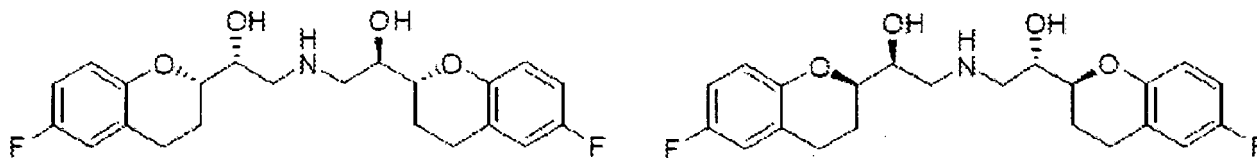


PATENTNI ZAHTJEVI

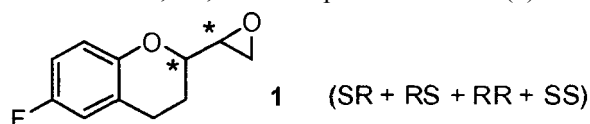
- 5 1. Postupak za pripremu spoja neбивolola u obliku racemičke smjese dviju enantiomera [2S[2R[R[R]]]]- α,α' -bis[imino-(metilen)]bis[6-fluoro-kroman-2-metanol] i [2R[2S[S[S]]]]- α,α' -bis[imino-(metilen)]bis[6-fluor-kroman-2-metanol], koji imaju sljedeće formule



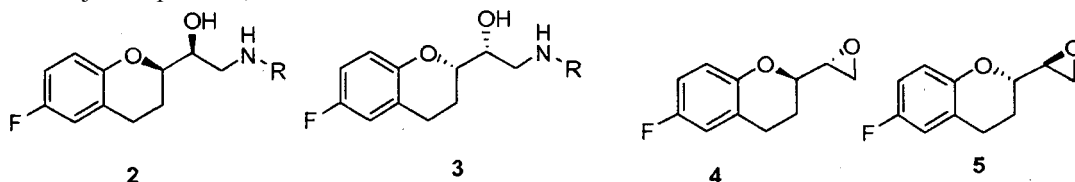
Nebivolol (SRRR + RSSS)

naznačen time, da sadrži sljedeće korake:

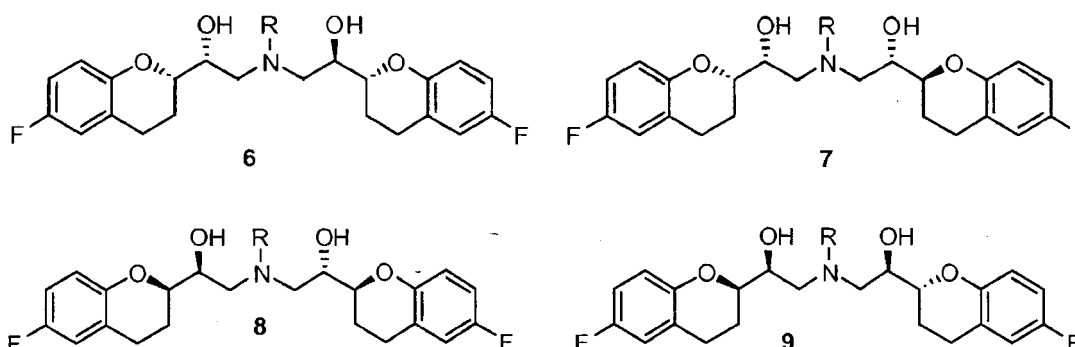
- 10 a. reagiranja smjese od četiri izomera SR, RS, RR i SS epoksida formule (1)



s aminom R-NH₂, pri čemu R je zaštitna skupina izabrana između metila, alila, t-butila, benzila, difenilmetila, trifenilmetila, fluorenila, 9,10-dihidroantracen-9-ila, dibenzila, pri čemu su aromatski prstenovi mogu biti moguće mono-ili disupstituirani sa skupinom odabranom iz skupine koju čine: halogen, nitro, C₁-C₄-alkilnog lanca, CF₃, CHF₂, OR₂ skupinu, gdje je R₂ vodik, C₁-C₄-alkil, u otapalu predstavljen sterički ometani alkohol odabran iz iPrOH, sek-BuOH, terc-BuOH, izoamila, 2-metil-2-butanola, 2-metil-2-pentanola, se koristi sam ili u smjesi s apolarnim otapalom odabranim iz skupine petrol etera, pentana, heksana, cikloheksana, metilcikloheksana, heptana, benzena, toluena, kako bi se dobila smjesa četiri spoja 2, 3, 4 i 5, od kojih je par 2/3 odvojen od para 4/5;



- 20 b. reagiranja amina 2 i 3, u smjesi s parom epoksida 4 i 5, u smjesi, kako bi se dobila smjesa od četiri spoja (6, 7, 8 i 9);



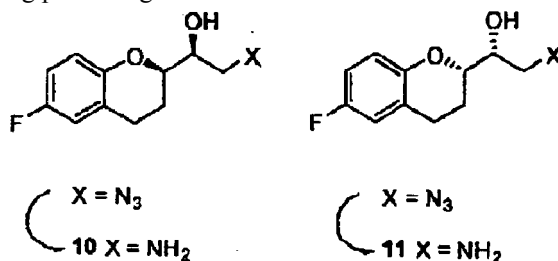
- c. odvajanja spojeva 6 i 8 (RSSS + SRRR), u smjesi, od 7 i 9, frakcijskom kristalizacijom, prema prvom otapalu odabranom iz etanola, izopropanola, butanola, terc-butanola, 2-metil-2-butanola i nakon toga smjesa polarnog neprotorskog otapala odabranog iz metil acetata, etil acetata, izopropil acetata, acetona, metil etil ketona, acetonitrila, izopropil etera, s apolarnim otapalom odabranim od pentana, heksana, cikloheksana, metilcikloheksana, heptana, benzena, toluena.

- d. uklanjanja zaštitne skupine R, i po potrebi naknadno formiranje soli klorovodične kiseline, da bi se dobio konačni proizvod neбивolola ili neбивolol hidroklorida.

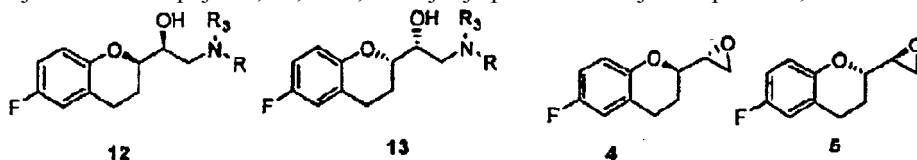
2. Postupak prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da je R benzilna skupina.

3. Postupak prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da su amini 2 i 3 odvojeni od epoksida 4 i 5 taloženjem i filtracijom.

4. Postupak prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da je sterički ometani alkohol, definiran u točki a), odabran od 2-metil-2-butanola, terc-BuOH, i 2-metil-2-pentanol.
5. Postupak prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da je nepolarno otapalo, definirano u točki (a), cikloheksan.
6. Postupak prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da su otapala za frakcijsku kristalizaciju, definirana u točki (c), 2-metil-2-butanol, a zatim etil acetat/cikloheksan smjese.
7. Postupak prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da su alternativa koraku sinteze opisanom u a), sljedeći koraci:
- e. reakcija SR, RS, RR i SS smjese epoksida 1 s amonijakom ili s azidom, nakon čega slijedi, u slučaju azida, redukcija do odgovarajućeg primarnog amina:



- f. odvajanje primarnog amina iz epoksida 4/5 ekstrakcijom u prikladnom otapalu ili kromatografijom;
- g. provođenje reduktivne aminacije amina 10/11 s aldehydom R_1CHO , pri čemu je R odabran iz skupine: H, vinil, fenil, fenil mono- ili disupstituiran sa skupinom odabranom iz skupine koju čine: halogen, nitro, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkilni lanac, CF_3 , CHF_2 , gdje je R_2 vodik, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkil, čime se dobiva smjesa amina 2/3.
8. Postupak prema patentnom zahtjevu 7, **naznačen time**, da je R_1 fenilna skupina.
9. Postupak prema patentnom zahtjevu 7, **naznačen time**, da je kao alternativa koraku sinteze opisane u točki e), sljedeći korak:
- h. reakcija smjese SR, RS, RR i SS epoksida 1 sa hidroksilaminom, nakon čega slijedi nepostojanje veze hidrogenacije i dobivanje amina 10/11.
10. Postupak prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da su djelomična alternativa točki a., nakon reakcije amina RNH_2 sa smjesom SR, RS, RR i SS epoksida 1, sljedeći koraci:
- k. višak neizreagirano amina RNH_2 je uklonjen;
- j. alkoholno otapalo odabrano od metanola ili etanola dodano je spojevima 2/3 koji se ostave da reagiraju izravno sa spojevima 4/5 kao što je predviđeno u točki b.
11. Postupak prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da je djelomična alternativa točki a. sljedeći korak:
- m. smjesa SR, RS, RR i SS epoksida 1 reagira sa sekundarnim aminom RR_3NH tipa, pri čemu R ima značenje koje je gore navedeno, a R_3 je benzilna skupina, eventualno mono-ili disupstituirana sa skupinom odabranom iz skupine: halogena, nitro, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilnog lanca, CF_3 , CHF_2 , OR_2 skupine, gdje je R_2 vodik, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkil, čime se dobiva smjesa od četiri spoje 12, 13, 4 i 5, od kojih je par 12/3 odvojen od para 4/5;



- n. uklanjanje skupine R_3 , čime se dobiva smjesa spojeva 2/3.
12. Postupak prema patentnom zahtjevu 11, **naznačen time**, da je R_3 benzilna skupina,
13. Postupak prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da se uklanjanje zaštite predviđeno u točki d. obavlja katalitičkom hidrogenacijom s $\text{Pd}(\text{OH})_2$.