(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 036157 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.10.07

(21) Номер заявки
201891456

(22) Дата подачи заявки
2017.01.23

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

(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**

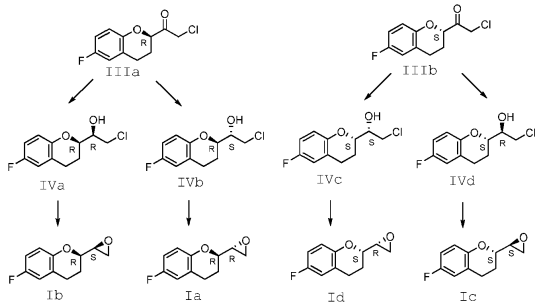
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕНАРИНИ ИНТЕРНЭШНЛ ОПЕРЭЙШНС ЛЮКСЕМБУРГ С.А. (LU)

(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.



036157 B1

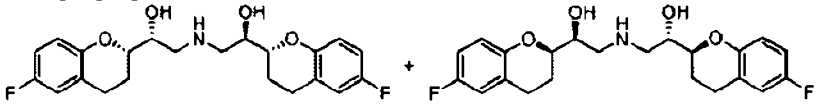
036157 B1

Область техники настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к новому способу синтеза хроманилгалокетонных и оксиранилхромановых 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-фтор-хроман-2-метанол]:



(SRRR)-d-небиволол (RSSS)-l-небиволол

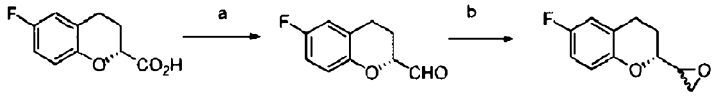
небиволол

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 (+)-дегидроабиетиламином, 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.

Схема 1

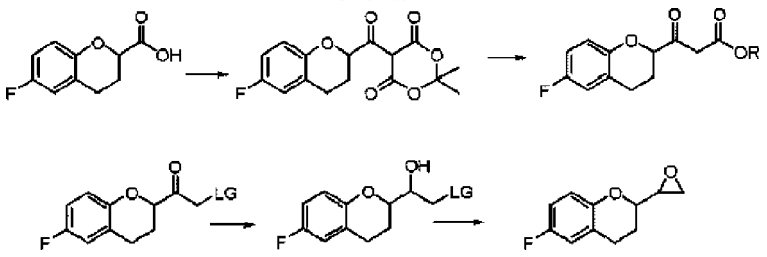


a) 1. CDI, THF, комн. темп.; 2. DIBAH, -70°C; b) $(CH_3)_3SO^+I^-$, NaH, DMSO

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

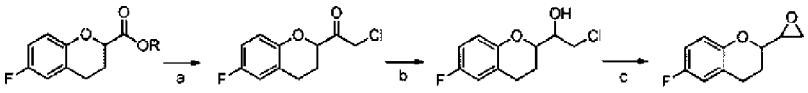
В документе EP 1803715 (Cimex) раскрыт синтез (схема 2), в котором хроманкарбоновую кислоту превращают в ацилхлорид и вводят в реакцию с кислотой Мельдрума (2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион) таким образом, чтобы затем получить соответствующий альфа-хлоркетон в три стадии. Альфа-хлоркетон затем подвергают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

Схема 2



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).

Схема 3

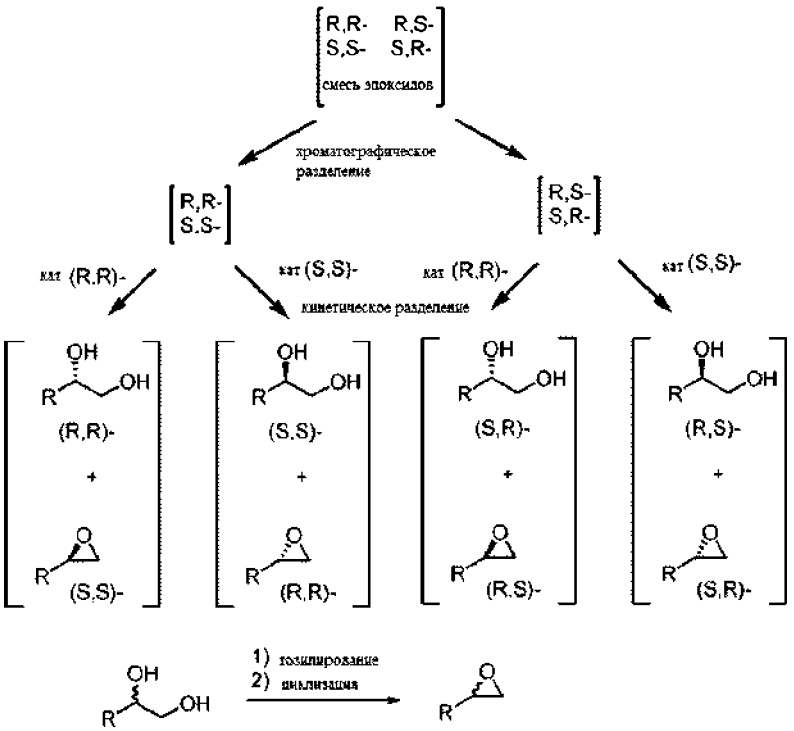


a. BuLi, CH_2BrCl, -80°C, затем AcOH; b. $NaBH_4$, EtOH, 0°C; c. i-PrOH, NaOH

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 6-фтор-хроманэпоксида без применения хиральной хроматографии (схема 4).

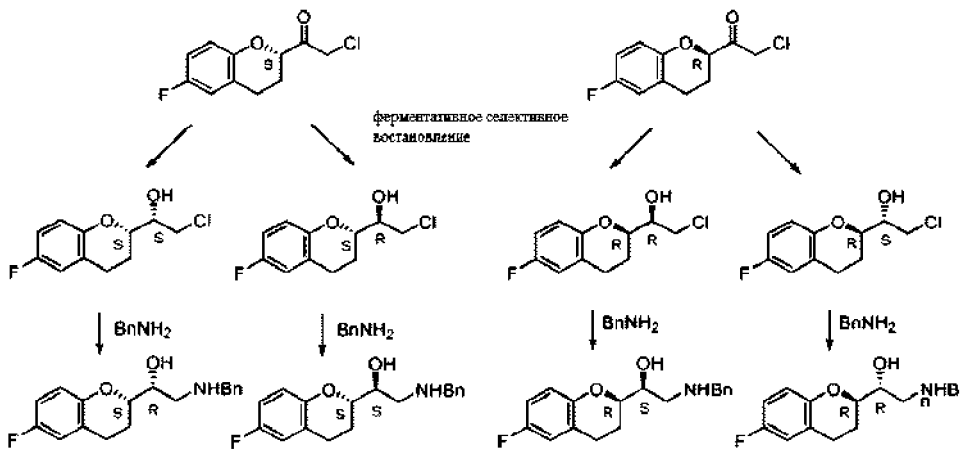
Схема 4



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 посредством тозилирования 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).

Схема 5



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

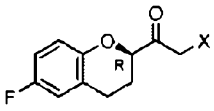
Краткое раскрытие настоящего изобретения

В настоящем документе раскрыт новый эффективный способ, который также является применимым в промышленном масштабе, для синтеза хроманилгалокетонов формул (IIIa) и (IIIb) и 6-фтор-(оксиранил)хроманов формул (Ia)-(1d) (эпоксид). Такие соединения могут быть использованы преимущественно в качестве промежуточных соединений для синтеза небиволола. В частности, способ согласно настоящему изобретению оптимизирует синтез указанных соединений, позволяя сокращать число стадий синтеза.

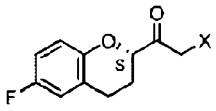
В некоторых случаях оптимизация предусматривает исключение или сокращение числа стадий, предназначенных для разделения энантиомеров, например, энантиомерных пар эпоксидов (RR/SS RS/SR), а также других диастереоизомерных промежуточных соединений. Способ согласно настоящему изобретению, прежде всего, обеспечивает эффективный синтез хроманилгалокетонов формулы (IIIa) и (IIIb). Такие галогензамещенные кетоны, которые представляют собой исходные соединения для синтеза эпоксидов формулы (Ia)-(1d), синтезируют из соответствующих хроманильных сложных эфиров формулы (IIa) и (IIb) в одну стадию с повышенной химической чистотой, составляющей от 96 до 98%. Такая чистота может быть затем доведена до уровня, превышающего 99% (ВЭЖХ) после однократной кристаллизации. Кроме того, способ включает стадию энантиоселективного восстановления хроманилгалокетонов формулы (IIIa) и (IIIb) в галогензамещенные спирты формулы (IVa)-(IVd).

В частности, было обнаружено, что такое восстановление происходит с достаточным обогащением в отношении одного из двух диастереомеров формулы (IV), если используют неполярный растворитель, такой как циклогексан или гептан, или метилциклогексан. Это представляет собой особенно неожиданный аспект, поскольку до настоящего времени неполярные растворители никогда не были описаны в литературе в качестве растворителей, подходящих для реакций восстановления, катализируемых оксазаборолидином. Кроме того, как представлено в табл. 1, растворители, обычно используемые в таких реакциях восстановления, а именно THF, толуол и DCM, не делают возможным получение такого же большого диастереоизомерного избытка. Таким образом, первый предмет настоящего изобретения является следующим.

Способ синтеза хроманилгалокетонов формулы (IIIa)-(IIIb) в форме индивидуальных изомеров или рацемической смеси:



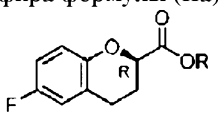
(IIIa)



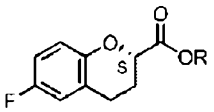
(IIIb)

включающий следующие стадии:

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



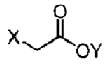
(IIa)



(IIb)

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

с металлоорганическим соединением и солью галогензамещенной уксусной кислоты общей формулы A

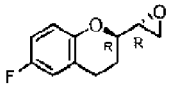


Формула A

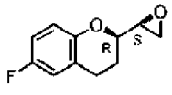
где X представляет собой галоген и Y представляет собой H или металл;

b) осуществление декарбоксилирования в реакционной смеси посредством обработки водным раствором неорганической кислоты с получением соответствующего хроманилгалокетона формулы (IIIa) и/или (IIIb) в форме индивидуального изомера или в рацемической форме.

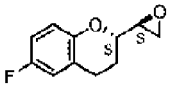
Второй предмет настоящего изобретения представляет собой описанный выше способ, включающий следующие дополнительные стадии для получения эпоксидов формулы (Ia)-(Ic) в форме индивидуальных оптически активных изомеров:



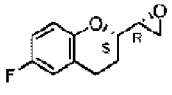
(Ia)



(Ib)

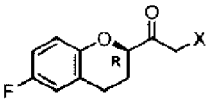


(Ic)

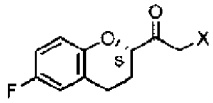


(Id)

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

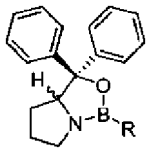


(IIIa)



(IIIb)

комплексом борана в присутствии катализатора, представляющего собой оксазаборолидин (RCBS) формулы B

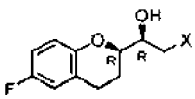


Формула B

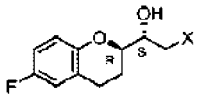
где R представляет собой метил или бутил,

причем указанный катализатор имеет хиральность R или S,

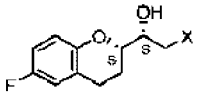
с получением соответствующего галогензамещенного спирта формулы (IV)



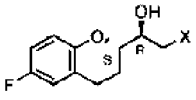
(IVa)



(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)-(1d), 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.

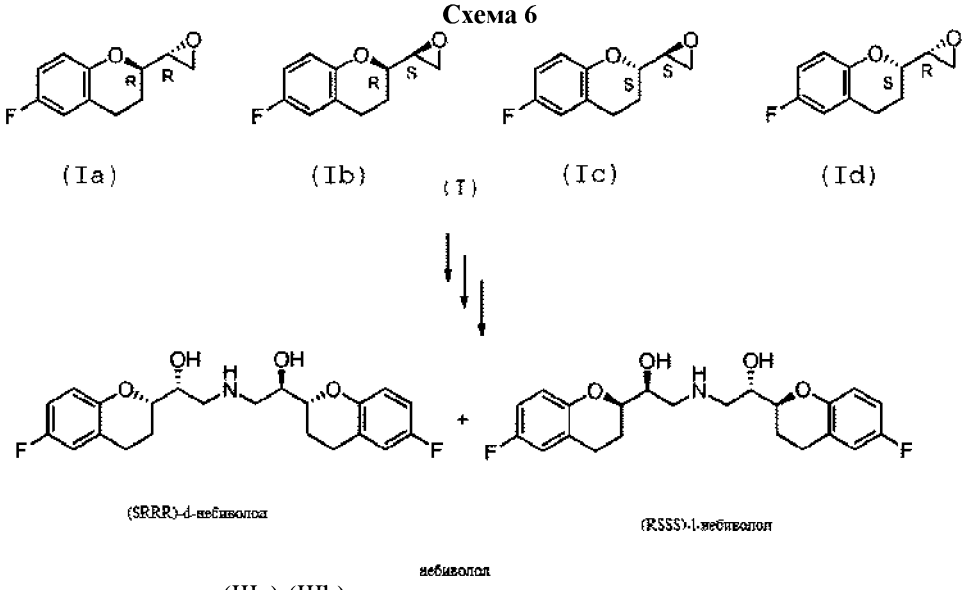
Эпоксиды, которые легко получают в промышленных количествах способом, составляющим предмет настоящего изобретения, могут быть использованы в синтезе активного ингредиента, представляющего собой небиволол.

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)-(1d) (эпоксиды). Такие промежуточные соединения могут быть использованы в получении небиволола в соответствии со следующей схемой.

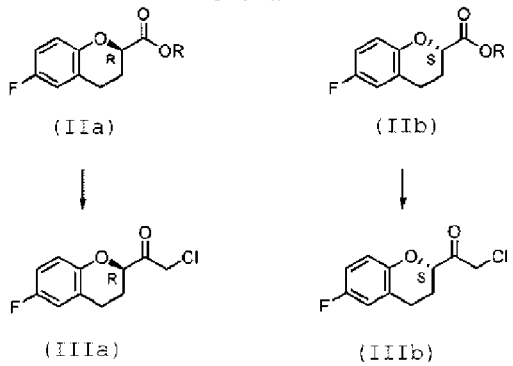
Схема 6



I. Хроманилгалокетоны (IIIa)-(IIIb).

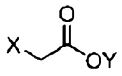
Способ получения соединений (IIIa)-(IIIb) из исходных сложных эфиров (IIa) и (IIb) проиллюстрирован ниже на схеме 7.

Схема 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 C_1-C_6-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 C_1-C_6-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 (MTBE).

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.

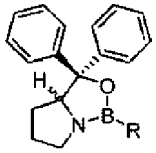
Водный раствор неорганической кислоты затем добавляют в реакционную смесь, полученную на стадии (a), предпочтительно медленно и при поддержании постоянной температуры, составляющей, например, от -5 до 5°C или от -3 до 3°C, для доведения pH смеси до уровня, который равняется или составляет менее чем 5; предпочтительно pH составляет от 1 до 3. Кислота может представлять собой, например, HCl или $NaHSO_4$. 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 получаются соответствующие галогензамещенные спирты (IVa)-(IVd).

Энантиоселективное восстановление осуществляют в присутствии катализатора, представляющего собой оксазаборолидин (R-CBS), комплексом борана. Оксазаборолидиновый катализатор имеет формулу B



Формула B

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 (BH_3·DEA), боран-диметилсульфид (BH_3·DMS), боран-тетрагидрофуран (BH_3·THF). Комплекс предпочтительно представляет собой BH_3·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

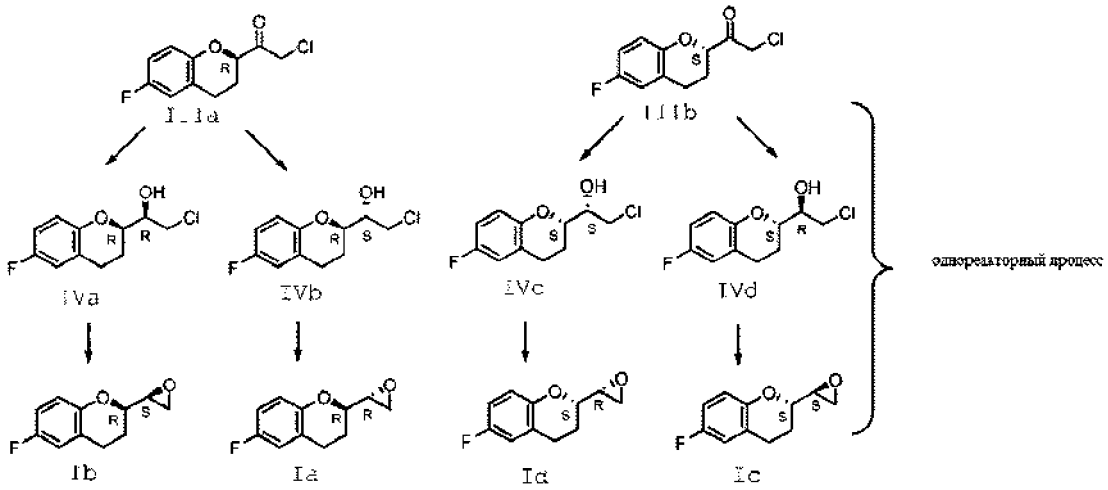
№	III	MeCBS или BuCBS	Диастереомеры
1	IIIa(R)	S	Ia(RR)/Ib(RS)
2	IIIb(S)	R	Ic(SS)/Id(SR)
3	IIIa(R)	R	Ia(RR)/Ib(RS)
4	IIIb(S)	S	Ic(SS)/Id(SR)

№	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 однореакторной внутримолекулярной циклизации (стадия d) хроманилгалоспиртов формулы (IV) таким образом, чтобы эпоксиды (Ia)-(Id) получались согласно следующей схеме.

Схема 8



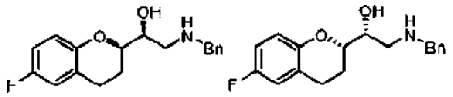
Циклизацию осуществляют посредством добавления в реакционную смесь водного раствора щелочного основания, такого как NaOH, LiOH или KOH. Основание предпочтительно представляет собой 50% водный раствор.

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'-

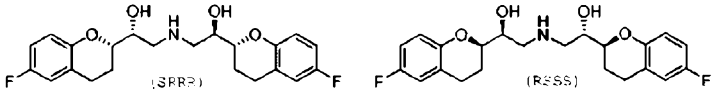
[имино-бис-(метилен)]-бис-[6-фтор-хроман-2-метанол].

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 получаются 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 получаются индивидуальные изомеры RSSS и SRRR бензилнебиволола формулы (VI)



Формула VI

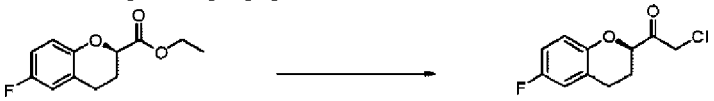
Изомер SRRR и изомер RSSS бензилнебиволола можно затем воссоединять и кристаллизовать таким образом, чтобы получать рацемическую смесь. Защитную бензильную группу можно затем удалять с образованием гидрохлоридной соли таким путем, чтобы получать конечный продукт, представляющий собой гидрохлорид небиволола ((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 MTBE (8 л), добавляли в капельном режиме и одновременно в суспензию хлорацетата натрия (1,74 кг, 15,1 моль) в MTBE (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% H_2SO_4 (5,4 кг), льда (17 кг) и H_2O (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 $NaHCO_3$ (13,2 кг), 150 мл смеси $NaHCO_3/H_2O$ в соотношении 1:3 (13,2 кг) и, наконец, водой (13,2 кг).

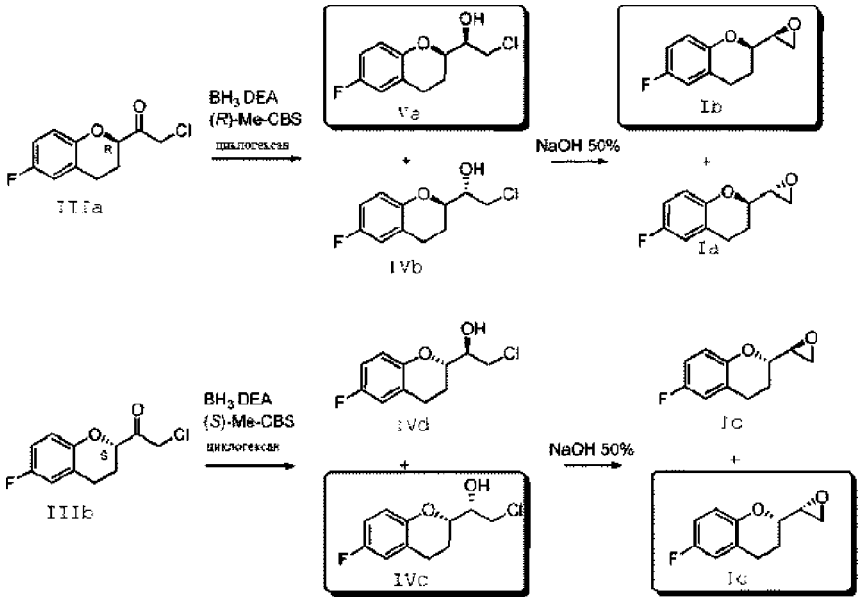
Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, осуществляя три смены растворителя (по 360 мл изопропанола в каждом случае), а затем смесь кристаллизовали из изопропанола (3,9 кг, 1,5 объема), получая в результате 1,3 кг твердого вещества (выход 79%, чистота ВЭЖХ >99%).

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 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.

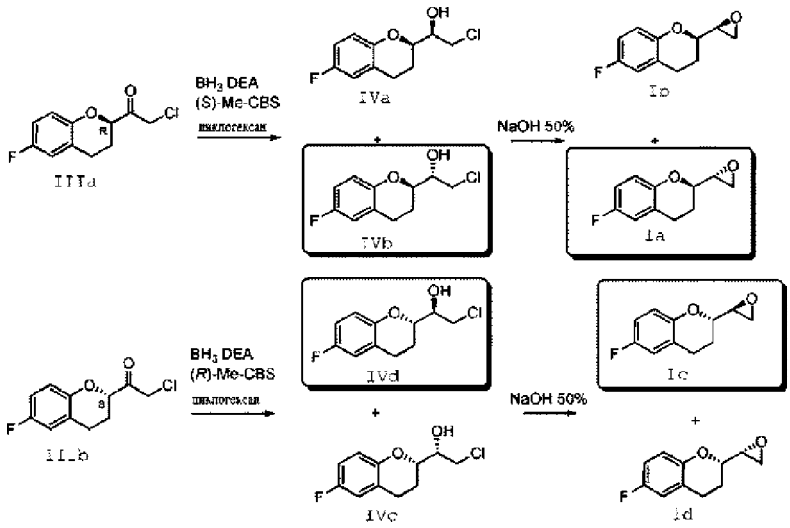
Методику, описанную в примере 1, применяли аналогичным образом к изомеру карбоксилированного (S)-этил-6-фторхроманила (IIb), получая в результате равный выход соответствующего продукта, представляющего собой (S)-6-фтор-хроманилхлоркетон (IIb).

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 BH_3·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-((5)-6-фторхроман-2-ил)этан-1-ол (IVb), а не (R)-2-хлор-1-((5)-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 M 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)оксиранилхроман (Ib) или (S)6-фтор-2-(R)оксиранилхроман (Id), причем выход для двух стадий составлял 90%.

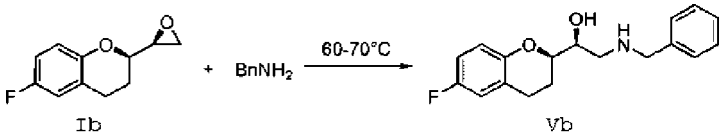
Пример 4. Синтез (R)-6-фтор-2-((R)-оксиран-2-ил)хромана и (S)-6-фтор-2-((S)-оксиран-2-ил)хромана



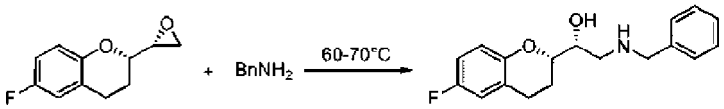
(R)-Метилоксазаборолидин ((R)-MeCBS) или (S)-метил оксазаборолидин ((S)-MeCBS) (35,9 г, 0,129 моль, 3,3%) добавляли в раствор BH_3·DEA (0,70 кг, 4,3 моль) в циклогексане (8 кг) в потоке N_2 и

полученную суспензию продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 15 мин. Хлорацетон (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 M 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-((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



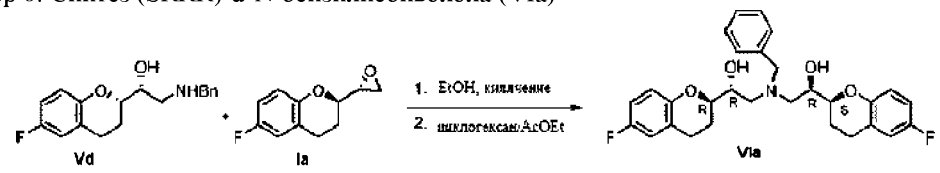
Ib Vb



Id Vd

Эпоксид (Ib) или (Id) (0,68 кг, 3,5 моль) суспендировали в $BnNH_2$ (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 $BnNH_2$. 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)

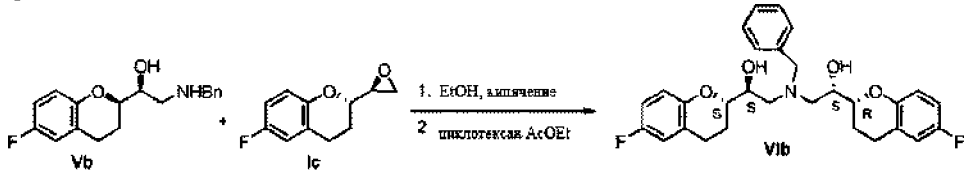


Vd Ia VIa

(SRRR)-d-N-бензилнебиволол

(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)-1-N-бензилнебиволола (VIb)

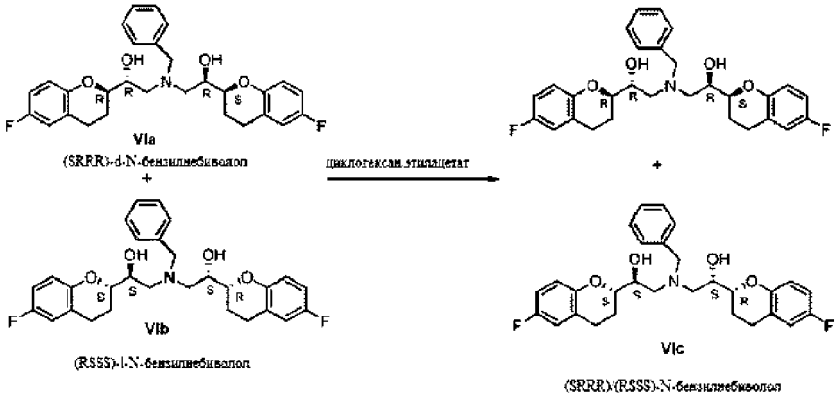


Vb Ic VIb

(RSSS)-1-N-бензилнебиволол

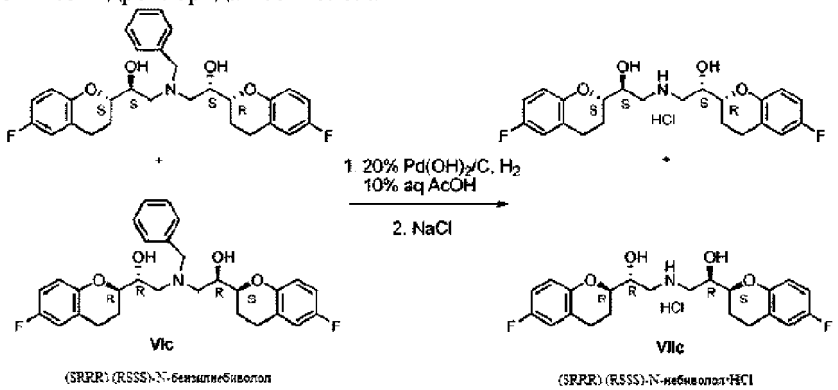
(R)-2-(Бензиламино)-1-((S)-6-фторхроман-2-ил)этан-1-ол Vb (0,66 кг) добавляли в раствор эпоксида (Ic) (0,45 кг) в абсолютном этаноле (2,5 л). Суспензию нагревали при 80-90°C в течение 24-48 ч до завершения реакции (содержание исходных реагентов составляло менее 2%).

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 аминоспирту VI.

Пример 9. Синтез гидрохлорида небиволола



20% $Pd(OH)_2/C$ (влажность 50%) (приблизительно 24 г) добавляли в суспензию (RSSS)/(SRRR)-N-бензилнебиволола (VIc) (1,5 кг) в AcOH (10 кг) и H_2O (1 кг). Суспензию продолжали перемешивать в атмосфере H_2 в течение приблизительно 12 ч. После окончания реакции катализатор отфильтровывали, и водный раствор NaCl (1,06 кг NaCl в 21 кг H_2O) 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 H_2O (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:

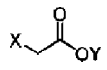
а) реакция сложного эфира формулы (IIa) и/или (IIb):



(IIa) (IIb)

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

с металлоорганическим соединением и солью галогензамещенной уксусной кислоты общей формулы A



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;

b) 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-BuMgCl.

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

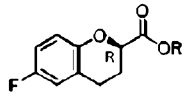
4. Способ по любому из пп.1-3, в котором реакцию указанного сложного эфира с металлоорганическим соединением осуществляют при температуре от -5 до 5°C или от -3 до 3°C.

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.

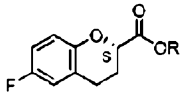
6. Способ по любому из пп.1-5, в котором металлоорганическое соединение представляет собой магнийорганическое соединение формулы RMgX, где X представляет собой галоген и R представляет собой амин или разветвленный третичный C_1-C_6-алкильный остаток.

7. Способ синтеза небиволола, включающий следующие стадии:

a) 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-BuMgCl и хлорацетатом натрия,

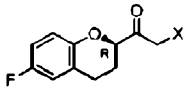
причем растворитель, используемый в реакции указанного сложного эфира с металлоорганическим соединением, представляет собой простой эфир, выбранный из тетрагидрофурана, метил-трет-бутилового эфира или их смесей;

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

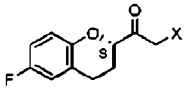
где металлоорганическое соединение представляет собой магнийорганическое соединение формулы RMgX, где X представляет собой галоген и R представляет собой амин или линейный или разветвленный C_1-C_6-алкильный остаток;

b) 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;

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



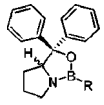
(IIIa)



(IIIb)

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

комплексом борана в присутствии катализатора, представляющего собой оксазаборолидин (RCBS) формулы B

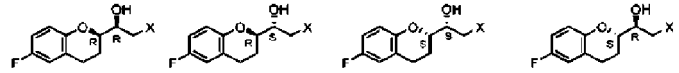


Формула B

где R представляет собой метил или бутил,

причем указанный катализатор имеет хиральность R или S,

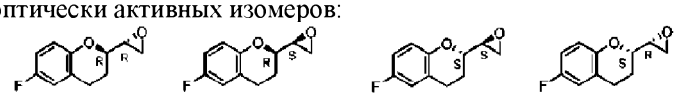
с получением соответствующего галогензамещенного спирта формулы (IV)



(IVa) (IVb) (IVc) (IVd)

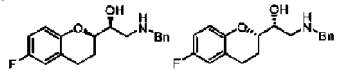
где X представляет собой F, Cl, Br, I;

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:



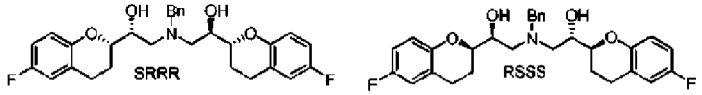
(Ia) (Ib) (Ic) (Id);

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



(V);

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



(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 (c) 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 (BH_3·DEA), боран-диметилсульфид (BH_3·DMS), боран-тетрагидрофуран (BH_3·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.

Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2