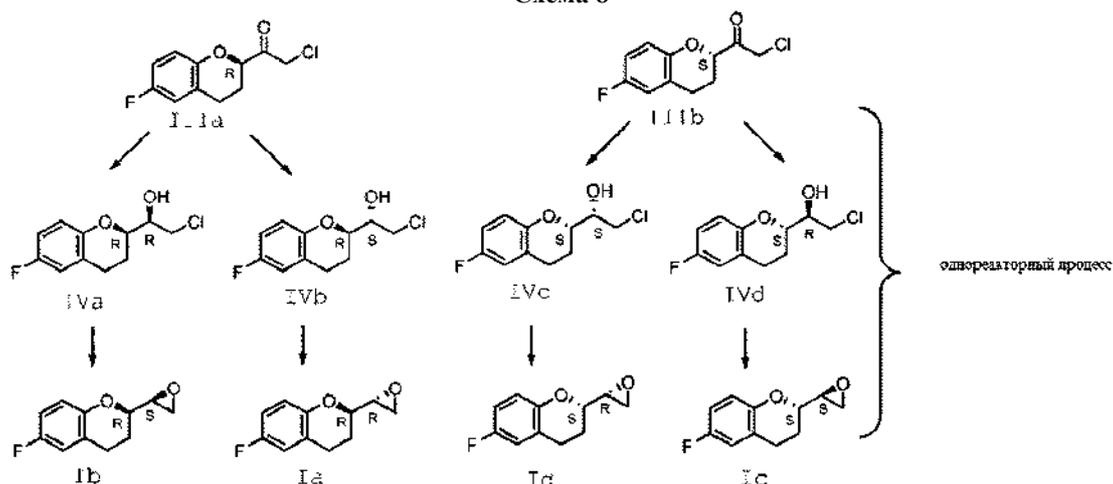
№	III	MeCBS или BuCBS	Диастереомеры
1	IIIa(R)	S	Ia(RR)/Ib(RS)
2	IIIb(S)	R	Ic(SS)/Id(SR)
3	IIIa(R)	R	Ia(RR)/Ib(RS)
4	IIIb(S)	S	Ic(SS)/Id(SR)

№	Растворитель	Диастереомерный избыток (Ia/Ib или Ic/Id)
1 или 2	THF	80/20
	DCM	85/15
	Толуол	88/12
	Ксилол	98/2
	Циклогексан	98/2
	Метилциклогексан	98/2
	Гептан	96/4
3 или 4	THF	27/73
	DCM	24/76
	Толуол	21/79
	Ксилол	18/82
	Циклогексан	10/90
	Метилциклогексан	10/90
	Гептан	12/88

I. Фтороксиранилхроман.

Способ, описанный выше, может включать дополнительную стадию одnoreакторной внутримолекулярной циклизации (стадия d) хроманилгалоспиртов формулы (IV) таким образом, чтобы эпоксиды (Ia)-(Id) получались согласно следующей схеме.

Схема 8



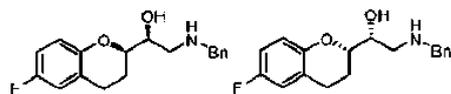
Циклизацию осуществляют посредством добавления в реакционную смесь водного раствора щелочного основания, такого как NaOH, LiOH или KOH. Основание предпочтительно представляет собой 50% водный раствор.

Основание добавляют при низкой температуре, составляющей, например, 0°C. Получаемую таким способом смесь можно затем выдерживать при комнатной температуре.

Эпоксиды формулы (I), полученные, как описано выше, представляют собой промежуточные соединения в получении небиволола в форме рацемической смеси двух энантиомеров, представляющих собой [2S[2R[R[R]]]]- α, α' -[имино-бис-(метилен)]-бис-[6-фтор-хроман-2-метанол] и [2R[2S[S[S]]]]- α, α' -

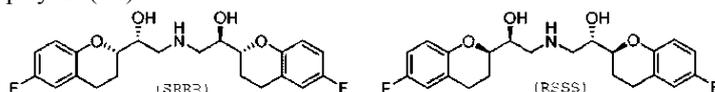
[имино-бис-(метилден)]-бис-[6-фтор-хроман-2-метанол].

Для этой цели в способ, описанный выше, могут быть интегрированы дополнительные хорошо известные стадии, на которых изомер SR эпоксида (Id) и изомер RS эпоксида (Ib) индивидуально реагируют с бензиламином таким образом, что получают соответствующие бензиламины RS и SR формулы (V)



(V)

Указанные амины могут затем реагировать индивидуально с хроманилэпоксидами подходящей конфигурации. В частности, амин (V) RS реагирует с эпоксидом SS (Ic), и амин (V) SR реагирует индивидуально с эпоксидом RR (Ia) таким образом, что получают индивидуальные изомеры RSSS и SRRR бензилнебиволола формулы (VI)



Формула VI

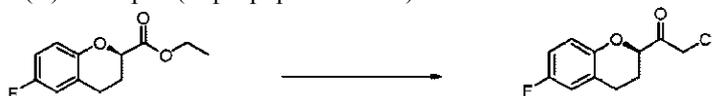
Изомер SRRR и изомер RSSS бензилнебиволола можно затем воссоединять и кристаллизовать таким образом, чтобы получать рацемическую смесь. Защитную бензильную группу можно затем удалять с образованием гидрохлоридной соли таким путем, чтобы получать конечный продукт, представляющий собой гидрохлорид небиволола ((SRRR)-d-небиволол + (RSSS)-1-небиволол).

Удаление бензильной группы может быть осуществлено, например, посредством каталитического гидрирования с использованием катализатора Pd(OH)₂. В таких условиях гидрирование может быть осуществлено при соотношении уксусной кислоты в качестве растворителя и воды, составляющем 7:1.

Гидрохлоридная соль может быть получена посредством катионного обмена с раствором NaCl.

Примеры

Пример 1. Синтез (R)-2-хлор-1-(6-фторхроман-2-ил)этан-1-она



Раствор 1 M t-BuMgCl в THF (21 л, 21 моль) и раствор, содержащий 1,6 кг (7,2 моль) карбоксилированного (R)-этил-6-фторхроманила (IIa) в МТБЕ (8 л), добавляли в капельном режиме и одновременно в суспензию хлорацетата натрия (1,74 кг, 15,1 моль) в МТБЕ (8 л) при 0°C в атмосфере азота. Скорости капания двух растворов регулировали таким образом, чтобы осуществлять одновременное капание двух растворов, обеспечивая при этом, чтобы температура оставалась в диапазоне от -3 до 3°C в течение всего процесса добавления (от 1,5 до 2,0 ч). После окончания добавления реагентов раствор продолжали перемешивать при температуре от -3 до 3°C. После подтверждения завершения реакции посредством анализа методом ВЭЖХ суспензию добавляли в капельном режиме в смесь, состоящую из раствора 50% H₂SO₄ (5,4 кг), льда (17 кг) и H₂O (17 кг), и выдерживали при температуре -5°C, обеспечивая, чтобы температура оставалась в диапазоне от 0 до 5°C в течение добавления. После окончания добавления проверяли, чтобы значение pH водной фазы находилось в диапазоне от 1 до 3, затем раствор доводили до комнатной температуры, продолжая его перемешивание в течение 20 мин. Органическую фазу отделяли и обрабатывали 150 мл насыщенного раствора NaHCO₃ (13,2 кг), 150 мл смеси NaHCO₃/H₂O в соотношении 1:3 (13,2 кг) и, наконец, водой (13,2 кг).

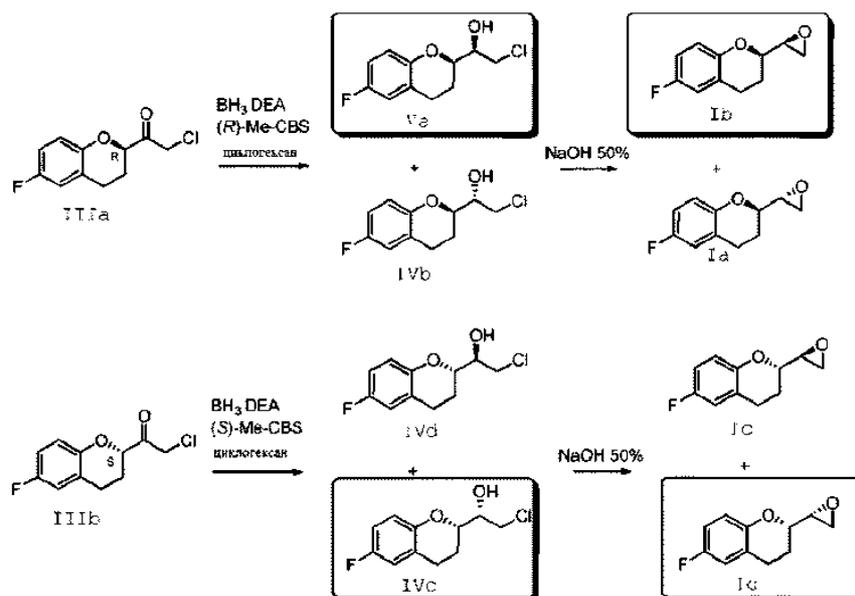
Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, осуществляя три смены растворителя (по 360 мл изопропанола в каждом случае), а затем смесь кристаллизовали из изопропанола (3,9 кг, 1,5 объема), получая в результате 1,3 кг твердого вещества (выход 79%, чистота ВЭЖХ >99%).

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 6,98-6,90 (м, 2H); 6,90-6,84 (м, 1H); 4,90-4,86 (д, 1H, J=16,0 Гц); 4,89-4,87 (м, 1H); 4,79-4,75 (д, 1H, J=16,0 Гц); 2,88-2,78 (м, 1H); 2,72-2,60 (м, 1H); 2,25-2,10 (м, 1H); 2,08-1,93 (м, 1H).

Пример 2. Синтез (S)-2-хлор-1-(6-фторхроман-2-ил)этан-1-она.

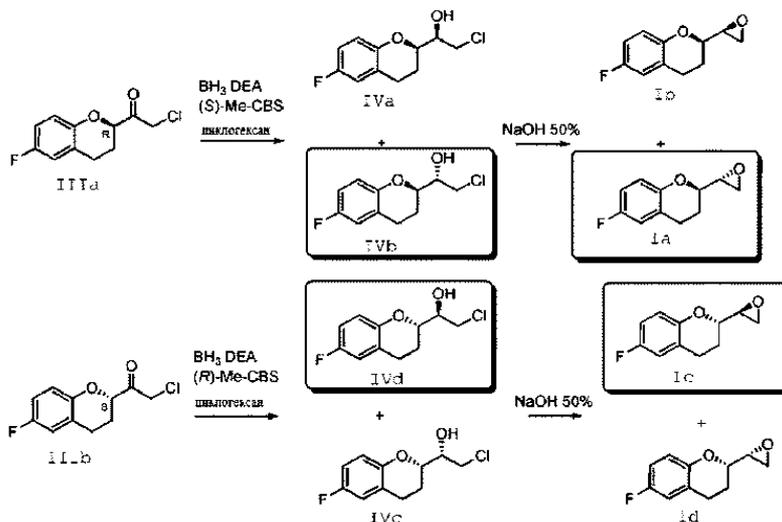
Методику, описанную в примере 1, применяли аналогичным образом к изомеру карбоксилированного (S)-этил-6-фторхроманила (IIb), получая в результате равный выход соответствующего продукта, представляющего собой (S)-6-фторхроманилхлоркетон (IIb).

Пример 3. Синтез (R)-6-фтор-2-((S)-оксиран-2-ил)хромана и (S)-6-фтор-2-((R)-оксиран-2-ил)хромана



(R)-Метилоксазаборолидин ((R)-MeCBS) или (S)-метилоксазаборолидин ((S)-MeCBS) (35,9 г, 0,129 моль, 3,3%) добавляли в раствор $\text{BH}_3\cdot\text{DEA}$ (0,70 кг, 4,3 моль) в циклогексане (8 кг) в потоке N_2 и полученную суспензию продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 15 мин. Хлоркетоны (IIIa) или (IIIb) (0,9 кг, 3,9 моль) добавляли соответственно в указанную восстановительную смесь порциями по 45 г через каждые 10 мин. Через 20 мин после заключительного добавления анализ методом ВЭЖХ показывала, что исходное вещество почти полностью исчезало (6-фторхроманилхлоркетон составлял менее 0,5%) и образовывался преимущественно изомер (R)-2-хлор-1-((R)-6-фторхроман-2-ил)этан-1-ол (IVa) (энантиомерная чистота 90%), а не изомер (S)-2-хлор-1-((R)-6-фторхроман-2-ил)этан-1-олом (IVb) или соответственно в случае использования (IIIb) в качестве исходного вещества, изомер (S)-2-хлор-1-((S)-6-фторхроман-2-ил)этан-1-ол (IVd), а не (R)-2-хлор-1-((S)-6-фторхроман-2-ил)этан-1-ол (IVc), в зависимости от хиральности используемого катализатора. Ацетон (0,7 кг) медленно добавляли в капельном режиме в реакционную смесь, охлаждаемую до 0-5°C, затем ее доводили до комнатной температуры и продолжали перемешивание в течение 1 ч. После этого водный раствор 50% NaOH (16 кг) добавляли в капельном режиме в смесь, охлаждаемую до 0-5°C, продолжая перемешивание при комнатной температуре (12-15 ч). После фильтрования смеси органическую фазу отделяли, обрабатывали 1 М H_2SO_4 (7,5 кг), а затем H_2O (2×8 кг), и растворитель удаляли при пониженном давлении таким образом, чтобы получить, соответственно, (R)-6-фтор-2-((S)-оксиранил)хроман (Ib) или (S)-6-фтор-2-((R)-оксиранил)хроман (Id), причем выход для двух стадий составлял 90%.

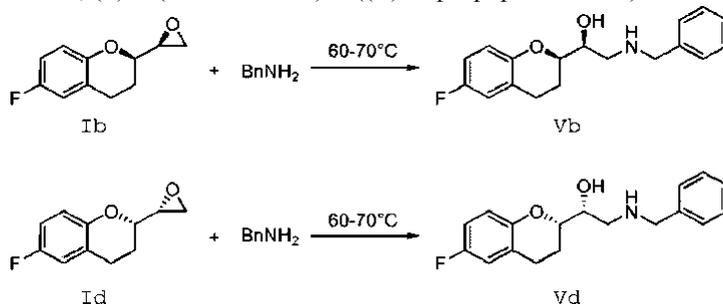
Пример 4. Синтез (R)-6-фтор-2-((R)-оксиран-2-ил)хромана и (S)-6-фтор-2-((S)-оксиран-2-ил)хромана



(R)-Метилоксазаборолидин ((R)-MeCBS) или (S)-метил оксазаборолидин ((S)-MeCBS) (35,9 г, 0,129 моль, 3,3%) добавляли в раствор $\text{BH}_3\cdot\text{DEA}$ (0,70 кг, 4,3 моль) в циклогексане (8 кг) в потоке N_2 и

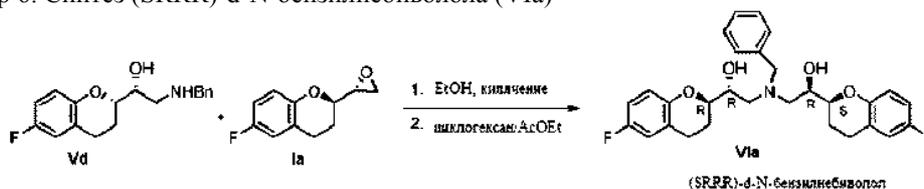
полученную суспензию продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 15 мин. Хлор-ацетон (IIIa) или (IIIb) (0,9 кг, 3,9 моль) добавляли соответственно в указанный восстановительный раствор порциями по 45 г через каждые 10 мин. Через 20 мин после заключительного добавления анализ методом ВЭЖХ показывал, что исходное вещество почти полностью исчезало (6-фторхроманилхлоркетон составлял менее 0,5%) и образовывался преимущественно (S)-2-хлор-1-((R)-6-фторхроман-2-ил)этан-1-ол (IVb) (диастереомерная чистота 98%), а не энантиомер (R)-2-хлор-1-((R)-6-фторхроман-2-ил)этан-1-ол (IVa), или изомер (R)-2-хлор-1-((S)-6-фторхроман-2-ил)этан-1-ол (IVd), а не соответствующий изомер (S)-2-хлор-1-((S)-6-фторхроман-2-ил)этан-1-ол (IVc), в зависимости от хиральности используемого катализатора. Ацетон (0,7 кг) медленно добавляли в капельном режиме в реакционную смесь, охлаждаемую до 0-5°C, затем ее доводили до комнатной температуры и продолжали перемешивание в течение 1 ч. После этого водный раствор 50% NaOH (16 кг) добавляли в капельном режиме в смесь, охлаждаемую до 0-5°C, продолжая перемешивание при комнатной температуре (12-15 ч). После фильтрования смеси органическую фазу отделяли, обрабатывали 1 М H₂SO₄ (7,5 кг), а затем H₂O (2×8 кг) и растворитель удаляли при пониженном давлении таким образом, чтобы получить, соответственно, (R)-6-фтор-2-((R)-оксиран-2-ил)хроман (Ia) и (S)-6-фтор-2-((S)-оксиран-2-ил)хроман (Ic), причем выход для двух стадий составлял 90%.

Пример 5. Синтез амина Vb RS и Vd SR из эпоксидов Ib RS и Id SR (R)-2-(бензиламино)-1-((S)-6-фторхроман-2-ил)этан-1-ол; (S)-2-(бензиламино)-1-((R)-6-фторхроман-2-ил)этан-1-ол



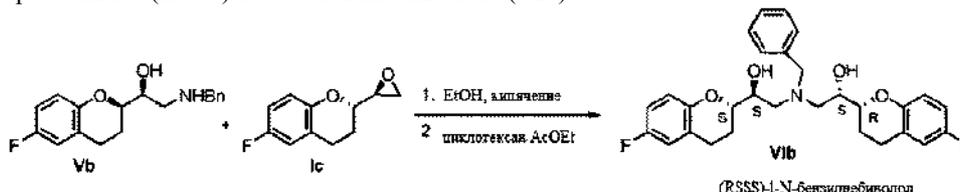
Эпоксид (Ib) или (Id) (0,68 кг, 3,5 моль) суспендировали в BnNH₂ (3,76 кг). Смесь нагревали при 60-70°C в течение 2 ч (полная солюбилизация), затем температуру увеличивали до 90±5°C и в вакууме отгоняли половину добавленного BnNH₂. После охлаждения до комнатной температуры гептан (6,1 кг) добавляли в реакционную смесь, которую продолжали интенсивно перемешивать уже при комнатной температуре в течение по меньшей мере 12 ч. Полученную суспензию фильтровали, полученное твердое вещество суспендировали в циклогексане (7 кг), суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин, а затем медленно охлаждали до комнатной температуры, и продолжали перемешивание в течение 1-2 ч. После фильтрования и высушивания в вакуумной печи при 35°C в течение по меньшей мере 8 ч (S)-2-(бензиламино)-1-((R)-6-фторхроман-2-ил)этан-1-ол (Vb) и (R)-2-(бензиламино)-1-((S)-6-фторхроман-2-ил)этан-1-ол (Vd) с чистотой более 98% (ВЭЖХ) и выходом, составляющим 63%, получали соответственно из хлоркетонов (IIIa) и (IIIb).

Пример 6. Синтез (SRRR)-d-N-бензилнебиволола (VIa)



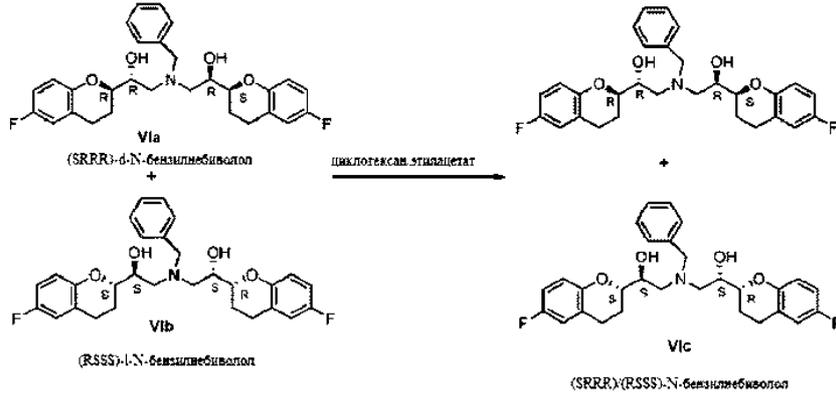
(R)-2-(Бензиламино)-1-((S)-6-фторхроман-2-ил)этан-1-ол (Vd) (0,66 кг) добавляли в раствор эпоксида (Ia) (0,45 кг) в абсолютном этаноле (2,5 л). Суспензию нагревали при 80-90°C в течение 24-48 ч до завершения реакции (содержание исходных реагентов составляло менее 2%).

Пример 7. Синтез (RSSS)-l-N-бензилнебиволола (VIb)



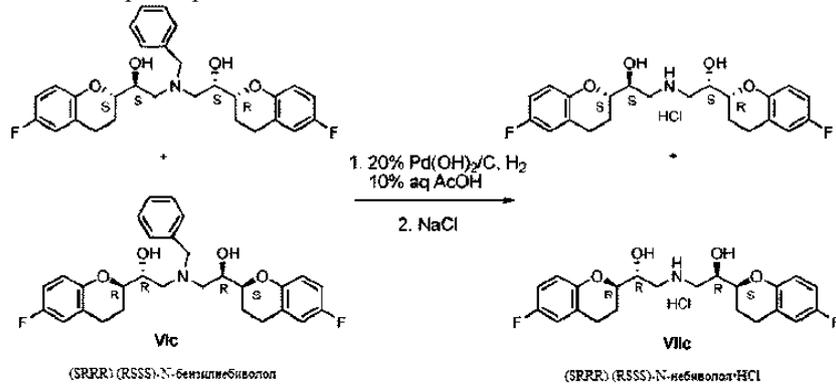
(R)-2-(Бензиламино)-1-((S)-6-фторхроман-2-ил)этан-1-ол Vb (0,66 кг) добавляли в раствор эпоксида (Ic) (0,45 кг) в абсолютном этаноле (2,5 л). Суспензию нагревали при 80-90°C в течение 24-48 ч до завершения реакции (содержание исходных реагентов составляло менее 2%).

Пример 8. Синтез d,l-бензилнебиволола



Две смеси, содержащие изомеры d- и l-N-бензилнебиволола (VIa) и (VIb), полученные соответственно, как описано в примерах 6 и 7, объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток (чистота составляла более 85%) кристаллизовали из смеси циклогексана и EtOAc в соотношении 7:1 (12,6 объемов), получая, таким образом, N-бензилнебиволол (VIc) (1,77 кг) с выходом, составляющим 80,5% по отношению к аминспирту VI.

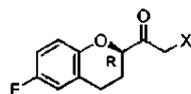
Пример 9. Синтез гидрохлорида небиволола



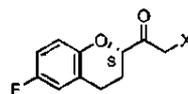
20% Pd(OH)₂/C (влажность 50%) (приблизительно 24 г) добавляли в суспензию (RSSH)/(SRRR)-N-бензилнебиволола (VIc) (1,5 кг) в AcOH (10 кг) и H₂O (1 кг). Суспензию продолжали перемешивать в атмосфере H₂ в течение приблизительно 12 ч. После окончания реакции катализатор отфильтровывали, и водный раствор NaCl (1,06 кг NaCl в 21 кг H₂O) добавляли при перемешивании, наблюдая самопроизвольное осаждение белого твердого вещества. После перемешивания в течение по меньшей мере 8 ч суспензию фильтровали, и твердое вещество промывали 400 мл H₂O (6 кг), а затем EtOH (3 кг), получая, таким образом, гидрохлорид небиволола в форме белого твердого вещества (1,1 кг, выход 95%, чистота ВЭЖХ 99,7%).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ синтеза хроманилгалокетонов формулы (IIIa) и/или (IIIb) в форме индивидуальных изомеров или рацемической смеси:



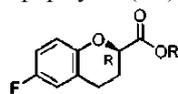
(IIIa)



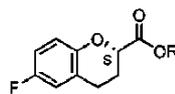
(IIIb)

где X представляет собой F, Cl, Br, I, включающий следующие стадии:

а) реакция сложного эфира формулы (IIa) и/или (IIb):



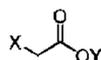
(IIa)



(IIb)

где R представляет собой линейную C₁-C₆-алкильную группу, в форме индивидуального изомера или рацемической смеси,

с металлоорганическим соединением и солью галогензамещенной уксусной кислоты общей формулы А



Формула А

где X представляет собой F, Cl, Br, I;

Y представляет собой H, Li, Na, K, Mg,

причем реакцию указанного сложного эфира с металлоорганическим соединением осуществляют при температуре от -10 до 10°C,

где металлоорганическое соединение представляет собой магнийорганическое соединение формулы RMgX , где X представляет собой галоген и R представляет собой амин или линейный или разветвленный C_1 - C_6 -алкильный остаток;

б) осуществление декарбоксилирования *in situ* посредством обработки водным раствором неорганической кислоты до достижения значения pH, равного или составляющего менее чем 5, с получением соответствующего хроманилгалокетона формулы (IIIa) и/или (IIIb) в форме индивидуального изомера или в рацемической форме.

2. Способ по п.1, в котором указанное металлоорганическое соединение представляет собой $t\text{-BuMgCl}$.

3. Способ по любому из пп.1, 2, в котором указанная соль галогензамещенной уксусной кислоты представляет собой хлорацетат натрия.

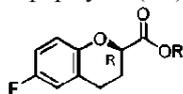
4. Способ по любому из пп.1-3, в котором реакцию указанного сложного эфира с металлоорганическим соединением осуществляют при температуре от -5 до 5°C или от -3 до 3°C.

5. Способ по любому из пп.1-4, в котором растворитель, используемый в реакции указанного сложного эфира с металлоорганическим соединением, представляет собой простой эфир, выбранный из тетрагидрофурана, метил-трет-бутилового эфира или их смесей.

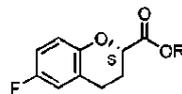
6. Способ по любому из пп.1-5, в котором металлоорганическое соединение представляет собой магнийорганическое соединение формулы RMgX , где X представляет собой галоген и R представляет собой амин или разветвленный третичный C_1 - C_6 -алкильный остаток.

7. Способ синтеза небиволола, включающий следующие стадии:

а) реакция сложного эфира формулы (IIa) и/или (IIb):



(IIa)



(IIb)

где R представляет собой линейную C_1 - C_6 -алкильную группу, в форме индивидуального изомера или рацемической смеси,

с $t\text{-BuMgCl}$ и хлорацетатом натрия,

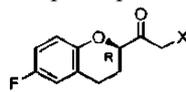
причем растворитель, используемый в реакции указанного сложного эфира с металлоорганическим соединением, представляет собой простой эфир, выбранный из тетрагидрофурана, метил-трет-бутилового эфира или их смесей;

причем реакцию указанного сложного эфира с металлоорганическим соединением осуществляют при температуре от -10 до 10°C,

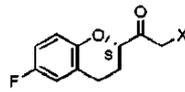
где металлоорганическое соединение представляет собой магнийорганическое соединение формулы RMgX , где X представляет собой галоген и R представляет собой амин или линейный или разветвленный C_1 - C_6 -алкильный остаток;

б) осуществление декарбоксилирования *in situ* посредством обработки водным раствором неорганической кислоты до достижения значения pH, равного или составляющего менее чем 5, с получением соответствующего хроманилгалокетона формулы (IIIa) и/или (IIIb) в форме индивидуального изомера или в рацемической форме;

с) восстановление в неполярном растворителе галогензамещенного кетона формулы (IIIa) или (IIIb):



(IIIa)



(IIIb)

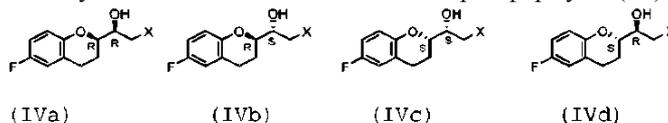
где X представляет собой F, Cl, Br, I,

комплекс борана в присутствии катализатора, представляющего собой оксазаборолдин (RCBS) формулы В



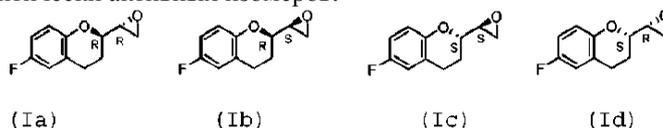
Формула В

где R представляет собой метил или бутил,
 причем указанный катализатор имеет хиральность R или S,
 с получением соответствующего галогензамещенного спирта формулы (IV)

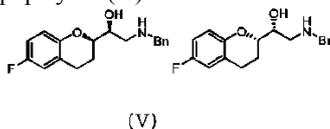


где X представляет собой F, Cl, Br, I;

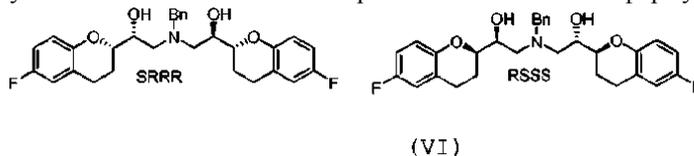
d) осуществление *in situ* циклизации указанного галогензамещенного спирта формулы (IV) с водным раствором щелочного основания с получением соответствующих эпоксидов формул (Ia)-(Id) в форме индивидуальных оптически активных изомеров:



e) индивидуальные реакции SR-изомера эпоксида (Id) и RS-изомера эпоксида (Ib) с бензиламином с получением RS- и SR-бензиламина формулы (V)



f) индивидуальные реакции RS-амин (V) с SS-эпоксидом (Ic) и SR-амин (V) с RR-эпоксидом (Ia) с индивидуальным получением SSSR- и SRRR-изомеров бензилнебиволола формулы (VI)



g) объединение растворов RSSS- и SRRR-изомеров бензилнебиволола формулы (VI);

h) осуществление кристаллизации с получением SRRR/RSSS-бензилнебиволола в рацемической форме;

i) удаление бензильной защитной группы посредством каталитического гидрирования с катализатором и образование гидрохлоридной соли с получением продукта, представляющего собой гидрохлорида небиволола.

8. Способ по п.7, в котором указанный неполярный растворитель на стадии (с) выбирают из группы, включающей циклогексан, метилциклогексан и гептан.

9. Способ по п.7 или 8, в котором катализатор представляет собой (R)MeCBS или (S)MeCBS.

10. Способ по п.7 или 8, в котором катализатор представляет собой (R)BuCBS или (S)BuCBS.

11. Способ по любому из пп.1-10, в котором комплекс борана выбирают из группы, включающей боран-диэтиланилин (BH₃·DEA), боран-диметилсульфид (BH₃·DMS), боран-тетрагидрофуран (BH₃·THF).

12. Способ по п.7, в котором щелочное основание на стадии (d) представляет собой раствор NaOH, LiOH или KOH.

13. Способ по п.7, в котором указанную кристаллизацию осуществляют со смесью ацетата и циклогексана и заключительным растиранием в горячем циклогексане.

14. Способ по п.7, в котором бензильную группу удаляют посредством каталитического гидрирования с катализатором, представляющим собой Pd(OH)₂.

15. Способ по п.7, в котором растворитель для гидрирования представляет собой смесь уксусной кислоты и воды в соотношении 7:1.

16. Способ по п.7, где гидрохлорид небиволола получают посредством катионного обмена с раствором NaCl.

