



УКРАЇНА

(19) **UA**(11) **129325**(13) **C2**

(51) МПК

C07C 205/06 (2006.01)**C07C 229/42** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2021 05038	(72) Винахідник(и):	Демартіс Сальваторе (ІТ), Віті Франческа (СН), МакНалті Мері (ІЕ)
(22) Дата подання заявки:	10.02.2020	(73) Володілець (володільці):	НОГРА ФАРМА ЛІМІТЕД, 33 Sir John Rogerson's Quay, Dublin, 2, Ireland (ІЕ)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	20.03.2025	(74) Представник:	Петошевіч Діна Анатоліївна, реєстр. №284
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції:	62/802,802	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2010/091892 A2, 19.08.2010
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції:	08.02.2019		
(33) Код держави-учасниці Парижської конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	26.01.2022, Бюл.№ 4		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	19.03.2025, Бюл.№ 12		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2020/053369, 10.02.2020		

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 3-(4'-АМІНОФЕНІЛ)-2-МЕТОКСИПРОПІОНОВОЇ КИСЛОТИ, ЇЇ АНАЛОГІВ І ПРОМІЖНИХ СПОЛУК**(57) Реферат:**

Винахід стосується способу одержання 3-(4'-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти та її проміжних сполук, причому вказана сполука здатна модулювати активність рецепторів, наприклад, рецепторів, які активуються пероксисомними проліфераторами (PPAR).

UA 129325 C2

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Рецептори, які активуються проліфераторами пероксисом (PPAR), є представниками надродини ядерних рецепторів гормонів, які є факторами транскрипції, які активуються лігандом, що регулюють експресію генів. Конкретні PPAR відіграють роль у регуляції

диференціювання, розвитку і метаболізмі клітин вищих організмів. Були ідентифіковані три типи PPAR: альфа, який експресується у печінці, нирках, серці і інших тканинах і органах, бета/дельта, який експресується, наприклад, в головному мозку, і гамма, який експресується у трьох формах: гамма1, гамма2 і гамма3. Рецептори PPARγ пов'язані з низкою хворобливих станів, які включають фіброзні захворювання, дисліпідемію, гіперліпідемію, гіперхолестеринемію, атеросклероз, атерогенез, гіпертригліцеридемію, серцеву недостатність, інфаркт міокарда, судинні захворювання, серцево-судинні захворювання, гіпертензію, ожиріння, запалення, артрит, хворобу Альцгеймера, шкірні захворювання, респіраторні захворювання, офтальмологічні порушення, IBD (синдром подразненого кишечника), виразковий коліт і хвороба Крона.

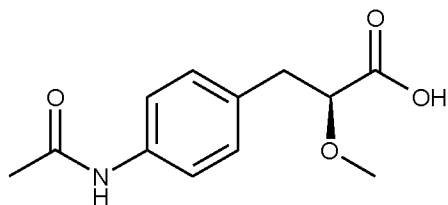
Крім того, лікування шляхом впливу лігандів рецепторів PPARγ на пухлинні клітини дозволяє досягти зменшення клітинної проліферації, диференціювання клітин і апоптозу і, отже, може застосовуватися для запобігання канцерогенезу. Протизапальна активність кишечника може залежати від зв'язування і подальшої активації рецепторів PPARγ.

Отже, для того щоб лікувати такі захворювання, необхідно мати ефективні способи отримання сполук, здатних модулювати активність рецепторів PPAR.

СУТЬ ВИНАХОДУ

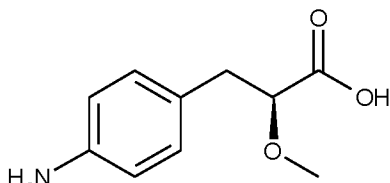
У винаході запропонований, наприклад, спосіб отримання сполук, які можуть бути модуляторами рецепторів PPAR.

Крім того, в даному винаході запропонований спосіб отримання сполуки формули (VII):



(VII).

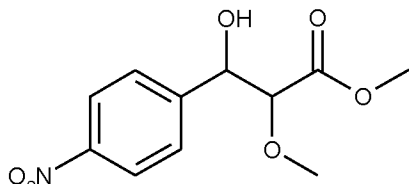
У одному варіанті здійснення запропонований спосіб отримання сполуки формули (VI):



(VI).

Крім того, у винаході запропонований спосіб отримання її аналогів і проміжних сполук.

В одному варіанті здійснення щонайменше деякі зі сполук, які ідентифікуються як проміжні сполуки, наприклад, в рамках розкритої у винаході схеми синтезу, передбачаються як сполуки згідно з винаходом, наприклад, сполука, представлена формулою (I), або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер:



(I).

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Далі будуть більш конкретно описані характерні ознаки і інші деталі винаходу. Перед наведеним нижче описом даного винаходу у винаході наведені конкретні терміни, які використовуються в описі винаходу, в прикладах і в доданій формулі винаходу. Фахівцю в даній

галузі техніки необхідно сприймати ці визначення як такі, що відповідають частині винаходу, яка залишилася. Якщо не вказано інше, всі технічні і наукові терміни, які використовуються у винаході, мають те саме значення, яке є загальноприйнятим для фахівця середньої кваліфікації у даній галузі техніки.

5 ВИЗНАЧЕННЯ

Використовуваний у винаході термін "алкеніл" стосується ненасиченого лінійного або розгалуженого вуглеводню, який має щонайменше один подвійний зв'язок вуглець-вуглець, такого як лінійна або розгалужена група, яка містить 2-12, 2-10 або 2-6 вуглецевих атомів, яку у даному винаході називають C₂-C₁₂алкенілом, C₂-C₁₀алкенілом і C₂-C₆алкенілом відповідно. Приклади алкенільних груп включають, але не обмежуються ними, вініл, аліл, бутеніл, пентеніл, гексеніл, бутадієніл, пентадієніл, гексадієніл, 2-етилгексеніл, 2-пропіл-2-бутеніл, 4-(2-метил-3-бутен)-пентеніл, тощо.

Використовуваний у винаході термін "алкокси" стосується алкільної групи, приєднаної до кисню (-О-алкіл). Приклади алкоксильних груп включають, але не обмежуються ними, групи з алкільною, алкенільною або алкінільною групою, які містять 1-12, 1-8 або 1-6 вуглецевих атомів, які у даному винаході називають C₁-C₁₂алкокси, C₁-C₈алкокси і C₁-C₆алкокси відповідно. Приклади алкоксильних груп включають, але не обмежуються ними, метокси, етокси тощо. Аналогічно, приклади "алкеноксильних" груп включають, але не обмежуються ними, вінілокси, алілокси, бутенокси тощо.

Використовуваний у винаході термін "алкіл" стосується насиченого лінійного або розгалуженого вуглеводню, такого як лінійна або розгалужена група, яка містить 1-12, 1-10, 1-6, 1-4 або 1-3 вуглецевих атоми, яку називають C₁-C₁₂алкілом, C₁-C₁₀алкілом, C₁-C₆алкілом, C₁-C₄алкілом і C₁-C₃алкілом відповідно. Приклади алкільних груп включають, але не обмежуються ними, метил, етил, пропіл, ізопропіл, 2-метил-1-пропіл, 2-метил-2-пропіл, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропіл, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-етил-1-бутил, бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил, ізопентил, неопентил, гексил, гептил, октил тощо. У конкретних варіантах здійснення алкіл стосується C₁-C₆алкілу. У конкретних варіантах здійснення циклоалкіл стосується C₃-C₆циклоалкілу.

Алкільні, алкенільні і алкінільні групи можуть в деяких варіантах здійснення бути необов'язково заміщені або роз'єднані щонайменше однією групою, вибраною з алканолу, алкокси, алкілу, алкенілу, алкінілу, амідно, амідіно, аміно, арилу, арилалкілу, азидо, карбамату, карбонату, карбокси, ціано, циклоалкілу, естеру, етеру, формілу, галогену, галогеналкілу, гетероарилу, гетероциклілу, гідроксилу, іміно, кетону, нітро, фосфату, фосфонато, фосфіно, сульфату, сульфиду, сульфонамідо, сульфонілу і тіокарбонілу.

Використовуваний у винаході термін "алкініл" стосується ненасиченого лінійного або розгалуженого вуглеводню, який має щонайменше один потрійний зв'язок вуглець-вуглець, такого як лінійна або розгалужена група, яка містить 2-12, 2-8 або 2-6 вуглецевих атомів, яку у даному винаході називають C₂-C₁₂алкінілом, C₂-C₈алкінілом і C₂-C₆алкінілом відповідно. Приклади алкінільних груп включають, але не обмежуються ними, етиніл, пропініл, бутиніл, пентеніл, гексиніл, метилпропініл, 4-метил-1-бутиніл, 4-пропіл-2-пентеніл і 4-бутил-2-гексиніл тощо.

Використовуваний у винаході термін "амід" або "амідно" щодо радикала формули -R_aC(O)N(R_b)-, -R_aC(O)N(R_b)R_c- або -C(O)NR_bR_c, де R_a, R_b і R_c кожний незалежно вибирають з алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, арилалкілу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклілу і водню. Амід може бути приєднаний до іншої групи через вуглець, азот, R_b, R_c або R_a. Амід може бути також циклічним, наприклад, R_b і R_c, R_a і R_b або R_a і R_c можуть бути об'єднані з утворенням 3-12 членного кільця, такого як 3-10 членне кільце або 5-6 членне кільце.

Використовуваний у винаході термін "амідіно" стосується радикала формули -C(=NR)NR'R'', де R, R' і R'' кожний може бути незалежно вибраний із алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, арилалкілу, циклоалкілу, гетероарилу і гетероциклілу.

Використовуваний у винаході термін "аміно" або "аміно" стосується радикала формули -NR_dR_e, -N(R_d)R_e- або -R_eN(R_d)R_f-, де R_d, R_e і R_f незалежно вибирають з алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, арилалкілу, циклоалкілу, галогеналкілу, гетероарилу, гетероциклілу і водню. Аміно може бути приєднаний до основної молекулярної групи через азот, R_d, R_e або R_f. Аміно також може бути циклічним, наприклад, будь-які два з R_d, R_e або R_f можуть бути об'єднані разом або з N з утворенням 3-12 членного кільця, наприклад, морфоліно або піперидинілу. Термін аміно також включає відповідну четвертинну амонієву сіль будь-якої аміногрупи, наприклад, -[N(R_d)(R_e)(R_f)]⁺. Приклади аміногруп включають аміноалкільні групи, де щонайменше один з R_d, R_e або R_f є алкільною групою.

Використовуваний у винаході термін "арил" стосується моно-, бі- або іншої полікарбоциклічної ароматичної кільцевої системи. У конкретних варіантах здійснення арил стосується моноциклічного і/або біциклічного 6-10 членного кільця. Ароматичне кільце може бути заміщене в одному або більше положеннях кільця замісниками, вибраними з алканойлу, алкокси, алкілу, алкенілу, алкінілу, амідю, амідино, аміно, арилу, арилалкілу, азидо, карбамату, карбонату, карбокси, ціано, циклоалкілу, естеру, етеру, формілу, галогену, галогеналкілу, гетероарилу, гетероциклілу, гідроксилу, іміно, кетону, нітро, фосфату, фосфонато, фосфінато, сульфату, сульфідю, сульфонамідю, сульфонілу і тіокарбонілу. Термін "арил" також включає поліциклічні кільцеві системи, які мають два або більше циклічних кілець, в яких два або більше атомів вуглецю є загальними для двох сусідніх кілець (ці кільця є "конденсованими кільцями"), де щонайменше одне з кілець є ароматичним, наприклад, інші циклічні кільця можуть бути циклоалкілами, циклоалкенілами, циклоалкінілами і/або арилами. Приклади арильних груп включають, але не обмежуються ними, феніл, толіл, антраценіл, флуореніл, інденіл, азуленіл і нафтил, а також бензо-конденсовані карбоциклічні фрагменти, такі як 5,6,7,8-тетрагідронафтил.

Використовуваний у винаході термін "арилалкіл" стосується арильної групи, яка має щонайменше один алкільний замісник, наприклад, -арил-алкіл. Приклади арилалкільних груп включають, але не обмежуються ними, арилалкіли, які мають моноциклічну ароматичну кільцеву систему, де кільце містить 6 вуглецевих атомів. Так, наприклад, "фенілакіл" включає феніл-С₄алкіл, бензил, 1-фенілетил, 2-фенілетил тощо.

Використовуваний у винаході термін "карбоніл" стосується радикала -C(O)-.

Використовуваний у винаході термін "карбокси" стосується радикала -COOH або його відповідних солей, наприклад, -COONa тощо.

Використовуваний у винаході термін "ціано" стосується радикала -CN.

Використовуваний у винаході термін "циклоалкіл" стосується одновалентної насиченої або ненасиченої циклічної, біциклічної або місткової біциклічної вуглеводневої групи, яка містить 3-12, 3-8, 4-8 або 4-6 вуглеводів, яку у даному винаході називають, наприклад, "С₄₋₈циклоалкілом", утвореним із циклоалкану. Приклади циклоалкільних груп включають, але не обмежуються ними, циклогексани, циклогексени, циклопентани, циклопентени, циклобутани і циклопропани. Циклоалкільні групи можуть бути заміщені алканойлом, алкокси, алкілом, алкенілом, алкінілом, амідю, амідино, аміно, арилом, арилалкілом, азидо, карбаматом, карбонатом, карбокси, ціано, циклоалкілом, естером, етером, формілом, галогеном, галогеналкілом, гетероарилом, гетероциклілом, гідроксилом, іміно, кетоном, нітро, фосфатом, фосфонато, фосфінато, сульфатом, сульфідом, сульфонамідю, сульфонілом і тіокарбонілом. Циклоалкільні групи можуть бути конденсованими з іншими циклоалкільними, арильними або гетероциклільними групами. У конкретних варіантах здійснення циклоалкіл стосується С₃-С₆циклоалкілу.

Використовуваний у винаході термін "галоген" стосується F, Cl, Br або I.

Використовуваний у винаході термін "галогеналкіл" стосується алкільної групи, заміщеної одним або більше атомами галогену.

Використовуваний у винаході термін "нітро" стосується радикала -NO₂.

Використовуваний у винаході термін "феніл" стосується 6-членного карбоциклічного ароматичного кільця. Фенільна група може бути також конденсованою з циклогексановим або циклопентановим кільцем. Феніл може бути заміщений одним або більше замісниками, які включають алканойл, алкокси, алкіл, алкеніл, алкініл, амідю, амідино, аміно, арил, арилалкіл, азидо, карбамат, карбонат, карбокси, ціано, циклоалкіл, естер, етер, форміл, галоген, галогеналкіл, гетероарил, гетероцикліл, гідроксил, іміно, кетон, нітро, фосфат, фосфонато, фосфінато, сульфат, сульфід, сульфонамідю, сульфоніл і тіокарбоніл.

Використовуваний у винаході термін "фосфат" стосується радикала -OP(O)(OR_{aa})₂ або його аніонів. Термін "фосфонат" стосується радикала -P(O)(OR_{aa})₂ або його аніонів. Термін "фосфінат" стосується радикала -PR_{aa}(O)(OR_{aa}) або його аніонів, де кожний R_{aa} може бути вибраний, наприклад, з алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, арилалкілу, циклоалкілу, водню, галогеналкілу, гетероарилу і гетероциклілу.

Використовуваний у винаході термін "фармацевтично прийнятний носій" або "фармацевтично прийнятна допоміжна речовина" стосується будь-яких розчинників, диспергаторів, покриттів, ізотонічних засобів і засобів, які уповільнюють всмоктування, і інших подібних речовин, які відповідають способу введення лікарського препарату. Використання таких середовищ і речовин для фармацевтично активних речовин є добре відомим. Композиції можуть також містити інші активні сполуки, які забезпечують допоміжні, додаткові або посилені терапевтичні функції.

Використовуваний у винаході термін "фармацевтична композиція" стосується композиції, яка містить щонайменше одну сполуку, розкриту у винаході, разом з одним або більше

фармацевтично прийнятними носіями.

Використовуваний у винаході термін "фармацевтично прийнятна сіль (солі)" стосується солей, утворених групами з кислотними або основними властивостями, які можуть бути присутні у сполуках, які використовують у композиціях згідно з даним винаходом. Сполуки, введені у композиції згідно з даним винаходом, які мають основні властивості, здатні утворювати велику кількість солей з різними неорганічними і органічними кислотами. Кислоти, які можуть бути використані для приготування фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей таких сполук з основними властивостями, є такими кислотами, які утворюють нетоксичні кислотно-адитивні солі, тобто, солі, які містять фармакологічно прийнятні аніони, які включають, але не обмежуються ними, малатні, оксалатні, хлоридні, бромідні, йодидні, нітратні, сульфатні, бісульфатні, фосфатні, гідрофосфатні, ізонікотинатні, ацетатні, лактатні, саліцилатні, цитратні, тартратні, олеатні, танатні, пантотенатні, бітартратні, аскорбатні, сукцинатні, малеатні, гентизинатні, фумаратні, глюконатні, глюкуронатні, сахаратні, форміатні, бензоатні, глутаматні, метансульфонатні, етансульфонатні, бензолсульфонатні, п-толуолсульфонатні і памоатні (тобто 1,1'-метилєн-біс-(2-гідрокси-3-нафтоатні)) солі. Сполуки, введені у композиції даного винаходу, які містять амінофрагмент, можуть утворювати фармацевтично прийнятні солі з різними амінокислотами, крім згаданих вище кислот. Сполуки, введені у композиції даного винаходу, які мають кислотні властивості, здатні утворювати основні солі з різними фармакологічно прийнятними катіонами. Приклади таких солей включають солі лужних або лужноземельних металів і, зокрема, солі кальцію, магнію, натрію, літію, цинку, калію і заліза.

Сполуки згідно з винаходом можуть містити один або більше стереогенних центрів і/або один або більшу подвійних зв'язків і, тому, можуть існувати у формі стереоізомерів, таких як геометричні ізомери, енантіомери або діастереомери. Використовуваний у винаході термін "стереоізомери" включає всі геометричні ізомери, енантіомери або діастереомери. Ці сполуки можуть бути позначені символами "R" або "S" залежно від конфігурації замісників навколо стереогенного атома вуглецю. Даний винахід включає різні стереоізомери цих сполук і їхні суміші. Стереоізомери включають енантіомери і діастереомери. Суміші енантіомерів або діастереомерів можуть бути позначені "(±)" за номенклатурою, але для фахівця в даній галузі є очевидним, що структура може неявним чином означати наявність хірального центру.

Індивідуальні стереоізомери сполук згідно з даним винаходом можуть бути отримані синтетичним шляхом із промислово виробленим вихідних матеріалів, які містять центри асиметрії або стереогенні центри, або шляхом приготування рацемічних сумішей з подальшим застосуванням способів розділення, добре відомих фахівцям в даній галузі. Прикладами цих способів розділення є: (1) приєднання суміші енантіомерів до хіральної допоміжної речовини, розділення отриманої суміші діастереомерів перекристалізацією або хроматографією і виділення оптично чистого продукту з допоміжної речовини, (2) утворення солі з використанням оптично активного агенту розділення або (3) пряме розділення суміші оптичних енантіомерів на хіральних хроматографічних колонках. Стереоізомерні суміші можуть бути також розділені на стереоізомери, які їх складають, за допомогою добре відомих способів, таких як газова хроматографія з хіральною фазою, вискоєфективна рідинна хроматографія з хіральною фазою, кристалізація сполуки у вигляді хірального комплексу солі або кристалізація сполуки у хіральному розчиннику. Стереоізомери можуть бути також отримані відомими способами асиметричного синтезу із стереомерно чистих проміжних сполук, реагентів і каталізаторів.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть також існувати у формі геометричних ізомерів.

Символ --- означає зв'язок, який може бути описаним у винаході одинарним, подвійним або потрійним зв'язком. Даний винахід включає різні геометричні ізомери і їхні суміші, які утворюються залежно від положення замісників навколо подвійного зв'язку вуглець-вуглець або положення замісників навколо карбоциклічного кільця. Замісники навколо подвійного зв'язку вуглець-вуглець позначають як такі, що знаходяться в конфігурації "Z" або "E", де терміни "Z" і "E" використовують згідно з номенклатурою IUPAC. Якщо не вказано інше, структури, які зображують подвійні зв'язки, включають як "E", так і "Z" ізомери.

Як варіант, замісники навколо подвійного зв'язку вуглець-вуглець можуть позначати конфігурацією "цис" або "транс", де "цис" відповідає конфігурації замісників на одному і тому самому боці подвійного зв'язку, а "транс" відповідає конфігурації замісників на протилежних боках подвійного зв'язку. Розміщення замісників навколо карбоциклічного кільця позначається конфігурацією "цис" або "транс". Термін "цис" стосується конфігурації замісників на одному і тому самому боці площини кільця, а термін "транс" стосується конфігурації замісників на протилежних боках площини кільця. Суміші сполук, в яких замісники розміщені як на одному і тому самому, так і на протилежних боках площини кільця, позначають "цис/транс".

Використовуваний у винаході термін "по суті оптично чиста", "по суті енантіомерно чиста",

"оптично чиста" або "енантіомерно чиста" щодо сполуки (наприклад, описаної у винаході сполуки), означає, що щонайменше 95 %, наприклад, щонайменше 96 %, щонайменше 97 % або щонайменше 98 % сполуки має необхідний стереогенний центр у даній конфігурації. Слід враховувати, що відсотковий вміст виражається як відсотковий вміст обох енантіомерів сполуки.

5 Так, наприклад, сполука формули VII є по суті оптично чистою, якщо, виходячи із суми як лівообертаючих, так і правообертаючих енантіомерів, щонайменше 95 % становить (S)-(-)-3-(4-ацетамідофеніл)-2-метоксипропіонова кислота (лівообертаючий енантіомер).

Розкриті у винаході сполуки можуть існувати як у сольватованих, так і у несольватованих формах з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол і інші подібні розчинники, і передбачається, що винахід охоплює як сольватовані, так і несольватовані форми. У деяких варіантах здійснення сполука є аморфною. У деяких варіантах здійснення сполука знаходиться у кристалічній формі. У деяких варіантах здійснення сполука є поліморфом.

15 Винахід також охоплює мічені ізотопами сполуки згідно з даним винаходом, які ідентичні наведеним у винаході сполукам, за винятком того, що один або декілька атомів в них замінені атомом, який має атомну масу або масове число, відмінне від атомної маси або масового числа, що зазвичай зустрічається в природі. Приклади ізотопів, які можуть бути введені у сполуки згідно з винаходом, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору і хлору, такі як ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F і ^{36}Cl відповідно.

20 Конкретні описані мічені ізотопами сполуки (наприклад, мічені за допомогою ^3H і ^{14}C) застосовують при дослідженні розподілу сполуки і/або субстрату в тканинах. Особливо переважними є ізотопи тритію (тобто, ^3H) і вуглецю-14 (тобто ^{14}C), що зумовлено простотою їхнього отримання і виявлення. Крім того, заміщення за допомогою більш важких ізотопів, таких як дейтерій (тобто, ^2H), дозволяє досягати певних терапевтичних переваг, пов'язаних із більшою метаболічною стабільністю (наприклад, збільшення періоду напіввиведення *in vivo* або зниження необхідної дози), і, отже, може бути переважним у деяких обставинах. Мічені ізотопами сполуки згідно з даним винаходом, як правило, можуть бути отримані за допомогою таких способів, аналогічних способам, описаним у прикладах, наведених у винаході, шляхом заміни не міченого ізотопом реагенту на мічений ізотопом реагент.

30 Термін "проліки" стосується сполук, які зазнають перетворення *in vivo* з утворенням розкритої у винаході сполуки або фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату сполуки. Перетворення може відбуватися за різними механізмами, наприклад, шляхом гідролізу в крові. Так, наприклад, якщо сполуки згідно з даним винаходом або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват сполуки містять функціональну групу карбонової кислоти, то проліки можуть містити естер, утворений заміною атома водню в кислотній групі на таку групу, як (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₁₂) алканойлоксиметил, 1-(алканойлокси)етил, який містить від 4 до 9 вуглецевих атомів, 1-метил-1-(алканойлокси)-етил, який містить від 5 до 10 вуглецевих атомів, алкоксикарбонілоксиметил, який містить від 3 до 6 вуглецевих атомів, 1-(алкоксикарбонілокси)етил, який містить від 4 до 7 вуглецевих атомів, 1-метил-1-(алкоксикарбонілокси)етил, який містить від 5 до 8 вуглецевих атомів, N-(алкоксикарбоніл)амінометил, який містить від 3 до 9 вуглецевих атомів, 1-(N-(алкоксикарбоніл)аміно)етил, який містить від 4 до 10 вуглецевих атомів, 3-фталідил, 4-критонолактоніл, гамма-бутиролактон-4-іл, ді-N,N-(C₁-C₂)-алкіламіно(C₂-C₃)алкіл (такий як β-диметиламіноетил), карбамоїл-(C₁-C₂)алкіл, N,N-ді(C₁-C₂)алкілкарбамоїл-(C₁-C₂)алкіл і піперидино-, піролідино- або морфоліно(C₂-C₃)алкіл.

45 Аналогічно, якщо сполука згідно з винаходом містить спиртову функціональну групу, проліки можуть бути утворені шляхом заміни атома водню спиртової групи на таку групу, як (C₁-C₆)алканойлоксиметил, 1-((C₁-C₆)алканойлокси)етил, 1-метил-1-((C₁-C₆)алканойлокси)етил, (C₁-C₆)алкоксикарбонілоксиметил, N-(C₁-C₆)алкоксикарбоніламінометил, сукциноїл, (C₁-C₆)алканойл, α-аміно(C₁-C₄)алканойл, арилацил і α-аміноацил або α-аміноацил-α-аміноацил, де кожен α-аміноацильний групу незалежно вибирають з природних L-амінокислот, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)алкіл)₂ або глікозилу (радикала, утвореного видаленням гідроксильної групи напівацетальної форми вуглеводу).

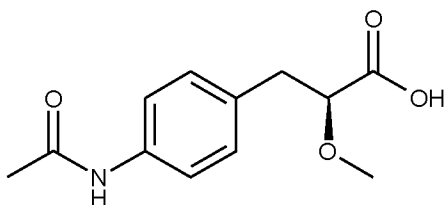
50 Якщо сполука згідно з винаходом містить амінну функціональну групу, проліки можуть бути утворені шляхом заміни атома водню в аміногрупі на таку групу, як R-карбоніл, RO-карбоніл, NRR'-карбоніл, де R і R' кожний незалежно є (C₁-C₁₀)алкілом, (C₃-C₇)циклоалкілом, бензилом, або R-карбоніл є природним α-аміноацилом або природним α-аміноацил-природний α-аміноацил, -C(OH)C(O)OY¹, де Y¹ є H, (C₁-C₆)алкілом або бензилом, -C(OY²)Y³, де Y² є (C₁-C₄)алкілом, і Y³ є (C₁-C₆)алкілом, карбоксил(C₁-C₆)алкілом, аміно(C₁-C₄)алкілом або моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₆)алкіламіноалкілом, -C(Y⁴)Y⁵, де Y⁴ є H або метилом, і Y⁵ є моно-N- або ді-N,N-(C₁-

C₆) алкіламіно, морфоліно, піперидин-1-ілом або піролідин-1-ілом.

У винаході запропоновані щонайменше деякі сполуки, представлені зображеною нижче формулою (I), формулою (IV), формулою (V), формулою (VI) і формулою (VII). Крім того, у винаході запропоновані фармацевтичні композиції, які містять сполуки, представлені формулою (I), формулою (IV), формулою (V), формулою (VI) і формулою (VII), і, наприклад, фармацевтично прийнятну допоміжну речовину і/або носій.

Сполуки

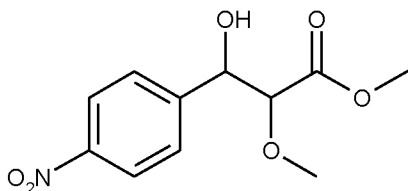
У винаході, крім іншого, запропонований спосіб отримання по суті оптично чистої сполуки формули (VII):



(VII),

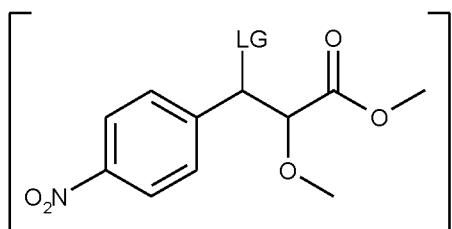
де спосіб включає:

взаємодію сполуки формули (I):



(I)

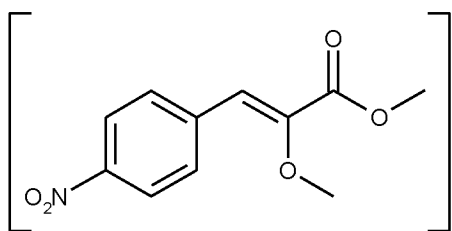
з активуючим агентом за умови необов'язкової присутності основи з утворенням проміжної сполуки формули (I-A):



, (I-A)

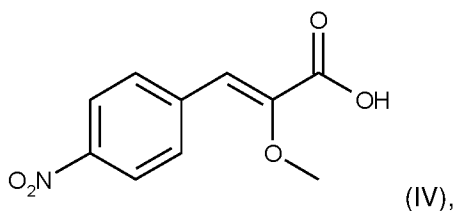
де LG є групою, що відходить;

обробку проміжної сполуки формули (I-A) розчином основи в присутності спиртового розчинника з видаленням групи, що відходить, і утворенням у результаті проміжної сполуки формули (I-B):

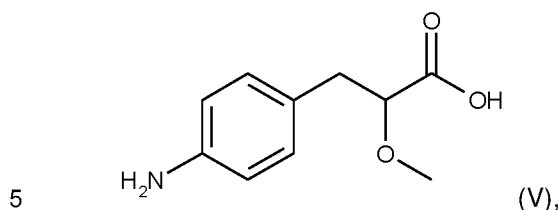


(I-B),

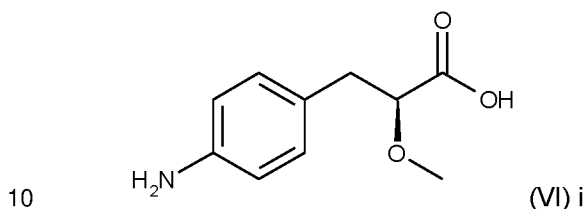
гідроліз проміжної сполуки формули (I-B) з утворенням сполуки формули (IV):



гідрування сполуки формули (IV) з утворенням сполуки формули (V):



необов'язкове оптичне розділення сполуки формули (V) з отриманням по суті оптично чистої сполуки формули (VI):



ацилювання сполуки формули (VI) з отриманням сполуки формули (VII).

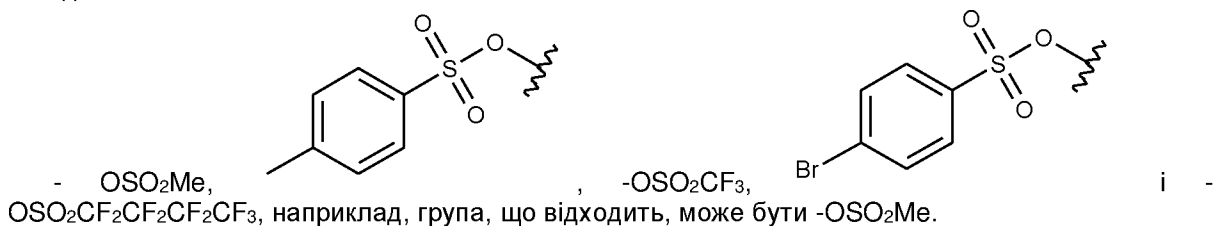
15 Взаємодія сполуки формули (I) з активуючим агентом може включати взаємодію в присутності основи і розчинника. У деяких варіантах здійснення розчинник вибирають з групи, яка складається з толуолу, дихлорметану, тетрагідрофурану, діетилового етеру, 2-метилтетрагідрофурану і ацетонітрилу, наприклад, розчинником може бути толуол. Основа може бути аміном, наприклад, вибраним із групи, яка складається з триетиламіну, N,N-діізопропілетиламіну і піридину. Так, наприклад, амін може бути триетиламіном.

20 Сполука формули (I) може бути виділена у твердому стані перед здійсненням цього етапу або може бути розчинена у відповідному розчиннику, наприклад, розчиннику, використовуваним при отриманні або обробці сполуки формули (I). Так, наприклад, сполуку формули (I) можна не виділяти і розчиняти в органічному розчиннику, наприклад, толуолі, перед здійсненням цього етапу.

25 Передбачений активуючий агент включає агент сульфонування або агент галогенування. Так, наприклад, активуючий агент може бути вибраний із групи, яка складається з метансульфонілхлориду, п-толуолсульфонілхлориду, п-бромбензолсульфонілхлориду, фенілтрифлімиду, трифторметансульфонового ангідриду і нафтафторбутансульфонового ангідриду. У деяких варіантах здійснення активуючий агент є метансульфонілхлоридом.

30 У деяких варіантах здійснення групу, що відходить, вибирають з групи, яка складається з -OSO₂-арилу, -OSO₂-C₁₋₄алкілу, хлору, бромі і йоду; де C₁₋₄алкіл і арил можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, кожний із яких незалежно вибирають, у кожному випадку їхньої присутності, з групи, яка складається із фтору, бромі і -CH₃. Так, наприклад, група, що відходить, може бути -OSO₂-фенілом або -OSO₂-C₁₋₄алкілом.

35 У деяких варіантах здійснення групу, що відходить, незалежно вибирають з групи, яка складається з:



Передбачені спиртові розчинники можуть містити щонайменше один спиртовий розчинник з

метанолу, етанолу, ізопропанолу і бутанолу. Так, наприклад, спиртовий розчинник може включати метанол.

У деяких варіантах здійснення розчин основи містить щонайменше одну основу з гідроксиду натрію, гідроксиду літію і гідроксиду калію. Так, наприклад, розчин основи може містити гідроксид натрію, наприклад, 30 % гідроксид натрію.

У деяких варіантах здійснення гідролізу проміжної сполуки формули (I-B) з утворенням сполуки формули (IV) включає: введення у взаємодію проміжної сполуки формули (I-B) з гідроксидом лужного металу (наприклад, з гідроксидом натрію) і водою і нейтралізацію з утворенням сполуки формули (IV). Нейтралізація може включати підкислення до значення pH, яке є меншим ніж або дорівнює 3, шляхом додавання кислоти, наприклад, фосфорної кислоти або хлористоводневої кислоти, або їхньої суміші.

У деяких варіантах здійснення гідрування сполуки формули (IV) з утворенням сполуки формули (V) включає введення у взаємодію сполуки формули (IV) з воднем і каталізатором, наприклад, з каталізатором, вибраним із групи, яка складається з PtO_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, Pt/C , 10 % Pd/C і 5 % Pd/C , наприклад, з каталізатором 5 % Pd/C . Гідрування може бути здійснене при температурі, яку підтримують у діапазоні 60-80 °C, і при тиску приблизно від 0,3 до 0,5 МПа, приблизно від 0,35 до 0,45 МПа або приблизно від 0,4 до 0,45 МПа. Так, наприклад, гідрування може бути здійснене в присутності одного або декількох розчинників для гідрування, вибраних із групи, яка складається з водного розчину аміаку, метанолу, етанолу, ізопропанолу, N,N-диметилформаміду, тетрагідрофурану і етилацетату, наприклад, водного розчину аміаку, метанолу або N,N-диметилформаміду. У деяких варіантах здійснення розчинник для гідрування є метанолом або сумішшю метанолу і аміаку, наприклад, 30 % водним розчином аміаку.

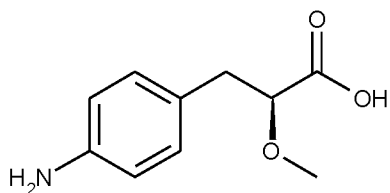
Після гідрування сполука формули (V) може бути необов'язково виділена шляхом введення у взаємодію розчину з кислотою, наприклад, з оцтовою кислотою, соляною кислотою або з їхньої сумішшю.

Оптичне розділення сполуки формули (V) з утворенням по суті оптично чистої сполуки формули (VI) може включати:

- а) розділення сполуки формули (V) в присутності хіральної кислоти з утворенням в результаті хіральної солі сполуки формули (VI); і
- б) нейтралізацію хіральної солі сполуки формули (VI) з утворенням в результаті сполуки формули (VI).

У деяких варіантах здійснення хіральну кислоту вибирають із групи, яка складається з (S)-(+)-камфор-10-сульфонової кислоти, (2R, 3R)-(+)-винної кислоти, (S)-(-)-яблучної кислоти, (1S)-(+)-3-бромкамфор-10-сульфонової кислоти, (S)-1-фенілетансульфонової кислоти, дибензоїл-L-винної кислоти, глутамінової кислоти, (1R,3S)-камфороної кислоти, (1S)-камфороної кислоти і (R)-(-)-мигдалевої кислоти і всіх інших хіральних кислот, які можуть приводити до розділення рацемічної суміші або її енантіомеру, наприклад, (S)-(+)-камфор-10-сульфонова кислота.

У деяких варіантах здійснення хіральна сіль сполуки формули (VI) є:

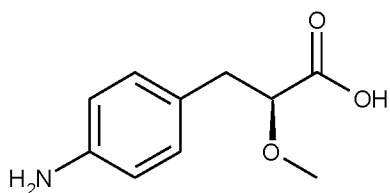


- (S)-(+)-камфор-10-сульфонова кислота.

У різних варіантах здійснення розділення може додатково включати додавання праймеру і підтримування температури в діапазоні 30-35 °C при перемішуванні, і/або може відбуватися в присутності ацетону і води. У деяких варіантах здійснення розділення може додатково включати підтримування температури в діапазоні 55-60 °C (наприклад, 58 °C) при перемішуванні, і/або може відбуватися в присутності ацетону і води.

Праймер може бути по суті оптично чистою сіллю хіральної кислоти і сполуки формули (VI). У деяких варіантах здійснення хіральна кислота є (S)-(+)-камфор-10-сульфоновою кислотою.

Так, наприклад, праймер може бути представлений структурною формулою:



- (S)-(+)-камфор-10-сульфонова кислота.

Наприкінці розділення, якщо технічні вимоги чистоти не задоволені, може бути здійснена повторна обробка, коли розчин витримують при температурі розділення при перемішуванні протягом більш тривалого часу.

Нейтралізація може включати (i) введення у взаємодію хіральної солі сполуки формули (VI) з водним розчином основи (наприклад, гідроксиду амонію) і потім (ii) підкислення розчину шляхом додання кислоти (наприклад, оцтової кислоти). Нейтралізацію можна здійснювати в присутності одного або декількох розчинників, наприклад, в присутності води і етилацетату.

Ацилування може включати введення у взаємодію сполуки формули (VI) з агентом ацилування (наприклад, оцтовим ангідридом) в присутності органічного розчинника, вибраного з групи, яка складається з етилацетату, тетрагідрофурану, діетилового етеру, дихлорметану і толуолу, наприклад, етилацетату. Таке ацилування можна здійснювати при температурі в діапазоні від 60 до 70 °C, наприклад, від 65 до 70 °C. Ацилування може додатково включати розчинення сполуки, виділеної на попередньому етапі, в одному або декількох розчинниках, наприклад, воді і/або етилацетаті, з отриманням розчину, і введення у взаємодію розчину з агентом ацилування, наприклад, з оцтовою кислотою. Такий етап можна здійснювати при температурі в діапазоні від 60 до 70 °C, наприклад, при температурі в діапазоні від 65 до 70 °C.

У деяких варіантах здійснення після необов'язкового розділення сполуки формули (V) з отриманням по суті оптично чистої сполуки формули (VI) матковий розчин, який утворюється на етапі розділення, може все ще містити необхідний енантіомер (у формі солі з агентом для розділення) разом із небажаним енантіомером. У цих варіантах здійснення розділення може необов'язково додатково включати:

а) витягування суміші енантіомерів (у формі хіральних солей з агентом для розділення) з маткового розчину, нейтралізацію хіральних солей з утворенням сполуки формули (V), і розділення сполуки формули (V) з отриманням додаткової кількості по суті оптично чистої сполуки формули (VI), в результаті підвищуючи сумарний вихід у даному способі; або

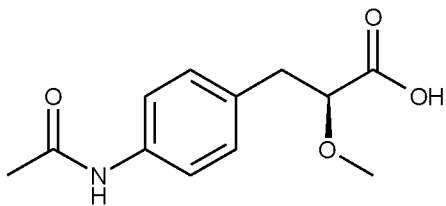
б) відгонку частини маткового розчину і осадження необхідного енантіомеру у формі солі з хіральним агентом розділення з маткового розчину, в результаті підвищуючи сумарний вихід у даному способі.

Крім того, у винаході передбачений спосіб рацемізації небажаного енантіомеру або його хіральної солі в присутності основи і розділення отриманої суміші (R) і (S) енантіомерів із застосуванням передбаченого винаходом способу розділення, з отриманням необхідного енантіомеру.

Передбачені основи включають основи, вибрані з групи, яка складається з гідроксидів, алкоксидів (наприклад, метоксиду), амідів (наприклад, діізопропіламіду літію), гідридів (наприклад, NaH), літійорганічних сполук і реактивів Грін'єра. У випадку основ, які потребують протиіонів, приклади протиіонів, передбачених у винаході, можуть включати лужні метали або лужноземельні метали, наприклад, літій, натрій, калій або кальцій, або органічні протиіони, наприклад, іони тетраалкіламонію.

У деяких варіантах здійснення сполука формули (VII) може бути отримана у багатокілограмовому масштабі, наприклад, у кількості щонайменше приблизно від 8 до 11 кг, приблизно від 13 до 15 кг або приблизно від 130 до 150 кг. У деяких варіантах здійснення отримують щонайменше приблизно 130 кг сполуки формули (VII).

У деяких варіантах здійснення по суті оптично чиста сполука формули (VII) містить щонайменше 98 % необхідного енантіомеру:



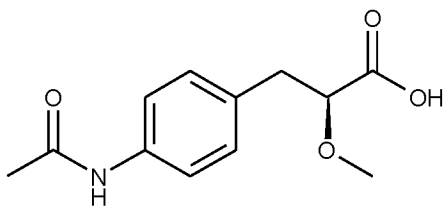
(з розрахунку на сумарну кількість обох енантіомерів). У деяких варіантах здійснення вміст (S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти може становити, наприклад, не більш ніж 0,15 % при аналізі методом вискоєфективної рідинної хроматографії (HPLC).

В альтернативному варіанті здійснення розкрито у винахід отримання по суті оптично чистої сполуки формули (VII) включає ацилювання рацемічної сполуки (V) з отриманням рацемічної суміші 3-(4-ацетамідофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти і розділення рацемічної 3-(4-ацетамідофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти з отриманням по суті енантіомерно чистої сполуки формули (VII). Так, наприклад, отримання по суті оптично чистої сполуки формули (VII) може включати:

а) розділення рацемічної суміші 3-(4-ацетамідофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти в присутності хіральної основи з отриманням в результаті хіральної солі сполуки; і

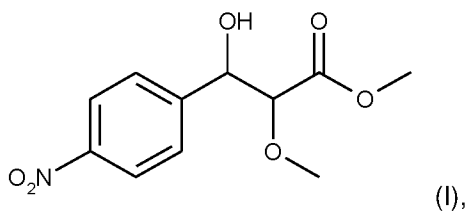
б) нейтралізацію хіральної солі сполуки з отриманням в результаті сполуки формули (VII).

У деяких варіантах здійснення хіральну основу вибирають із групи, яка складається, наприклад, із енантіомерно чистого 1-аміно-2-пропанолу, бруцину, дегідроабіетиламіну, N,α-диметилбензиламіну, N,N-диметил-1-фенілетиламіну, ефедрину, α-метилбензиламіну, 1-(2-нафтил)етиламіну, хінідину, хініну, стрихніну, валіну і всіх інших хіральних основ, які дозволяють розділяти рацемічну суміш. Так, наприклад, хіральна сіль сполуки може бути представлена у такий спосіб:

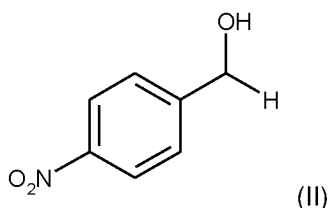


• Хіральна основа

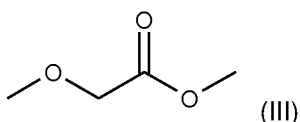
У конкретних варіантах здійснення в даному винаході запропонований спосіб отримання сполуки формули (I):



де спосіб включає отримання суміші сполуки формули (II):



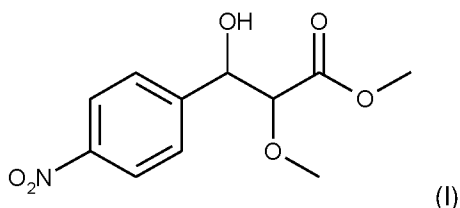
і сполуки формули (III):



і введення у взаємодію суміші з основою (наприклад, в розчиннику, такому як тетрагідрофуран) з отриманням в результаті сполуки формули (I).

Введення у взаємодію може бути здійснене при температурі, яка є нижчою ніж або дорівнює 10 °С, наприклад, може включати перемішування протягом приблизно 5 хвилин і/або може бути здійснене при температурі, яку підтримують у діапазоні від -10 до 10 °С, наприклад, від -5 до 0 °С. Основа може бути алкоксидом лужного металу, наприклад, вибраним із групи, яка складається з метоксиду натрію, метоксиду літію і метоксиду калію, наприклад, з метоксиду натрію.

У деяких варіантах здійснення у винаході запропонована сполука, представлена формулою:

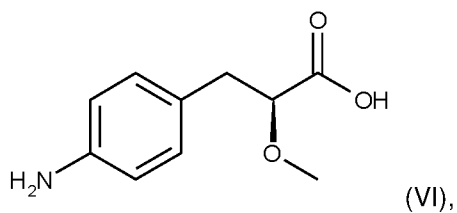


або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер.

У деяких варіантах здійснення сполука формули (I) може існувати у формі суміші стереоізомерів. Передбачені стереоізомери формули (I) включають, наприклад, сполуки формули (a), формули (b), формули (c) або формули (d):

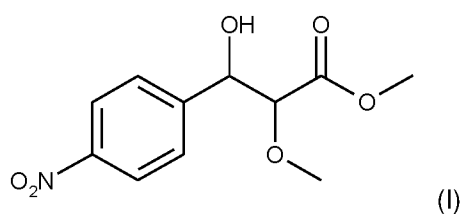
(a)	
(b)	
(c)	
(d)	

Крім того, у винаході, крім іншого, запропонований спосіб отримання по суті оптично чистої сполуки формули (VI):



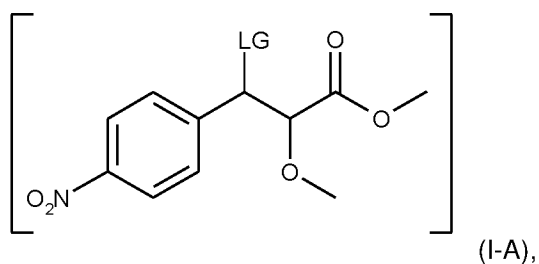
де спосіб включає:
взаємодію сполуки формули (I):

5



з активуючим агентом за умови необов'язкової присутності основи з отриманням проміжної сполуки формули (I-A):

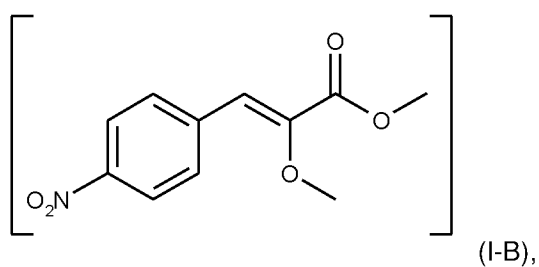
10



де LG є групою, що відходить;

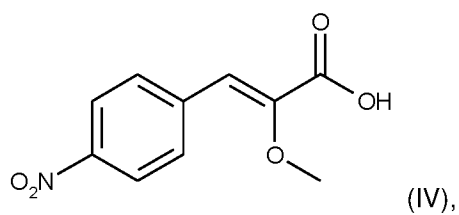
обробку проміжної сполуки формули (I-A) розчином основи в присутності спиртового розчинника з видаленням групи, що відходить, і утворенням у результаті проміжної сполуки формули (I-B):

15



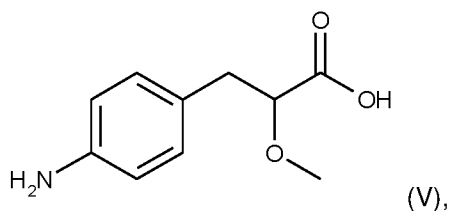
гідроліз проміжної сполуки формули (I-B) з утворенням сполуки формули (IV):

20



гідрування сполуки формули (IV) з утворенням сполуки формули (V):

25



необов'язкове оптичне розділення сполуки формули (V) з отриманням по суті оптично чистої сполуки формули (VI), де спосіб і змінні визначені у винаході.

- 5 Способи отримання описаних у винаході сполук представлені нижче з прив'язкою до схем 1-21. При здійсненні описаних нижче реакцій може виникати необхідність у захисті реакційноздатних функціональних груп (таких як гідроксильна група, аміногрупа або карбоксильна група), для того щоб запобігти їхній небажаній участі в реакціях. Введення захисних груп і способи, необхідні для їхнього введення і видалення, відомі фахівцям в даній галузі (див., наприклад, монографію Greene, Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*. 4th Ed. (2007)). Етап видалення захисту може бути останнім етапом у синтезі, так що видалення захисних груп приводить до отримання сполуки формули I, розкритої у винаході. Вихідні матеріали, використовувані у наведених нижче схемах, можуть бути придбані або отримані способами, описаними у хімічній літературі, або шляхом адаптації способів, відомих фахівцям в даній галузі. Для фахівців в даній галузі є очевидним, що порядок здійснення етапів може змінюватися залежно від введених груп і використовуваних реагентів.

ПРИКЛАДИ

- Розкриті у винаході способи можуть бути здійснені багатьма шляхами на основі ідей, які містяться у винаході, і способів синтезу, відомих в даній галузі. Слід враховувати, що при описі способів синтезу, наведених нижче, всі запропоновані умови реакції, включаючи вибір розчинника, реакційної атмосфери, температури реакції, тривалості експерименту і процедур обробки, можуть бути вибрані як стандартні умови для здійснення цієї реакції, якщо не вказано інше. Для звичайного фахівця в галузі органічного синтезу є очевидним, що функціональні групи, присутні в різних частинах молекули, повинні бути сумісними із запропонованими реагентами і реакціями. Для фахівця середньої кваліфікації в даній галузі є очевидними ті замісники, які несумісні з умовами здійснення реакції, і тому в цьому випадку автори пропонують використовувати альтернативні методи. Вихідні матеріали, використовувані у прикладах, виробляються промисловістю, або їх легко отримати стандартними методами з відомих матеріалів.

- 30 Щонайменше деякі із сполук, які називають проміжними сполуками, наприклад, в описаній у винаході схемі синтезу, розглядають як сполуки згідно з винаходом.

Умовні скорочені позначення

Загальні:

APCI	хімічна іонізація при атмосферному тиску
DSC	диференціальна скануюча калориметрія
EA	елементний аналіз
ESI	електророзпилювальна іонізація
GC	газова хроматографія
HPLC	високоєфективна рідинна хроматографія
ICP-AES	атомно-емісійна спектроскопія з індуктивно зв'язаною плазмою
LC	рідинна хроматографія
МГц	мегагерц
MS	мас-спектрометрія
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
TLC	тонкошарова хроматографія
Me	метил
Ph	феніл
Et	етил

Розчинники і реагенти:

CSA	камфорсульфонова кислота
DMF	N,N-диметилформамід
EtOAc	етилацетат
Mesyl	метансульфоніл
NaOMe	метоксид натрію
THF	тетрагідрофуран

Загальна методика здійснення експерименту

Спектри ^1H ЯМР реєстрували на ЯМР-спектрометрі Varian Gemini 200 при 200 МГц або 600 МГц. Хімічні зсуви для протонів вимірювали в частинах на мільйон (м.ч.) за шкалою δ , використовуючи пік залишкового розчинника (DMSO-d_6 : 2,50 м.ч.) як внутрішній стандарт. Дані представлені у такий спосіб: хімічний зсув (δ), мультиплетність (с = синглет, д = дуплет, т = триплет, кв = квартет, квн = квінтет, секст = секстет, спт = септет, м = мультиплет, ш = широкий, дд = дуплет дуплетів, дт = дуплет триплетів, квд = квартет дуплетів, двн = дуплет квінтетів), константа взаємодії (J, Гц) і підсумовування (# H).

Спектри ^{13}C ЯМР реєстрували при 600 МГц, розчиняючи зразок в DMSO-d_6 . Отримували повністю розщеплений спектр.

Мас-спектри реєстрували на мас-спектрометрі Thermo-Finnigan LCQ-Advantage або на мас-спектрометрі з іонною пасткою MS Thermo LCQ-fleet. Дані рідинної хроматографії з мас-спектрометрією (LC/MS) отримували з використанням перемикання позитивного/негативного режиму іонізації або з використанням режиму негативної полярності з параметрами збору, оптимізованими для негативної полярності на сигналі 236 m/z, який відповідає квазімолекулярному іону [M-H] $^-$ зразка.

Елементний аналіз (на вуглець, водень, азот) здійснювали на приладі Carlo Erba EA1108 за наступних умов: маса зразка: 0,5-2 мг; температура печі: 1010 °C; температура колонки: 80 °C; газ: He; витрата: 100 мл/хв. Елементний аналіз (на кисень) здійснювали на приладі Carlo Erba EA1108 за наступних умов: маса зразка: 0,5-2 мг; температура печі: 1010 °C; температура колонки: 60 °C; газ: He; витрата: 100 мл/хв.

ІЧ-Фур'є спектроскопію з порушенням повним внутрішнім відбиттям (FT-IR/ATR) здійснювали на зразку як такому на спектрометрі PerkinElmer Spectrum Two, оснащеному зондом з алмазним покриттям. Спектр реєстрували в діапазоні частот 450-4000 cm^{-1} .

Спектр в УФ-видимій ділянці реєстрували на спектрофотометрі Shimadzu UV 2600, який працює за наступних умов: кювета: кварц 1 см; діапазон: 200-600 нм; швидкість сканування: середня; крок сканування: 1 нм; ширина щілини: 1,0 нм; еталонний розчин: метанол; розчин зразка: 1 мг зразка розчиняли в 100 мл метанолу.

Диференціальну скануючу калориметрію (DSC) здійснювали на приладі Mettler-Toledo TGA-DSC1, який працює за наступних умов: тигель: алюміній (відкритий); швидкість нагріву: 10 °C/хв; газ: азот; витрата: 30 мл/хв.

Питоме оптичне обертання визначали за такою методикою. У мірній колбі на 50 мл точно зважували 0,5 г зразка, розчиняли в метанолі і доводили метанолом до об'єму 50 мл (концентрація: 10 мг/мл, що відповідає 1 % маси/об'єму). Визначали кут обертання отриманого розчину, використовуючи трубку поляриметра з оптичною довжиною, що відповідає 1 дм.

Розраховували питоме оптичне обертання $[\alpha]_D^{20}$ з розрахунку на суху речовину за такою формулою: $(\alpha \times 50 \times 100) / (W \times (100-m))$, де α = зчитуваний кут обертання; W = маса зразка (г) і m = вміст води в зразку (%).

Хіральну чистоту (HPLC) визначали у такий спосіб.

Прилад і режим роботи

Хроматограф	HPLC Waters, обладнаний насосом, дозатором, спектрофотометричним детектором УФ-видимого діапазону і системою реєстрації і обробки даних Empower (або еквівалентною)
Колонка	DaicelChiralpak WH, 10 мкм 250 мм $\times$ 4,6 мм внутрішній діаметр (Daicel Chemical Industries DAIC25625)
Рухома фаза А	Розчиняли 62,5 мг $\text{CuSO}_{4,5}\text{H}_2\text{O}$ в 1000 мл води
Рухома фаза	Готували суміш 90:10 (за об'ємом) рухома фаза А/ацетонітрил
Витрата	1 мл/хв
Температура колонки	45 °C
Об'єм зразка, який вводили	20 мкм
Довжина хвилі	258 нм

Приготування розчинів

- Розчин зразка: в мірній колбі об'ємом 10 мл ретельно зважують 10 мг зразка, потім розбавляють і доводять до об'єму 10 мл за допомогою розчину для рухомої фази (концентрація: 1000 мкг/мл).

- Контрольний розчин: в мірній колбі об'ємом 100 мл ретельно зважують 10 мг стандарту (R,S)-3-(4-ацетамідофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти, потім розбавляють і доводять до об'єму 100 мл за допомогою розчину для рухомої фази.

5 - Розчин для перевірки придатності хроматографічної системи (SST): в мірній колбі об'ємом 10 мл ретельно зважують 10 мг стандарту (S)-(-)-3-(4-ацетамідофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти, додають 2 мл контрольного розчину, потім розчиняють і доводять до об'єму 10 мл за допомогою розчину для рухомої фази (кінцева концентрація правообертаючого енантіомеру: 10 мкг/мл, що відповідає 1 % щодо розчину зразка, що відповідає 99 % хіральної чистоти (S)-(-)-3-(4-ацетамідофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти).

10 Перевірка придатності хроматографічної системи і методика її здійснення

Вводять 20 мкл розчину зразка і розчину SST у хроматограф і записують хроматограму.

Порядок елюювання основних піків є таким. (R)-(+)-3-(4-ацетамідофеніл)-2-метоксипропіонова кислота (правообертаючий енантіомер): RRT (відносний час утримування) = 0,9; і (S)-(-)-3-(4-ацетамідофеніл)-2-метоксипропіонова кислота (лівообертаючий енантіомер): RRT=1,0.

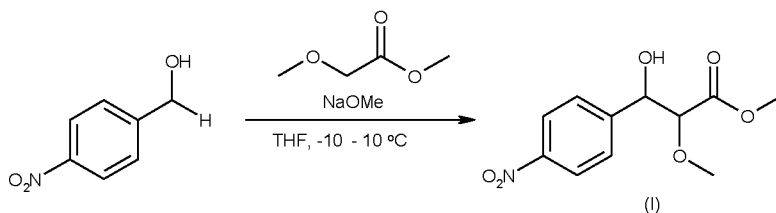
Хроматографічна система може бути використана для здійснення аналізу, якщо відношення h/v становить не менше ніж 1,5, де h – відстань між вершиною піка правообертаючого енантіомеру і базовою лінією, v – відстань між найнижчою точкою западини, що визначається між піком правообертаючий енантіомеру і піком лівообертаючого енантіомеру і базовою лінією.

20 Хіральну чистоту % розраховують за такою формулою: $(A_l \times 100)/(A_l + A_d)$, де A_l = площа піка (S)-(-)-3-(4-ацетамідофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти в розчині зразка (лівообертаючого енантіомеру) і A_d = площа піка (R)-(+)-3-(4-ацетамідофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти в розчині зразка (правообертаючого енантіомеру).

25 Описаний вище метод може бути використаний для визначення оптичної чистоти або енантіомерної чистоти сполуки, як зазначено нижче.

Приклад 1. Отримання метил 3-гідрокси-2-метокси-3-(4-нітрофеніл)пропіонату (I)

Схема 1.



30

Таблиця 1

Витратні матеріали для отримання партії продукту в промисловому масштабі (синтез сполуки (I))

Матеріал	Витратний коефіцієнт*	Кількість (кг)
метоксид натрію	0,6	30,0
THF	1,5	75
4-нітробензальдегід	1,0	50
метилметоксіяцетат	1,1	55
THF	2,0	100
THF	0,5	25,0
холодний толуол	2,0	100
крижана оцтова кислота	1,0	50
деіонізована вода	3,0	150
деіонізована вода	2,0	100
хлорид натрію	0,2	10
деіонізована вода	2,0	100
хлорид натрію	0,2	10
толуол	1,0	50
толуол	1,5	75
холодний толуол	0,5	25

*витратний коефіцієнт щодо використовуваної кількості 4-нітробензальдегіду

Отримання 4-нітробензальдегіду в суспензії метилметоксіяцетату і тетрагідрофурану:

В реактор із нержавіючої сталі завантажували 4-нітробензальдегід (50 кг), метилметоксіяцетат (55 кг) і тетрагідрофуран (100 кг) і охолоджували до температури в діапазоні від -5 до +5 °С при перемішуванні.

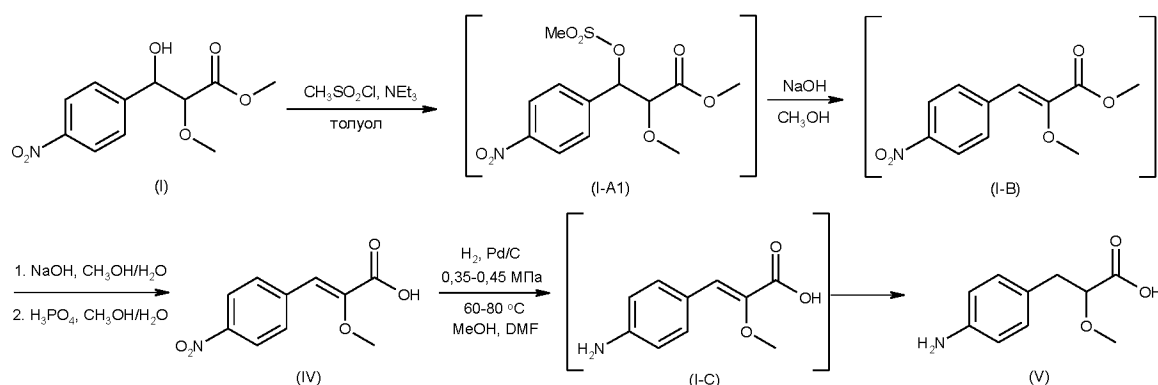
5 Отримання метил 3-гідрокси-2-метокси-3-(4-нітрофеніл)пропіонату (I):

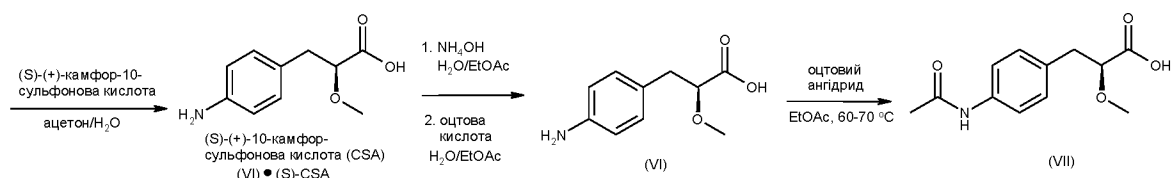
Реактор із нержавіючої сталі продували азотом (2×) і завантажували в нього метоксид натрію (30,0 кг) і тетрагідрофуран (75 кг) при продуванні азотом. Потім реактор продували азотом протягом 1 хвилини і охолоджували розчин метоксиду натрію до температури в діапазоні від -10 до -5 °С при перемішуванні. Потім охолоджений розчин піддавали обробці за допомогою раніше приготованої суспензії 4-нітробензальдегіду в метилметоксіяцетаті і тетрагідрофурані, підтримуючи температуру реакційної маси нижче ніж 10 °С. Після завершення додавання порожній реактор промивали тетрагідрофураном (25,0 кг) і заповнювали реакційною масою. Реакційну суміш перемішували при температурі в діапазоні від -10 до +10 °С протягом не більше ніж 5 хвилин. Підтримуючи температуру від -10 до +10 °С, повільно додавали холодний толуол (100 кг, температура від -10 до 0 °С), потім крижану оцтову кислоту (50 кг), і реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при температурі в діапазоні від -10 до +10 °С. Додавали деіонізовану воду (150 кг), і реакційну масу перемішували при температурі в діапазоні від 0 до 10 °С протягом щонайменше 10 хвилин, потім при температурі в діапазоні від 20 до 30 °С протягом щонайменше 10 хвилин для досягнення повного розчинення, після чого перемішування припиняли, і фази розділяли. Водну фазу відкидали, а відділену органічну фазу обробляли водним розчином хлориду натрію (заздалегідь приготованим шляхом додання 10 кг хлориду натрію в 100 кг деіонізованої води). Потім масу нагрівали до температури в діапазоні від 50 до 60 °С при перемішуванні протягом щонайменше 10 хвилин. Перемішування припиняли, і фази розділяли. Водну фазу відкидали, а органічну фазу обробляли водним розчином хлориду натрію (заздалегідь приготованим шляхом додання 10 кг хлориду натрію в 100 кг деіонізованої води). Масу екстрагували ще раз, використовуючи ту ж саму методику. Потім відділену органічну фазу відганяли під вакуумом, не перевищуючи температуру 80 °С, для видалення THF. Реактор, який містив гарячий залишок, продували азотом, потім обробляли толуолом (50 кг), і толуол відганяли під вакуумом, не перевищуючи температуру 80 °С. Отриманий гарячий залишок продували азотом, потім обробляли толуолом (75 кг), і масу перемішували протягом щонайменше 30 хвилин при температурі в діапазоні від 30 до 45 °С для забезпечення хорошого осадження продукту. Потім суміш охолоджували до температури в діапазоні від -10 до 0 °С і перемішували при цій температурі протягом щонайменше 1 години. Порції отриманої суспензії центрифугували, промиваючи холодним толуолом (25 кг), з отриманням вологого метил 3-гідрокси-2-метокси-3-(4-нітрофеніл)пропану (I) (84 кг), який далі використовували без додаткового очищення.

Метил 3-гідрокси-2-метокси-3-(4-нітрофеніл)пропану (I): ІЧ: 3468, 1737, 1514, 1350, 1201, 1101 cm^{-1} ; LCMS (-)APCI: m/z розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_6$: 255, виявлено: 254 (M-H); ^1H ЯМР (200 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,16 (AA'BB" система, J=8,8 Гц, 2 H), 7,62 (AA'BB" система, J=8,8 Гц, 2 H), 5,97 (д, J=6,0 Гц, 1 H), 5,05 (дд, J=6,0, 4,0 Гц, 1 H), 4,10 (д, J=4,0 Гц, 1 H), 3,60 (с, 3 H), 3,20 (с, 3 H); ^{13}C ЯМР (150 Гц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 170,2, 149,4, 146,7, 127,8, 122,9, 84,1, 72,7, 58,2, 51,6; УФ-видимий діапазон (MeOH): λ_{max} 202, 270; Дані елементного аналізу, розраховані для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_6$: C 51,97; H 5,16; N 5,42; O 37,52.

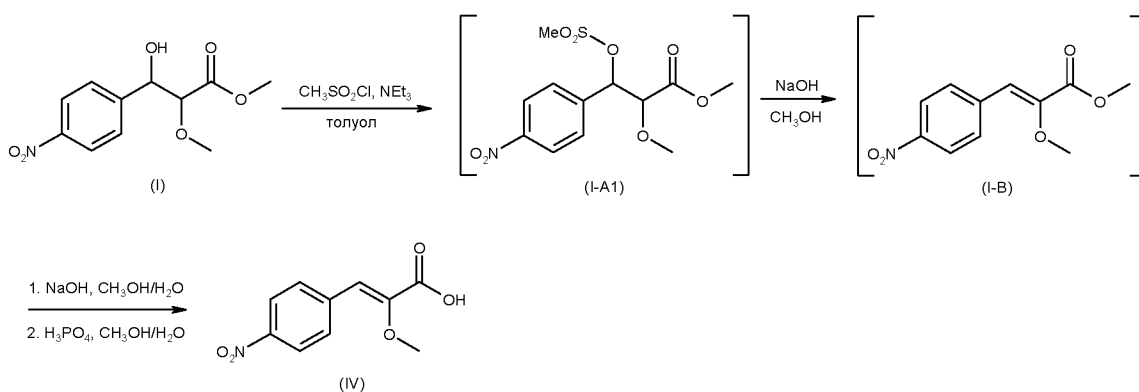
45 Приклад 2. Отримання (S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти (VI) і (S)-(-)-3-(4-ацетамідофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти (VII)

Схема 2.





5 Отримання 2-метокси-3-(4-нітрофеніл)акрилової кислоти (IV):
Схема 3.



Таблиця 2

Витратні матеріали для отримання партії продукту в промисловому масштабі (синтез сполуки (IV))

Матеріал	Витратний коефіцієнт*	Кількість (кг)
метил 3-гідрокси-2-метокси-3-(4-нітрофеніл)пропаноат, вологий	1,0	84 (72,6 кг з розрахунку на суху речовину)
толуол	3,9	283
триетиламін	0,5833	42,3
метансульфонілхлорид	0,5	36,3
деіонізована вода	2,0	145
толуол	0,1	7,3
метанол	3,0	218
гідроксид натрію 30 %	1,3	94
деіонізована вода	4,0	290
фосфорна кислота 85 %	1,3	94
фосфорна кислота 85 %	-	до pH $\leq 3,0$
деіонізована вода	0,5	36,3
толуол	1,0	73
деіонізована вода	2,0	145

*витратний коефіцієнт щодо використовуваної кількості метил 3-гідрокси-2-метокси-3-(4-нітрофеніл)пропаноату (з розрахунку на суху речовину)

- 10 Реактор з нержавіючої сталі продували азотом (2×) і завантажували в нього вологий метил 3-гідрокси-2-метокси-3-(4-нітрофеніл)пропаноат (I) (84 кг) і толуол (283 кг), потім охолоджували до температури в діапазоні від 0 до 10 °C при продуванні азотом. Підтримуючи температуру від 0 до 10 °C, додавали триетиламін (42,3 кг) і метансульфонілхлорид (36,3 кг), і реакційну суміш перемішували при температурі в діапазоні від 0 до 10 °C протягом 30 хвилин. Повільно
- 15 додавали деіонізовану воду (145 кг), і отриману масу перемішували при температурі в діапазоні від 50 до 60 °C протягом 10 хвилин, після чого перемішування припиняли, і фази розділяли. Водну фазу відкидали, а органічну фазу фільтрували, промиваючи толуолом (7,3 кг). Толуол видаляли шляхом відгонки під вакуумом, не перевищуючи температуру 60 °C, з отриманням

маслянистого залишку. Потім отриманий залишок піддавали обробці метанолом (218 кг), переносили в інший реактор, продували азотом, охолоджували до температури в діапазоні від 20 до 30 °C і повільно обробляли 30 % розчином гідроксиду натрію (94 кг). Реакційну суміш перемішували при температурі в діапазоні від 20 до 30 °C протягом 2 годин. Додавали деіонізовану воду (290 кг), і розчин нагрівали до температури в діапазоні від 55 до 65 °C. При цій температурі повільно додавали 85 % фосфорну кислоту (94 кг) до досягнення $\text{pH} \leq 3,0$. Отриманий осаджений продукт перемішували при температурі в діапазоні від 55 до 65 °C протягом щонайменше 30 хвилин, потім охолоджували до температури в діапазоні від 25 до 30 °C і перемішували протягом щонайменше 30 хвилин. Суміш центрифугували, промиваючи деіонізованою водою (36,3 кг), толуолом (73 кг) і деіонізованою водою (145 кг). Продукт гранулювали і сушили при температурі в діапазоні від 70 до 80 °C з отриманням 2-метокси-3-(4-нітрофеніл)акрилової кислоти (IV) (50,4 кг).

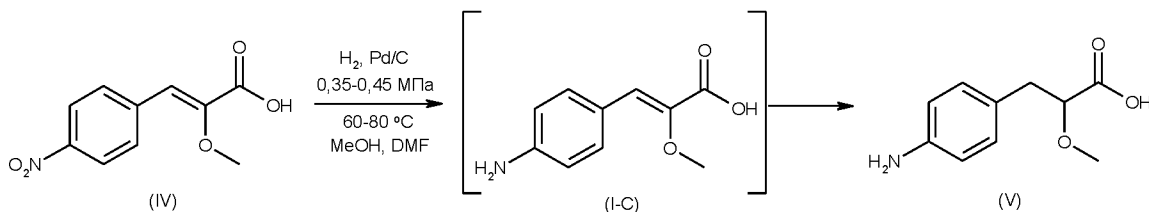
Метил 2-метокси-3-((метилсульфоніл)окси)-3-(4-нітрофеніл)пропаноат (I-A1): LCMS (+)ESI: m/z розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_8\text{S}$: 333; виявлено: 356 (M+Na); ^1H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): δ 8,25 (AA'BB" система, $J=8,5$ Гц, 2 H), 7,72 (AA'BB" система, $J=8,5$ Гц, 2 H), 6,00 (д, $J=4,0$ Гц, 1 H), 4,41 (д, $J=4,0$ Гц, 1 H), 3,65 (с, 3 H), 3,21 (с, 3 H), 3,11 (с, 3 H).

Метил 2-метокси-3-(4-нітрофеніл)акрилат (I-B): LCMS (-)APCI: m/z розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_5$: 237; виявлено: 236 (M-H); ^1H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): δ 8,20 (AA'BB" система, $J=8,8$ Гц, 2 H), 7,99 (AA'BB" система, $J=8,8$ Гц, 2 H), 6,98 (с, 1 H), 3,80 (с, 3 H), 3,78 (с, 3 H).

2-Метокси-3-(4-нітрофеніл)акрилова кислота (IV): LCMS (-)APCI: m/z розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_5$: 223; виявлено: 222 (M-H); ^1H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): δ 13,37 (с, 1 H), 8,21 (AA'BB" система, $J=9,1$ Гц, 2 H), 7,98 (AA'BB" система, $J=9,1$ Гц, 2 H), 6,93 (с, 1 H), 3,79 (с, 3 H).

Отримання 3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропанової кислоти (V):

Схема 4.



Таблиця 3

Витратні матеріали для отримання партії продукту в промисловому масштабі (синтез сполуки (V))

Матеріал	Витратний коефіцієнт*	Кількість (кг)
2-метокси-3-(4-нітрофеніл)акрилова кислота, суха	1,0	50,4
метанол	5,0	252
N,N-диметилформамід	0,3421	17,2
паладій на вугіллі 5 % (що містить 50 % води)	0,1	7,7
N,N-диметилформамід	0,0526	2,65
N,N-диметилформамід	0,0526	2,65
N,N-диметилформамід	0,0526	2,65
аміак (30 %)	0,4	20,2
деіонізована вода	0,25	12,6
деіонізована вода	0,5	25,2
деіонізована вода	3,0	151
оцтова кислота 80 %	0,5	25,2
етилацетат	1,0	50
деіонізована вода	2,0	101
етилацетат	0,5	25,2

*витратний коефіцієнт щодо використовуваної кількості сухої 2-метокси-3-(4-нітрофеніл)акрилової кислоти

У придатний реактор з нержавіючої сталі завантажували N,N-диметилформамід (17,2 кг),

5 % паладій на вугіллі (7,7 кг) і N,N-диметилформамід ($2 \times 2,65$ кг), і суспензію ретельно перемішували.

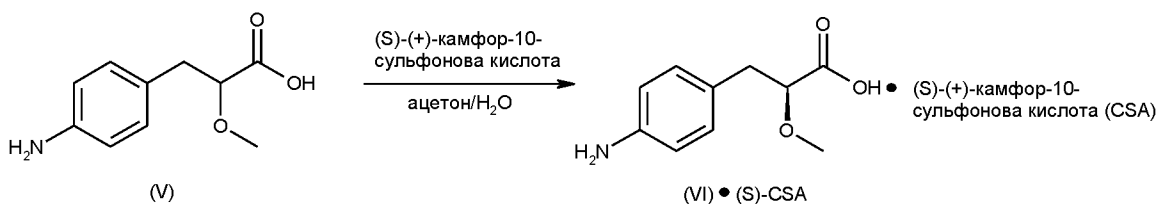
Реактор з нержавіючої сталі продували азотом ($2\times$), завантажували в нього метанол (252 кг), охолоджували до температури в діапазоні від 0 до 10 °C і додавали суху 2-метокси-3-(4-нітрофеніл)акрилову кислоту (IV) (50,4 кг). Отриманий розчин продували азотом ($2\times$) і обробляли заздалегідь приготованим розчином 5 % паладію на вугіллі в N,N-диметилформаміді, а порожній реактор промивали N,N-диметилформамідом (2,65 кг). Реакційну суміш продували азотом ($2\times$), потім нагрівали до температури в діапазоні від 60 до 80 °C, завантажували водень доти, доки тиск не досягав значення від 0,35 до 0,45 МПа. Реакцію здійснювали, підтримуючи тиск від 0,35 до 0,45 МПа доти, доки не припинялося поглинання водню і не підтверджувалося завершення реакції. У реакторі відновлювали атмосферний тиск, а реакційну суміш охолоджували до температури в діапазоні від 20 до 30 °C, продували азотом ($2\times$) і обробляли послідовно 30 % аміаком (20,2 кг) і деіонізованою водою (12,6 кг), перемішуючи при температурі в діапазоні від 20 до 30 °C до досягнення повного розчинення. Розчин фільтрували через фільтр-прес, промиваючи деіонізованою водою (25,2 кг). Реактор продували азотом, і розчинники видаляли вакуумною дистиляцією при температурі, яка не перевищувала 70 °C. Залишок обробляли деіонізованою водою (151 кг), нагрівали до температури в діапазоні від 60 до 70 °C, і продукт осаджували шляхом додання 80 % оцтової кислоти (25,2 кг). Суміш перемішували при температурі в діапазоні від 60 до 70 °C протягом щонайменше 10 хвилин, потім обробляли етилацетатом (50 кг), продували азотом і перемішували при температурі в діапазоні від 60 до 70 °C протягом щонайменше 15 хвилин. Реакційну масу охолоджували до температури в діапазоні від 0 до 20 °C і перемішували протягом щонайменше 30 хвилин. Порції суспензії центрифугували, промиваючи деіонізованою водою (101 кг) і етилацетатом (25,2 кг). Вологий продукт гранулювали і сушили при температурі в діапазоні від 60 до 70 °C з отриманням 3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропанової кислоти (V) (~37,5 кг).

3-(4-амінофеніл)-2-метоксіакрилова кислота (I-C): LCMS (+)ESI: m/z розраховано для $C_{10}H_{11}NO_3$: 193, виявлено: 194 (M+H); 1H ЯМР (200 МГц, DMSO- d_6): δ 12,00 (ш.с, 1 H), 7,43 (AA'BB" система, J=8,4 Гц, 2 H), 6,76 (с, 1 H), 6,53 (AA'BB" система, J=8,4 Гц, 2 H), 5,80 (ш.с, 2 H), 3,61 (с, 3 H).

3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропанова кислота (V): ІЧ: 3044, 2950-2830, 2623-2064, 1618-1516, 1106 cm^{-1} ; LCMS (+)ESI: m/z розраховано для $C_{10}H_{13}NO_3$: 195, виявлено: 196 (M+H); 1H ЯМР (200 МГц, DMSO- d_6): δ 8,40-6,40 (ш.с, 3 H), 6,83 (AA'BB" система, J=8,1 Гц, 2 H), 6,41 (AA'BB" система, J=8,1 Гц, 2 H), 3,77 (ABX система, J=7,5, 5,3 Гц, 1 H), 3,19 (с, 3 H), 2,74 (ABX система, J=13,9, 5,3 Гц, 1 H), 2,65 (ABX система, J=13,9, 7,5 Гц, 1 H). Дані елементного аналізу, розраховані для: ($C_{10}H_{13}NO_3$): C 61,40; H 6,81; N 7,11; O 24,91.

Отримання (S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти солі S-(+)-камфор-10-сульфонової кислоти.

Схема 5.



Таблиця 4

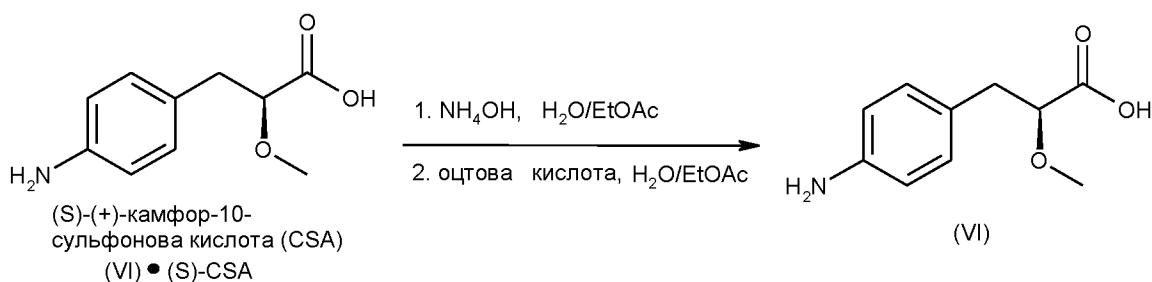
Витратні матеріали для отримання партії продукту в промисловому масштабі (синтез сполуки (VI)•(S)-CSA)

Матеріал	Витратний коефіцієнт*	Кількість (кг)
3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропанова кислота	1,0	37,5
ацетон	3,0	113
деіонізована вода	0,4	15,0
(S)-(+)-10-камфор-сульфонова кислота	1,2321	46,2
ацетон	2,0	75
(S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти сіль S-(+)-камфор-10-сульфонової кислоти, висушена (праймер)	0,01	0,38
ацетон	2,0	75

*витратний коефіцієнт щодо використовуваної кількості 3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропанової кислоти (висушеної)

У реактор із нержавіючої сталі завантажували 3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропанову кислоту (V) (37,5 кг) і ацетон (113 кг) при продуванні азотом. Добавляли деіонізовану воду (15,0 кг) і (S)-(+)-камфор-10-сульфонову кислоту (46,2 кг), і реактор продували азотом. Реакційну суміш нагрівали до температури в діапазоні від 45 до 55 °C доти, доки не досягали повного розчинення. Добавляли ацетон (75 кг), і розчин охолоджували до температури в діапазоні від 30 до 35 °C і обробляли праймером (S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти сіллю S-(+)-камфор-10-сульфонової кислоти (VI)•(S)-CSA (0,38 кг). Реакційну суміш перемішували при температурі в діапазоні від 30 до 35 °C протягом щонайменше 3 годин доти, доки не відбувалося випадіння осаду. Порції суспензії центрифугували, промиваючи ацетоном (75 кг). Центрифугований продукт (S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти сіль S-(+)-камфор-10-сульфонової кислоти (VI)•(S)-CSA (41,7 кг) безпосередньо використовували на наступному етапі.

Отримання (S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти (VI):
Схема 6.



Таблиця 5

Витратні матеріали для отримання партії продукту в промисловому масштабі (синтез сполуки (VI))

Матеріал	Витратний коефіцієнт*	Кількість (кг)
(S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти сіль S-(+)-камфор-10-сульфонової кислоти, волога	1,0	41,7 (35,0 кг з розрахунку на суху речовину)
деіонізована вода	2,8	98
деіонізована вода	0,2	7,0
етилацетат	1,0	35,0
аміак 30 %	0,1792	6,3
оцтова кислота 80 %	0,125	4,38
деіонізована вода	0,5	17,5
етилацетат	0,5	17,5
деіонізована вода	0,5	17,5

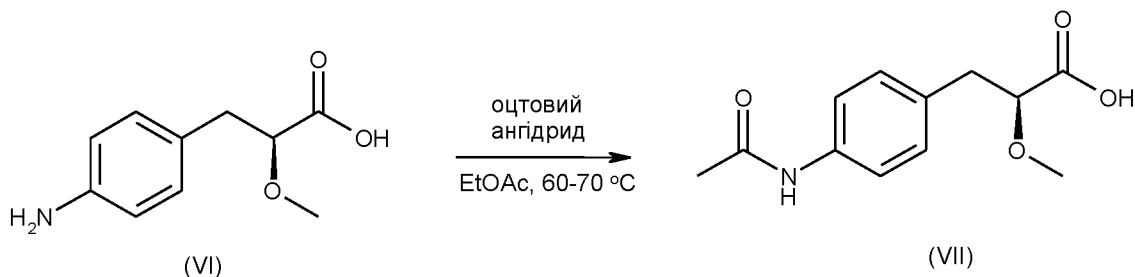
*витратний коефіцієнт щодо використовуваної кількості (S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти солі S-(+)-камфор-10-сульфонової кислоти (з розрахунку на суху речовину).

Отримання (S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2- метоксипропіонової кислоти (VI):

У реактор із нержавіючої сталі завантажували деіонізовану воду (98 кг) і вологу ((S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти сіль S-(+)-камфор-10-сульфонової кислоти (VI)•(S)-CSA (41,7 кг), продували азотом і нагрівали протягом щонайменше 10 хвилин при температурі в діапазоні від 20 до 30 °C доти, доки не досягали повного розчинення. Розчин фільтрували, промиваючи деіонізованою водою (7,0 кг), потім етилацетатом (35,0 кг). Отриманий розчин продували азотом, нагрівали до температури в діапазоні від 50 до 60 °C і додавали 30 % аміак (6,3 кг) для осадження продукту. Отриману суміш перемішували протягом щонайменше 5 хвилин при температурі 50-60 °C, потім через фільтр додавали 80 % оцтову кислоту (4,38 кг), і реакційну суміш продували азотом і перемішували при температурі в діапазоні від 50 до 60 °C протягом щонайменше 30 хвилин, потім охолоджували до 10-20 °C і перемішували протягом щонайменше 1 години. Реакційну суміш порціями центрифугували і промивали деіонізованою водою (17,5 кг), етилацетатом (17,5 кг) і деіонізованою водою (17,5 кг), і сушили при 50-60 °C з отриманням (S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти (VI) (9,6 кг, 27 %), яку безпосередньо використовували на наступному етапі.

(S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонова кислота (VI): $[\alpha]_D^{20}$ від -30 до -26 (1 % маса/об'єм H₂O/CH₃OH (1:1 за об'ємом)); ІЧ: 2931, 2891, 2826, 2625, 2136, 1587, 1548, 1512, 1106, 1092 см⁻¹; LCMS (+)ESI: m/z розраховано для C₁₀H₁₃NO₃: 195, виявлено: 196 (M+H); ¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): δ 9,0-6,0 (ш.с, 3 H), 6,83 (AA'BB" система, J=8,1 Гц, 2 H), 6,43 (AA'BB" система, J=8,1 Гц, 2 H), 3,76 (ABX система, J=7,5, 5,3 Гц, 1 H), 3,19 (с, 3 H), 2,75 (ABX система, J=13,9, 5,3 Гц, 1 H), 2,65 (ABX система, J=13,9, 7,5 Гц, 1 H). Данні елементного аналізу, розраховані для: (C₁₀H₁₃NO₃): C, 61,45; H, 6,79; N 7,12; O 24,65.

Отримання (S)-(-)-3-(4-ацетамідофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти (VII).
Схема 7.



Таблиця 6

Витратні матеріали для отримання партії продукту в промисловому масштабі (синтез сполуки (VII))

Матеріал	Витратний коефіцієнт*	Кількість (кг)
(S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонова кислота	1,0	9,6
етилацетат	1,5	14,4
оцтовий ангідрид	0,5833	5,6
деіонізована вода	0,05	0,5
етилацетат	0,5	4,80
деіонізована вода	1,5	14,4

*витратний коефіцієнт щодо використовуваної кількості (S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти

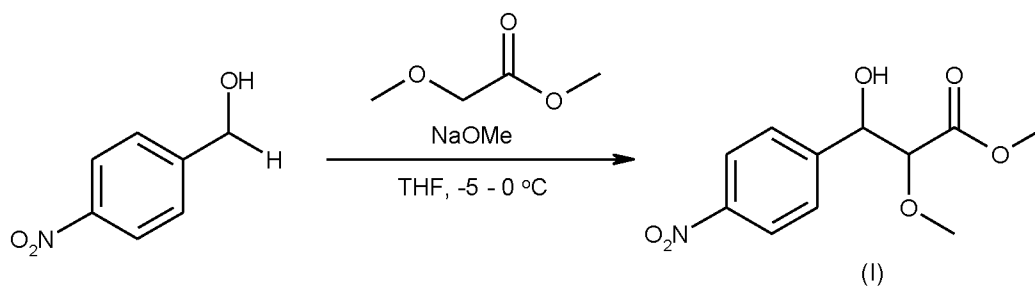
- У реактор із нержавіючої сталі завантажували суху (S)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропанову кислоту (VI) (9,6 кг) і етилацетат (14,4 кг) при температурі в діапазоні від 0 до 10 °C при продуванні азотом. Реакційну масу нагрівали до температури в діапазоні від 60 до 70 °C і додавали фільтр із вставним фільтрувальним елементом оцтовий ангідрид (5,6 кг) протягом приблизно 30 хвилин. Реакційну суміш перемішували при температурі в діапазоні від 60 до 70 °C протягом 1 години, потім обробляли деіонізованою водою (0,5 кг) і перемішували при температурі в діапазоні від 60 до 70 °C протягом щонайменше 15 хвилин, і за цей час утворювався осад. Суміш охолоджували до температури в діапазоні від 0 до 20 °C і перемішували протягом щонайменше 30 хвилин, потім центрифугували, і отриману тверду речовину промивали етилацетатом (4,80 кг) і деіонізованою водою (14,4 кг). Отриманий продукт сушили при температурі в діапазоні від 60 до 70 °C протягом 13-16 годин і подрібнювали з отриманням (S)-3-(4-ацетамідофеніл)-2-метоксипропанової кислоти (VII) (10,3 кг).
- (S)-(-)-3-(4-ацетамідофеніл)-2-метоксипропіонова кислота: (VII): $[\alpha]_D^{20}$ від -26 до -19 (1 % маса/об'єм H₂O/CH₃OH (1:1 за об'ємом)); ІЧ: 3322, 3089, 2930, 2827, 2714, 2490, 1722, 1637, 1601, 1551, 1516, 1231, 1207, 1120, 1110 см⁻¹; LCMS (+)ESI: m/z розраховано для C₁₂H₁₅NO₄: 237, виявлено: 238 (M+H); ¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): δ 12,96 (с, 1 H), 9,84 (с, 1 H), 7,43 (AA'BB" система, J=8,5 Гц, 2 H), 7,10 (AA'BB" система, J=8,5 Гц, 2 H), 3,86 (ABX система, J=7,6, 5,2 Гц, 1 H), 3,00 (с, 3 H), 2,95-2,70 (ABX система, J=13,9, 7,6, 5,2 Гц, 2 H), 2,00 (с, 3 H).

Таблиця 7

Технічні характеристики (S)-3-(4-ацетамідофеніл)-2-метоксипропанової кислоти (VII), отриманої за схемою 7

(S)-(+)-камфор-10-сульфонова кислота	Не більше ніж 0,1 % (методом HPLC)
(S)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропанова кислота	Не більше ніж 0,15 % (методом HPLC)
Інші домішки	Не більше ніж 0,1 % (методом HPLC)
Паладій	Не більше ніж 10 м.ч. (методом ICP-AES)
Хіральна чистота	Не менше ніж 98 % (методом HPLC)
Оцтова кислота	Не більше ніж 5000 м.ч. (методом GC)
Залишкові розчинники (етилацетат)	Не більше ніж 5000 м.ч. (методом GC)

Приклад 3. Отримання метил 3-гідрокси-2-метокси-3-(4-нітрофеніл)пропіонату (I):
Схема 8.



Таблиця 8

Витратні матеріали для отримання партії продукту в промисловому масштабі (синтез сполуки (I))

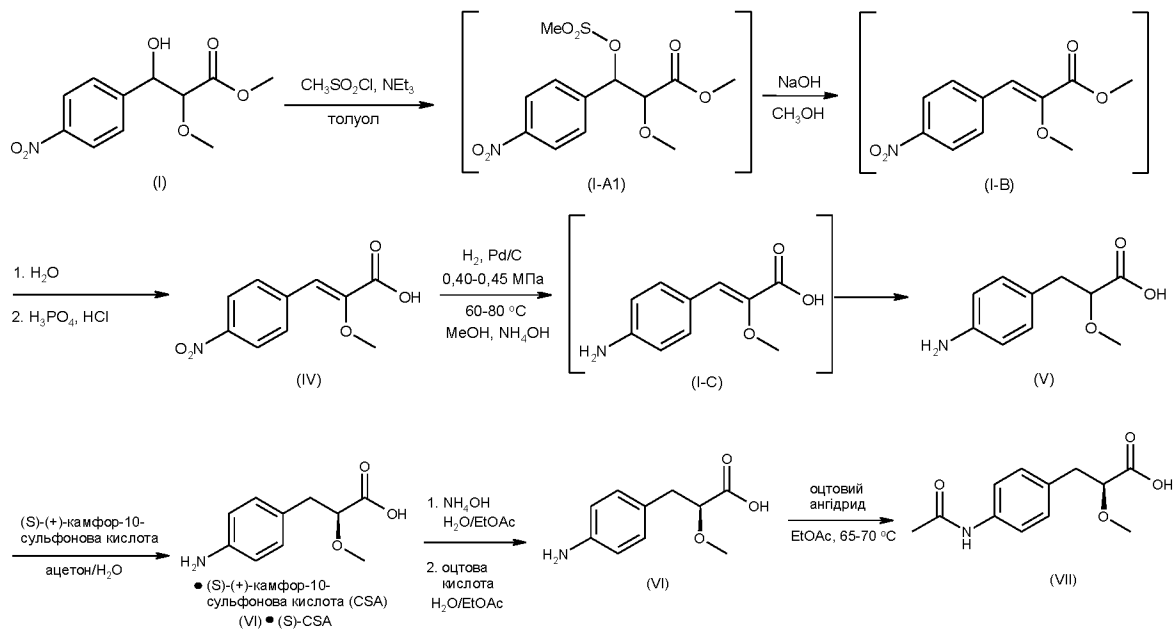
Матеріал	Витратний коефіцієнт*	Кількість (кг)
метоксид натрію	0,6	28,5
THF	2,5	119
4-нітробензальдегід	1,0	47,5
метил метоксіяцетат	1,1	52
THF	1,0	47,5
THF	0,5	23,8
холодний толуол	2,0	95
крижана оцтова кислота	0,75	36
деіонізована вода	3,0	143
деіонізована вода	1,0	48
хлорид натрію	0,1	4,75
толуол	1,0	47,5
толуол	4,65	221

*витратний коефіцієнт щодо використовуваної кількості 4-нітробензальдегіду

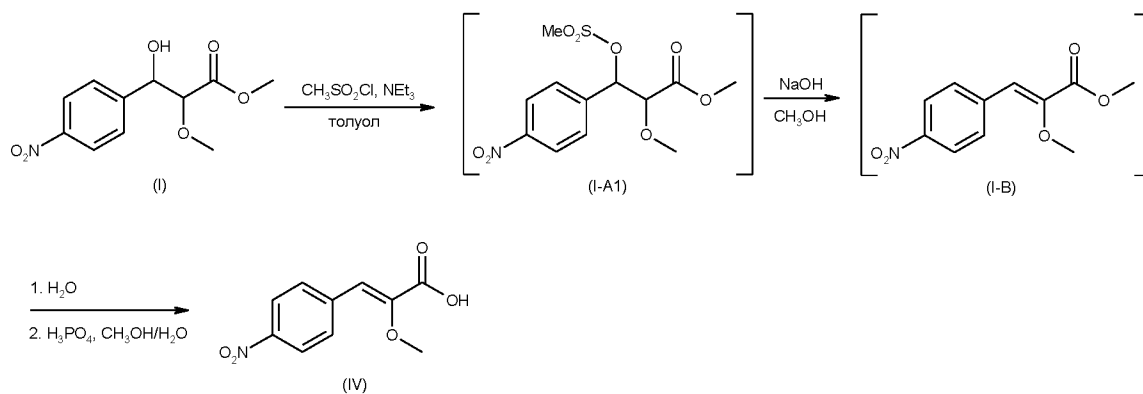
- 5 Приготування суспензії 4-нітробензальдегіду в метилметоксіяцетаті і тетрагідрофурані:
У реактор із нержавіючої сталі завантажували 4-нітробензальдегід (47,5 кг), метилметоксіяцетат (52 кг) і тетрагідрофуран (47,5 кг) і охолоджували до температури в діапазоні від -10 до -5 °C при перемішуванні.
- Отримання метил 3-гідрокси-2-метокси-3-(4-нітрофеніл)пропіонату (I):
- 10 Реактор з нержавіючої сталі продували азотом (2×) і завантажували в нього метоксид натрію (28,5 кг) і тетрагідрофуран (119 кг) при продуванні азотом. Потім реактор продували азотом протягом 1 хвилини, і охолоджували розчин метоксиду натрію до температури в діапазоні від -10 до -7 °C при перемішуванні. Потім охолоджений розчин піддавали обробці за допомогою раніше приготованої суспензії 4-нітробензальдегіду в метилметоксіяцетаті і тетрагідрофурані при підтримуванні температури реакційної маси нижче ніж 0 °C. Після завершення додавання порожній реактор промивали тетрагідрофураном (23,8 кг) і виливали в нього реакційну суміш. Реакційну суміш перемішували при температурі в діапазоні від -5 до 0 °C протягом не більше ніж 5 хвилин. Підтримуючи температуру від -10 до 0 °C, швидко додавали холодний толуол (95 кг, температура від -10 до 0 °C) і потім швидко додавали крижану оцтову кислоту (36 кг), і реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при температурі в діапазоні від -10 до +10 °C. Додавали деіонізовану воду (143 кг), і реакційну масу перемішували при температурі в діапазоні від 0 до 10 °C протягом щонайменше 10 хвилин, потім при температурі в діапазоні від 25 до 30 °C протягом щонайменше 10 хвилин для досягнення повного розчинення, після чого перемішування припиняли, і фази розділяли. Водну фазу відкидали, а відділену органічну фазу обробляли водним розчином хлориду натрію (заздалегідь приготованим шляхом додання 4,75 кг хлориду натрію в 48 кг деіонізованої води). Потім масу нагрівали до температури в діапазоні від 25 до 30 °C при перемішуванні протягом щонайменше 15 хвилин. Перемішування припиняли, і фази розділяли. Водну фазу відкидали (64 кг). Відділену органічну фазу відганяли під вакуумом до отримання маслянистого залишку при температурі в діапазоні від 70 до 80 °C. Реактор, який містив гарячий залишок, продували азотом, потім обробляли толуолом (47,5 кг), і толуол відганяли під вакуумом при температурі в

діапазоні від 70 до 80 °С, отримуючи маслянистий залишок. Отриманий гарячий залишок продували азотом, потім обробляли толуолом (221 кг), і масу перемішували протягом щонайменше 10 хвилин при температурі в діапазоні від 40 до 50 °С. Розчин використовували без очищення на наступному етапі.

- 5 Приклад 4. Спосіб отримання (S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти (VI) і (S)-(-)-3-(4-ацетамідофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти (VII)
Схема 9.



- 15 Отримання 2-метокси-3-(4-нітрофеніл)акрилової кислоти (IV):
Схема 10.



Таблиця 9

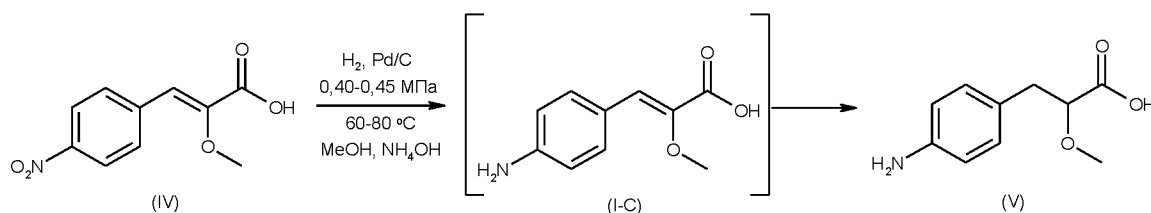
Витратні матеріали для отримання партії продукту в промисловому масштабі (синтез сполуки (IV))

Матеріал	Витратний коефіцієнт*	Кількість (кг)
метил 3-гідрокси-2-метокси-3-(4-нітрофеніл)пропаноат, розчин у толуолі	1,0	Весь розчин, отриманий за схемою 8
триетиламін	0,9	42,8
метансульфонілхлорид	0,8	38
деіонізована вода	3,0	143
толуол	0,15	7,1
метанол	3,1	147
гідроксид натрію 30 %	1,86	88
деіонізована вода	3,88	184
хлористоводнева кислота 37 %	0,74	35,2
фосфорна кислота 85 %	0,16	7,6
фосфорна кислота 85 %	-	до pH ≤ 3,0
деіонізована вода	4,0	190
толуол	2,4	114

*витратний коефіцієнт щодо використовуваної кількості 4-нітробензальдегіду

Розчин метил 3-гідрокси-2-метокси-3-(4-нітрофеніл)пропаноату (I) в толуолі в реакторі із нержавіючої сталі охолоджували до температури в діапазоні від 0 до 10 °C при продуванні азотом, і при підтримуванні температури від 0 до 10 °C додавали триетиламін (42,8 кг) і метансульфонілхлорид (38 кг), і реакційну суміш перемішували при температурі в діапазоні від 0 до 10 °C протягом 60 хвилин. Повільно додавали деіонізовану воду (143 кг), і отриману масу перемішували при температурі в діапазоні від 55 до 60 °C протягом 10 хвилин, після чого перемішування припиняли, і фази розділяли. Водну фазу відкидали (199 кг), а органічну фазу фільтрували, промиваючи фільтр толуолом (7,1 кг). Відфільтрований розчин нагрівали до температури в діапазоні від 55 до 60 °C протягом 10 хвилин. Перемішування припиняли, і фази розділяли; утворену водну фазу відкидали (3,5 кг). Під вакуумом і при перемішуванні аліквоту толуолу відганяли з урахуванням такої пропорції: для 50 кг нітробензальдегіду, використовуваного за схемою 8, відганяли приблизно 5 кг толуолу, і цю аліквоту відігнаного толуолу відкидали. Толуол видаляли шляхом відгонки під вакуумом, не перевищуючи температуру 60 °C, з отриманням маслянистого залишку. Отриманий залишок потім піддавали обробці метанолом (147 кг), продували азотом, охолоджували до температури в діапазоні від 20 до 30 °C і повільно обробляли 30 % гідроксидом натрію (88 кг). Реакційну суміш перемішували при температурі в діапазоні від 20 до 30 °C протягом 3 годин. Додавали деіонізовану воду (184 кг), і розчин нагрівали до температури в діапазоні від 60 до 65 °C. При цій температурі повільно додавали 37 % хлористоводневу кислоту (35,2 кг) і 85 % фосфорну кислоту (7,6 кг) для осадження продукту. У разі необхідності додавали 85 % фосфорну кислоту для доведення значення pH до ≤ 3,0. Отриманий осаджений продукт перемішували при температурі в діапазоні від 60 до 65 °C протягом щонайменше 30 хвилин, потім охолоджували до температури в діапазоні від 35 до 40 °C і перемішували протягом щонайменше 30 хвилин. Суміш центрифугували, промиваючи деіонізованою водою (190 кг), і потім промивали толуолом (114 кг) (матковий розчин: 749 кг). Вологий продукт (приблизно 82 кг) використовували на наступному етапі.

Отримання 3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропанової кислоти (V):
Схема 11.



Таблиця 10

Витратні матеріали для отримання партії продукту в промисловому масштабі (синтез сполуки (V))

Матеріал	Витратний коефіцієнт*	Кількість (кг)
2-метокси-3-(4-нітрофеніл)-акрилова кислота, волога	1,0	82
метанол	3,0	143
аміак 30 %	0,3	14,3
деіонізована вода	0,2	9,5
паладій на вугіллі 5 % (що містить 50 % води) або паладій на вугіллі 5 рециркульований)	0,1	4,75
деіонізована вода	0,05	2,4
деіонізована вода	0,05	2,4
деіонізована вода	0,05	2,4
деіонізована вода	0,4	19
деіонізована вода	2,0	95
хлористоводнева кислота 37 %	0,32	15,2
оцтова кислота 80 %	0,22	10,5
етилацетат	1,5	71
деіонізована вода	1,0	47,5
етилацетат	1,0	47,5

*витратний коефіцієнт щодо використовуваної кількості 4-нітробензальдегіду

Приготування водної суспензії 5 % паладію на вугіллі у воді:

- 5 У придатний реактор з нержавіючої сталі завантажували деіонізовану воду (9,5 кг), 5 % паладій на вугіллі (4,75 кг), а потім вміст промивали два рази деіонізованою водою (2?2,4 кг).

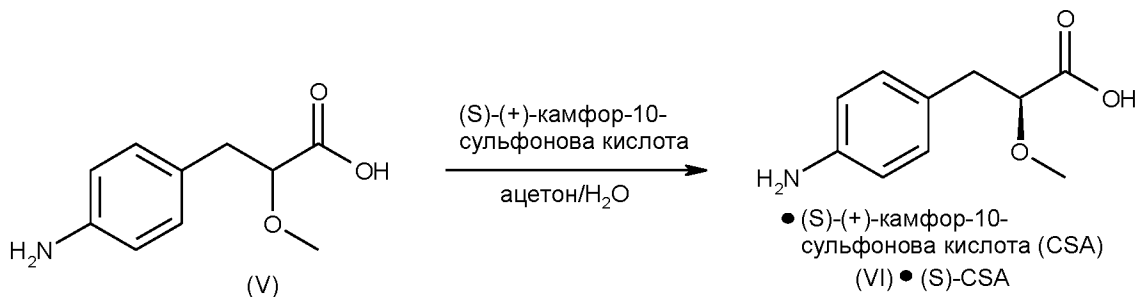
Отримання 3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропанової кислоти (V):

- 10 Реактор із нержавіючої сталі продували азотом (2×) і завантажували в нього вологу 2-метокси-3-(4-нітрофеніл)акрилову кислоту (IV) (82 кг), метанол (143 кг) і 30 % аміак (14,3 кг). Після відновлення в реакторі атмосферного тиску суміш перемішували при температурі в діапазоні від 20 до 30 °C до досягнення повного розчинення. Отриманий розчин продували азотом (2×) і обробляли заздалегідь приготованим розчином 5 % паладію на вугіллі в деіонізованій воді, а порожній реактор промивали деіонізованою водою (2,4 кг). Реакційну суміш продували азотом (2×), нагрівали до температури в діапазоні від 60 до 80 °C, потім завантажували водень доти, доки тиск в реакторі не досягав від 0,40 до 0,45 МПа. Здійснювали реакцію, підтримуючи тиск в діапазоні від 0,40 до 0,45 Мпа, доти, доки водень не був повністю витрачений і не підтверджувалося повне завершення реакції. У реакторі відновлювали атмосферний тиск, і реакційну суміш охолоджували до температури в діапазоні від 20 до 30 °C, фільтрували через фільтр-прес, продували азотом (2×) і обробляли деіонізованою водою (19 кг), яку об'єднували з розчином, який містив продукт. При температурі, яка не перевищувала 50 °C, при перемішуванні і під вакуумом відганяли розчинник до отримання маслянистого залишку. Залишок обробляли деіонізованою водою (95 кг), нагрівали до температури в діапазоні від 65 до 70 °C, і продукт осаджували шляхом додання 37 % хлористоводневої кислоти (15,2 кг) і 80 % оцтової кислоти (10,5 кг). Суміш перемішували при температурі в діапазоні від 65 до 70 °C протягом щонайменше 10 хвилин, а потім суміш обробляли етилацетатом (71 кг), продували азотом і перемішували при температурі в діапазоні від 65 до 70 °C протягом щонайменше 15 хвилин. Реакційну масу охолоджували до температури в діапазоні від 15 до 20 °C і перемішували протягом щонайменше 30 хвилин. Суспензію порціями

центрифугували, промиваючи деіонізованою водою (47,5 кг) і етилацетатом (47,5 кг). Вологий продукт сушили при температурі в діапазоні від 60 до 70 °C з отриманням 3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропанової кислоти (V) (40,5 кг).

Отримання (S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти солі S-(+)-камфор-10-сульфонової кислоти.

Схема 12.



Таблиця 11

Витратні матеріали для отримання партії продукту в промисловому масштабі (синтез сполуки (VI) • (S)-CSA)

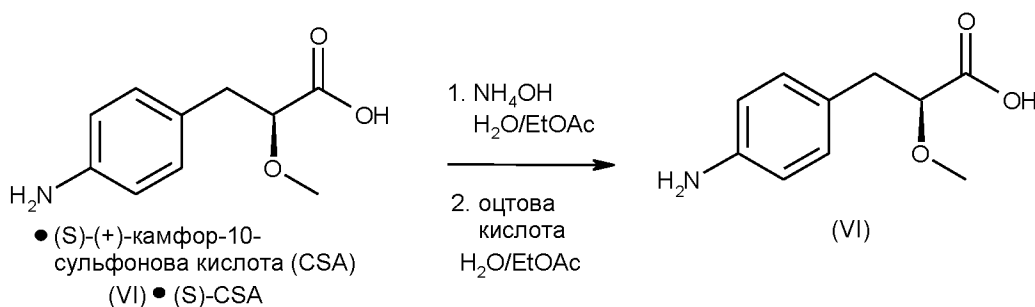
Матеріал	Витратний коефіцієнт*	Кількість (кг)
3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропанова кислота	1,0	40,5
(S)-(+)-10-камфор-сульфонова кислота	1,2321	49,9
ацетон	2,0	81
деіонізована вода	0,16	6,5
ацетон	2,0	81
ацетон	1,5	61

*витратний коефіцієнт щодо використовуваної кількості 3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропанової кислоти (висушеної)

У реактор із нержавіючої сталі завантажували 3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропанову кислоту (V) (40,5 кг) і (S)-(+)-камфор-10-сульфову кислоту (49,9 кг), продували азотом і додавали ацетон (81 кг). Додавали деіонізовану воду (6,5 кг). Реакційну суміш нагрівали до приблизно 58 °C протягом 2 годин (зі зворотним холодильником, розчинення не відбувалося). Додавали ацетон (81 кг) (температура становила приблизно 58 °C), і реакційну масу кип'ятили зі зворотним холодильником (при приблизно 58 °C) протягом 1 години. Потім реакційну масу охолоджували до температури в діапазоні від 37 до 42 °C і центрифугували порціями, промиваючи ацетоном (61 кг). Центрифугований продукт (S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти сіль S-(+)-камфор-10-сульфонової кислоти (VI) • (S)-CSA (маса у вологому стані: 43,1 кг, 36,1 кг з розрахунку на суху речовину) безпосередньо використовували на наступному етапі.

Отримання (S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти (VI):

Схема 13.



Таблиця 12

Витратні матеріали для отримання партії продукту в промисловому масштабі (синтез сполуки (VI))

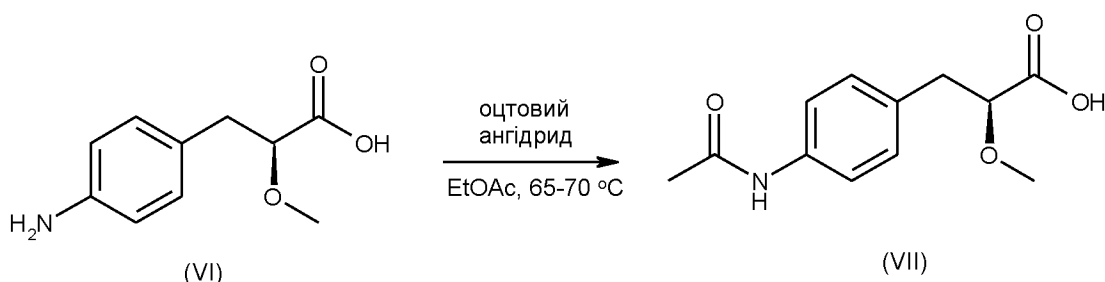
Матеріал	Витратний коефіцієнт*	Кількість (кг)
деіонізована вода	2,0	72
(S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти сіль S-(+)-камфор-10-сульфонової кислоти, волога	1,0	43,1 (36,1 кг з розрахунку на суху речовину)
деіонізована вода	0,2	7,2
етилацетат	1,0	36,1
аміак 30 %	0,1257	4,54
оцтова кислота 80 %	0,05	1,81
деіонізована вода	0,7	25,3
етилацетат	0,7	25,3

*витратний коефіцієнт щодо використовуваної кількості (S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти солі S-(+)-камфор-10-сульфонової кислоти (з розрахунку на суху речовину).

У реактор із нержавіючої сталі завантажували деіонізовану воду (72 кг) і вологу ((S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти сіль S-(+)-камфор-10-сульфонової кислоти (VI)•(S)-CSA (маса у вологому стані: 43,1 кг, 36,1 кг з розрахунку на суху речовину), продували азотом і нагрівали протягом щонайменше 10 хвилин при температурі в діапазоні від 20 до 40 °C до повного розчинення. Розчин фільтрували і промивали деіонізованою водою (7,2 кг), потім етилацетатом (36,1 кг). Отриманий розчин продували азотом, нагрівали до температури в діапазоні від 55 до 60 °C і додавали 30 % аміак (4,54 кг) для осадження продукту. Отриману суміш перемішували протягом щонайменше 15 хвилин при температурі в діапазоні від 55 до 60 °C, потім через фільтр додавали 80 % оцтову кислоту (1,81 кг), і реакційну суміш продували азотом і перемішували при температурі в діапазоні від 55 до 60 °C протягом щонайменше 30 хвилин, потім охолоджували до 2-7 °C і перемішували протягом щонайменше 1 години. Реакційну масу порціями центрифугували і промивали деіонізованою водою (25,3 кг), етилацетатом (25,3 кг) з отриманням вологої (S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти (VI) (маса у вологому стані 11,8 кг, 10,8 кг з розрахунку на суху речовину), яку безпосередньо використовували (вологу) на наступному етапі.

Отримання (S)-(-)-3-(4-ацетамідофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти (VII):

Схема 14.



Таблиця 13

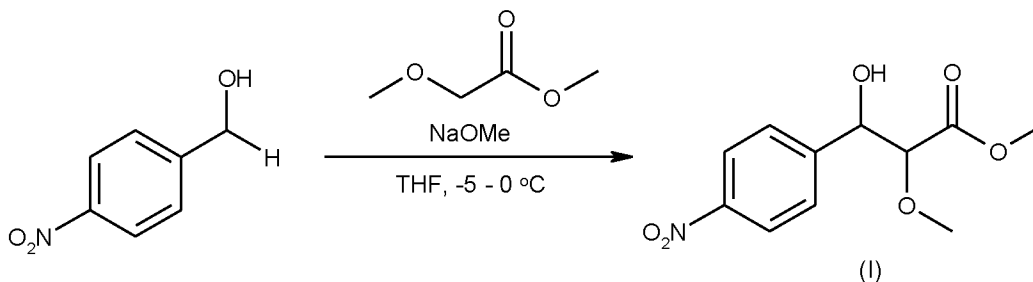
Витратні матеріали для отримання партії продукту в промисловому масштабі (синтез сполуки (VII))

Матеріал	Витратний коефіцієнт*	Кількість (кг)
волога (S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонова кислота	1,0	11,8 (10,8 кг з розрахунку на суху речовину)
етилацетат	1,5	16,2
оцтовий ангідрид	0,65	7,0
етилацетат	0,5	5,4
деіонізована вода	1,5	16,2

*витратний коефіцієнт щодо використовуваної кількості (S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти (з розрахунку на суху речовину)

У реактор із нержавіючої сталі завантажували вологу (S)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропанову кислоту (VI) (маса у вологому стані 11,8 кг, 10,8 кг з розрахунку на суху речовину) і етилацетат (16,2 кг) в атмосфері азоту. Суміш нагрівали до температури в діапазоні від 65 до 70 °C і через фільтр із вставним фільтрувальним елементом додавали оцтовий ангідрид (7,0 кг) протягом приблизно 15 хвилин. Реакційну суміш перемішували при температурі в діапазоні від 65 до 70 °C протягом 60 хвилин, і після виявлення завершення реакції безперервно перемішували до утворення осаду. Суміш охолоджували до температури в діапазоні від 0 до 20 °C і перемішували при температурі в діапазоні від 10 до 20 °C протягом 30 хвилин, потім центрифугували, і отриману тверду речовину промивали етилацетатом (5,4 кг) і деіонізованою водою (16,2 кг). Отриманий продукт сушили при температурі в діапазоні від 60 до 70 °C протягом 13-16 годин і подрібнювали з отриманням (S)-3-(4-ацетамідофеніл)-2-метоксипропанової кислоти (VII) (12,3 кг).

Приклад 5. Отримання метил 3-гідрокси-2-метокси-3-(4-нітрофеніл)пропіонату (I):
Схема 15.



Таблиця 14

Витратні матеріали для отримання партії продукту в промисловому масштабі (синтез сполуки (I))

Матеріал	Витратний коефіцієнт*	Кількість (кг)
метоксид натрію	0,6	228
THF	2,895	1100
4-нітробензальдегід	1,0	380
метилметоксіяцетат	1,1	418
THF	1,0	380
THF	0,105	40
холодний толуол	2,0	760
крижана оцтова кислота	0,75	285
деіонізована вода	3,0	1140
деіонізована вода	1,0	380
хлорид натрію	0,1	38
толуол	1,0	380
толуол	4,65	1767

*витратний коефіцієнт щодо використовуваної кількості 4-нітробензальдегіду

Приготування суспензії 4-нітробензальдегіду в метилметоксіяцетаті і тетрагідрофурані:

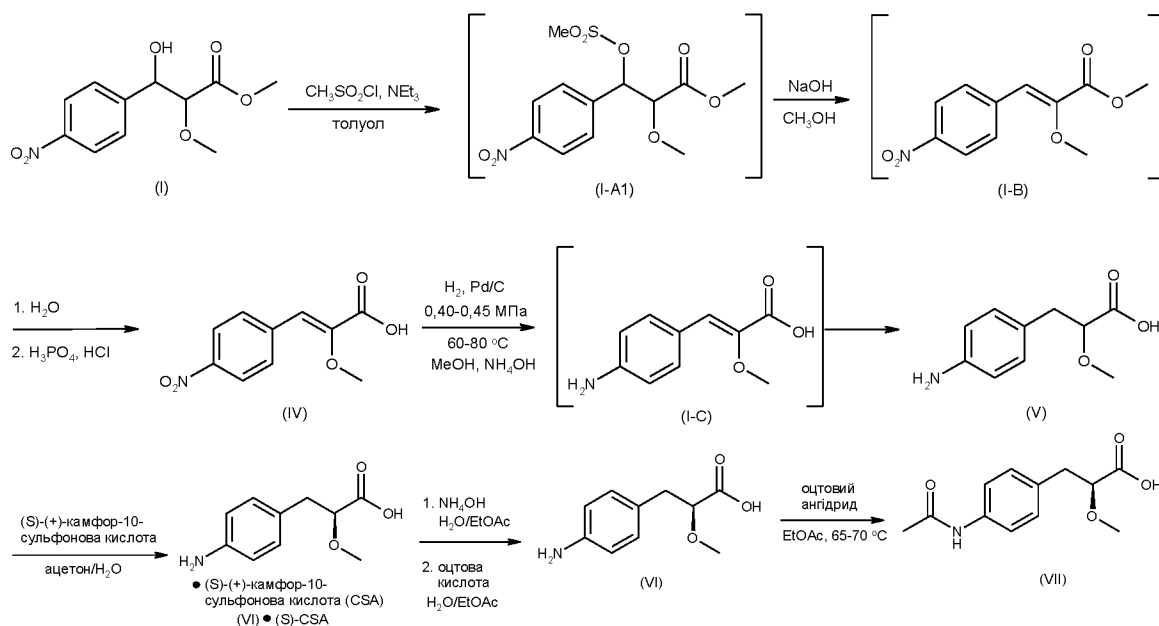
В реактор із нержавіючої сталі завантажували 4-нітробензальдегід (380 кг), метилметоксіяцетат (418 кг) і тетрагідрофуран (380 кг) і охолоджували до температури в діапазоні від -10 до -5 °C при перемішуванні.

Отримання метил 3-гідрокси-2-метокси-3-(4-нітрофеніл)пропіонату (I):

Реактор із нержавіючої сталі продували азотом (2×) і завантажували в нього метоксид натрію (228 кг) і тетрагідрофуран (1100 кг) при продуванні азотом. Потім реактор продували азотом протягом 1 хвилини, і розчин метоксиду натрію охолоджували до температури в діапазоні від -15 до -10 °C при перемішуванні. Потім охолоджений розчин піддавали обробці за допомогою раніше приготованої суспензії 4-нітробензальдегіду в метилметоксіяцетаті і тетрагідрофурані, підтримуючи температуру реакційної маси нижче ніж 0 °C. Після завершення додання порожній реактор промивали тетрагідрофураном (40 кг) і виливали в нього реакційну суміш. Реакційну суміш перемішували при температурі в діапазоні від -5 до 0 °C протягом не більше ніж 5 хвилин. Підтримуючи температуру від -10 до 0 °C, швидко додавали холодний толуол (760 кг, температура від -10 до 0 °C) і одночасно крижану оцтову кислоту (285 кг), і реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при температурі в діапазоні від -10 до +10 °C. Додавали деіонізовану воду (1140 кг), і реакційну масу перемішували при температурі в діапазоні від 0 до 10 °C протягом щонайменше 10 хвилин, потім при температурі в діапазоні від 25 до 30 °C протягом щонайменше 10 хвилин для досягнення повного розчинення, після чого перемішування припиняли, і фази розділяли. Водну фазу відкидали, а відділену органічну фазу обробляли водним розчином хлориду натрію (заздалегідь приготованим шляхом додання 38 кг хлориду натрію в 380 кг деіонізованої води). Потім масу нагрівали до температури в діапазоні від 25 до 30 °C при перемішуванні протягом щонайменше 10 хвилин. Перемішування припиняли, і фази розділяли. Водну фазу відкидали. Відділену органічну фазу відганяли під вакуумом при температурі в діапазоні від 70 до 80 °C з отриманням маслянистого залишку. Реактор, який містив гарячий залишок, продували азотом, потім обробляли толуолом (380 кг), і толуол відганяли під вакуумом при температурі в діапазоні від 70 до 80 °C, отримуючи маслянистий залишок. Отриманий гарячий залишок продували азотом, потім обробляли толуолом (1767 кг), і масу перемішували протягом щонайменше 10 хвилин при температурі в діапазоні від 40 до 50 °C. Розчин безпосередньо використовували на наступному етапі.

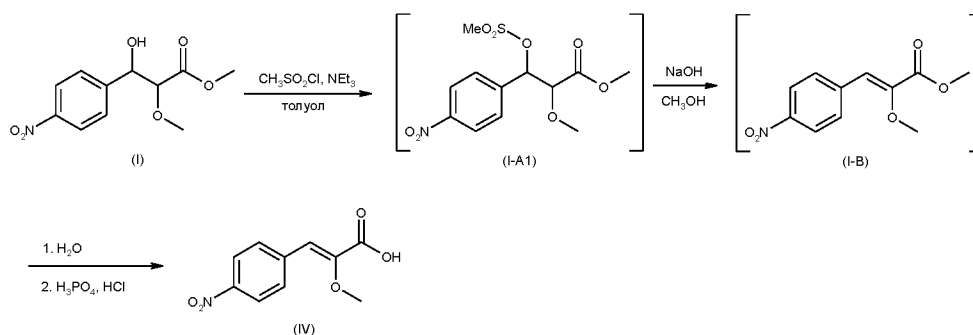
Приклад 6. Спосіб отримання (S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти (VI) і (S)-(-)-3-(4-ацетамідофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти (VII)

Схема 16.



5

Отримання 2-метокси-3-(4-нітрофеніл)акрилової кислоти (IV):
Схема 17.



10

Таблиця 15

Витратні матеріали для отримання партії продукту в промисловому масштабі (синтез сполуки (IV))

Матеріал	Витратний коефіцієнт*	Кількість (кг)
метил 3-гідрокси-2-метокси-3-(4-нітрофеніл)пропаноат, розчин в толуолі	1,0	Весь розчин, отриманий в схемі 15
триетиламін	0,9	342
метансульфонілхлорид	0,8	304
деіонізована вода	3,0	1140
толуол	0,15	57
метанол	3,1	1178
гідроксид натрію 30 %	1,86	707
деіонізована вода	3,88	1474
хлористоводнева кислота 37 %	0,74	281
фосфорна кислота 85 %	0,16	61
фосфорна кислота 85 %	-	до pH ≤ 3,0
деіонізована вода	4,0	1520
толуол	2,4	912

*витратний коефіцієнт щодо використовуваної кількості 4-нітробензальдегіду

Розчин метил 3-гідрокси-2-метокси-3-(4-нітрофеніл)пропаноату (I) в толуолі в реакторі із нержавіючої сталі охолоджували до температури в діапазоні від 0 до 10 °С при продуванні азотом, і при підтримуванні температури від 0 до 10 °С додавали триетиламін (342 кг) і метансульфонілхлорид (304 кг), і реакційну суміш перемішували при температурі в діапазоні від 0 до 10 °С протягом 60 хвилин. Повільно додавали деіонізовану воду (1140 кг), і отриману масу перемішували при температурі в діапазоні від 55 до 60 °С протягом 10 хвилин, після чого перемішування припиняли, і фази розділяли. Водну фазу відкидали, а органічну фазу фільтрували, промиваючи фільтр толуолом (57 кг). Фільтрований розчин нагрівали до температури в діапазоні від 55 до 60 °С протягом 10 хвилин. Перемішування припиняли, і фази розділяли, водну фазу відкидали. Під вакуумом і при перемішуванні аліквоту толуолу відганяли з урахуванням такої пропорції: для 380 кг нітробензальдегіду, використовуюваного за схемою 15, відганяли приблизно 38 кг толуолу, і цю аліквоту відігнаного толуолу відкидали. Толуол видаляли шляхом відгонки під вакуумом при температурі не вище ніж 60 °С з отриманням маслянистого залишку. Отриманий залишок потім піддавали обробці метанолом (1178 кг), продували азотом, охолоджували до температури в діапазоні від 20 до 30 °С і повільно обробляли 30 % гідроксидом натрію (707 кг). Реакційну суміш перемішували при температурі в діапазоні від 20 до 30 °С протягом 3 годин. Додавали деіонізовану воду (1474 кг), і розчин нагрівали до температури в діапазоні від 60 до 65 °С. При цій температурі повільно додавали 37 % хлористоводневу кислоту (281 кг) і 85 % фосфорну кислоту (61 кг) для осадження продукту. У разі необхідності, додавали 85 % фосфорну кислоту для доведення значення рН до $\leq 3,0$. Отриманий осаджений продукт перемішували при температурі в діапазоні від 60 до 65 °С протягом щонайменше 30 хвилин, потім охолоджували до температури в діапазоні від 35 до 40 °С і перемішували протягом щонайменше 30 хвилин. Суміш центрифугували, промиваючи деіонізованою водою (1520 кг), і потім промивали толуолом (912 кг). Вологий продукт (приблизно 786 кг) використовували на наступному етапі.

Отримання 3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропанової кислоти (V).

Схема 18.

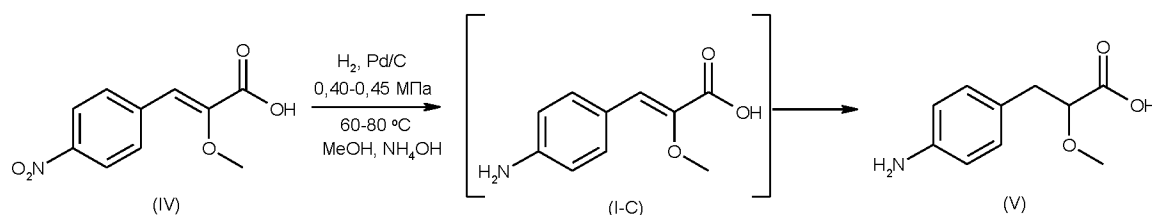


Таблица 16

Витратні матеріали для отримання партії продукту в промисловому масштабі (синтез сполуки (V))

Матеріал	Витратний коефіцієнт*	Кількість (кг)
2-метокси-3-(4-нітрофеніл)акрилова кислота, волога	1,0	786
метанол	3,0	1140
аміак 30 %	0,3	114
деіонізована вода	0,2	76
паладій на вугіллі 5 % (що містить 50 % води) або паладій на вугіллі 5 % (рециркульований)	0,1	38
деіонізована вода	0,05	19
деіонізована вода	0,05	19
деіонізована вода	0,4	152
деіонізована вода	2,0	760
хлористоводнева кислота 37 %	0,32	122
оцтова кислота 80 %	0,22	84
етилацетат	1,5	570
деіонізована вода	1,0	380
етилацетат	1,0	380

*витратний коефіцієнт щодо використовуваної кількості 4-нітробензальдегіду

Приготування водної суспензії 5 % паладію на вугіллі у воді:

У придатний реактор із нержавіючої сталі завантажували деіонізовану воду (76 кг), 5 % паладій на вугіллі (38 кг), а потім вміст реактора промивали деіонізованою водою (19 кг).

5 Отримання 3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропанової кислоти (V):

Реактор із нержавіючої сталі продували азотом (2×) і завантажували в нього вологу 2-метокси-3-(4-нітрофеніл)акрилову кислоту (IV) (786 кг), метанол (1140 кг) і 30 % аміак (114 кг). Після відновлення в реакторі атмосферного тиску суміш перемішували при температурі в діапазоні від 20 до 30 °C до повного розчинення. Отриманий розчин продували азотом (2×) і обробляли заздалегідь приготованим розчином 5 % паладію на вугіллі в деіонізованій воді, а порожній реактор промивали деіонізованою водою (19 кг). Реакційну суміш продували азотом (2×), нагрівали до температури в діапазоні від 60 до 80 °C, потім завантажували водень доти, доки тиск у реакторі не досягав від 0,40 до 0,45 МПа. Здійснювали реакцію, підтримуючи тиск в діапазоні від 0,40 до 0,45 МПа доти, доки водень не був повністю витрачений і не підтверджувалося повне завершення реакції. У реакторі відновлювали атмосферний тиск, і реакційну суміш охолоджували до температури в діапазоні від 20 до 30 °C, фільтрували через фільтр-прес, продували азотом (2×) і обробляли деіонізованою водою (152 кг), яку об'єднували з розчином, який містив продукт. При температурі, яка не перевищувала 50 °C, при перемішуванні і під вакуумом відганяли розчинник до отримання маслянистого залишку. Залишок обробляли деіонізованою водою (760 кг), нагрівали до температури в діапазоні від 65 до 70 °C, і продукт осаджували шляхом додання 37 % хлористоводневої кислоти (122 кг) і 80 % оцтової кислоти (84 кг). Суміш перемішували при температурі в діапазоні від 65 до 70 °C протягом щонайменше 10 хвилин; на цьому етапі було підтверджено, що значення pH становило від 3,8 до 4,2 (не більше ніж 4,2), і потім суміш обробляли етилацетатом (570 кг), продували азотом і перемішували при температурі в діапазоні від 65 до 70 °C протягом щонайменше 15 хвилин. Реакційну масу охолоджували до температури в діапазоні від 15 до 20 °C і перемішували протягом щонайменше 30 хвилин. Суспензію порціями центрифугували, промиваючи деіонізованою водою (380 кг) і етилацетатом (380 кг). Вологий продукт гранулювали і сушили при температурі в діапазоні від 60 до 70 °C з отриманням 3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропанової кислоти (V) (~295 кг).

Отримання (S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти солі S-(+)-камфор-10-сульфонової кислоти

Схема 19.



35

Вихідний матеріал 3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропанову кислоту, отриману із двох партій, об'єднували (одну повну партію і аліквоту з другої партії) з отриманням сумарної кількості 400 кг 3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропанової кислоти. Ця кількість є еквівалентною кількості, яку можна було б отримати з 500 кг 4-нітробензальдегіду.

40

Таблиця 17

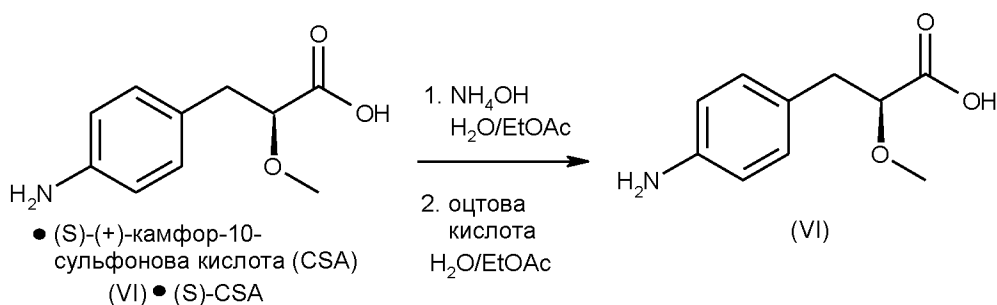
Витратні матеріали для отримання партії продукту в промисловому масштабі (синтез сполуки (VI)•(S)-CSA)

Матеріал	Витратний коефіцієнт*	Кількість (кг)
3-(4-амінофеніл)-2-метокси-пропанова кислота	1,0	400
(S)-(+)-10-камфор-сульфонова кислота	1,2321	493
ацетон	2,0	800
деіонізована вода	0,16	64
ацетон	2,0	800
ацетон	1,5	600

*витратний коефіцієнт щодо використовуваної кількості 3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропанової кислоти (висушеної)

У реактор із нержавіючої сталі завантажували 3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропанову кислоту (V) (400 кг) і (S)-(+)-камфор-10-сульфонову кислоту (493 кг), продували азотом і додавали ацетон (800 кг). Додавали деіонізовану воду (64 кг). Реакційну суміш нагрівали до приблизно 58 °C протягом 1 години (зі зворотним холодильником, розчинення не відбувалося). Додавали ацетон (800 кг) (температура становила приблизно 58 °C), і реакційну масу кип'ятили зі зворотним холодильником (при приблизно 58 °C) протягом 1 години, потім реакційну масу охолоджували до температури в діапазоні від 37 до 42 °C і центрифугували порціями, промиваючи ацетоном (600 кг) (між кожним етапом центрифугування аліквоту суспензії, яку не піддавали центрифугуванню, спочатку нагрівали при температурі в діапазоні від 45 до 50 °C, а потім перед подальшим центрифугуванням суспензію знову охолоджували до температури в діапазоні від 37 до 42 °C). Центрифугований продукт (S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти сіль S-(+)-камфор-10-сульфонової кислоти (VI)•(S)-CSA (маса у вологому стані: 470 кг, 409,7 з розрахунку на суху речовину) безпосередньо використовували на наступному етапі.

Отримання (S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти (VI):
Схема 20.



Таблиця 18

Витратні матеріали для отримання партії продукту в промисловому масштабі (синтез сполуки (VI))

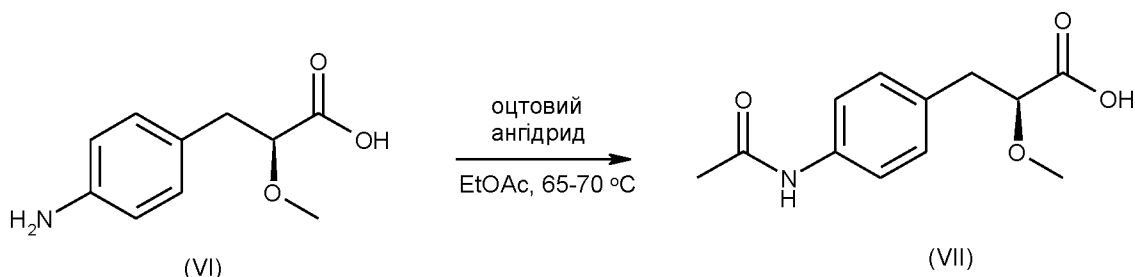
Матеріал	Витратний коефіцієнт*	Кількість (кг)
деіонізована вода	2,0	819
(S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти сіль S-(+)-камфор-10-сульфонової кислоти, волога	1,0	470 (409,7 кг з розрахунку на суху речовину)
деіонізована вода	0,2	82
етилацетат	1,0	410
аміак 30 %	0,1257	51
оцтова кислота 80 %	0,05	20,5
деіонізована вода	0,7	287
етилацетат	0,7	287

*витратний коефіцієнт щодо використовуваної кількості (S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти солі S-(+)-камфор-10-сульфонової кислоти (з розрахунку на суху речовину).

У реактор із нержавіючої сталі завантажували вологу (S)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропанову кислоту (VI) (маса у вологому стані: 470 кг, 409,7 з розрахунку на суху речовину), продували азотом і нагрівали протягом щонайменше 10 хвилин при температурі в діапазоні від 20 до 40 °C до повного розчинення. Розчин фільтрували, промиваючи деіонізованою водою (82 кг), потім етилацетатом (410 кг). Отриманий розчин продували азотом, нагрівали до температури в діапазоні від 55 до 60 °C і додавали 30 % аміак (51 кг) для осадження продукту. Отриману суміш перемішували протягом щонайменше 15 хвилин при температурі в діапазоні від 55 до 60 °C, потім через фільтр додавали 80 % оцтову кислоту (20,5 кг), і реакційну суміш продували азотом і перемішували при температурі в діапазоні від 55 до 60 °C протягом щонайменше 30 хвилин, потім охолоджували до 2-7 °C і перемішували протягом щонайменше 1 години. Реакційну масу порціями центрифугували і промивали деіонізованою водою (287 кг), етилацетатом (287 кг) з отриманням вологої (S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти (VI) (маса у вологому стані 162 кг, 138,8 кг з розрахунку на суху речовину), яку безпосередньо використовували (у вологому стані) на наступному етапі.

Отримання (S)-(-)-3-(4-ацетамідофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти (VII):

Схема 21.



Таблиця 19

Витратні матеріали для отримання партії продукту в промисловому масштабі (синтез сполуки (VII))

Матеріал	Витратний коефіцієнт*	Кількість (кг)
волога (S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонова кислота	1,0	162 (138,8 кг з розрахунку на суху речовину)
етилацетат	1,5	208
оцтовий ангідрид	0,65	90
етилацетат	0,5	4,80
деіонізована вода	1,5	208

*витратний коефіцієнт щодо використовуваної кількості (S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти (з розрахунку на суху речовину)

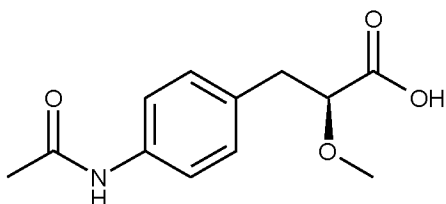
У реактор із нержавіючої сталі завантажували вологу (S)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропанову кислоту (VI) Суміш нагрівали до температури в діапазоні від 65 до 70 °C і через фільтр із вставним фільтрувальним елементом додавали оцтовий ангідрид (90 кг) протягом приблизно 15 хвилин. Реакційну суміш перемішували при температурі в діапазоні від 65 до 70 °C протягом 90 хвилин, і після виявлення завершення реакції безперервно перемішували до утворення осаду. Суміш охолоджували до температури в діапазоні від 10 до 20 °C і перемішували при температурі в діапазоні від 10 до 20 °C протягом 30 хвилин, потім центрифугували, і отриману тверду речовину промивали етилацетатом (69 кг) і деіонізованою водою (208 кг). Отриманий продукт сушили при температурі в діапазоні від 60 до 70 °C протягом 19 годин і подрібнювали з отриманням (S)-3-(4-ацетамідофеніл)-2-метоксипропанової кислоти (VII) (154,5 кг).

(S)-(-)-3-(4-ацетамідофеніл)-2-метоксипропіонова кислота (VII): ІЧ: 3319, 2888, 2825, 1718, 1633, 1599, 1548, 1107 cm^{-1} ; LCMS (+)ESI: m/z розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: 237, виявлено: 236 (M-H); ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6): δ 12,70 (с, 1 H), 9,85 (с, 1 H), 7,45 (д, 2 H), 7,12 (д, 2 H), 3,90 (дд, 1 H), 3,20 (с, 3 H), 2,80 (ABd, 2 H), 2,00 (с, 3 H). ^{13}C ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6): δ 24,09 ($\text{CH}_3\text{-CO-NH-}$), 37,94 ($\text{-C-CH}_2\text{-C-}$), 57,47 ($\text{CH}_3\text{-O-}$), 80,98 (-C-CH(O)-C-), 119,25 (2C, ароматичний), 129,65 (2C, ароматичний), 132,24 (1C, ароматичний), 137,87 (1C, ароматичний), 168,47 ($\text{CH}_3\text{-CO-NH-}$), 173,21 (-COOH). Елементний аналіз: С 60,82 % (теоретичне 60,75 %), Н 6,44 % (теоретичне 6,37 %), N 5,91 % (теоретичне 5,90 %), О 26,97 % (теоретичне 26,97 %). DSC: плавлення 154-167 °C (початок 159 °C). Питоме оптичне обертання: -22,7. (S)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропанову кислоту (метод HPLC): 0,06 % (метод HPLC). Хіральна чистота (метод HPLC): 99,7 % (метод HPLC). Залишкові розчинники (етилацетат): 277 м.ч. (метод GC).

Приклад 7: Визначення кристалічної структури сполуки формули (VII) методом рентгеноструктурного аналізу

Кристал, який використовували для визначення структури, отримували дифузійною парою розчину сполуки формули (VII) і L-проліну (2:1) в етанолі з використанням гептану як антирозчинник. Здійснювали рентгеноструктурний аналіз монокристала. Результати цього аналізу представлені нижче. Уточнення групи симетрії кристалічної решітки $P2_12_12_1$ приводило до величини індексу R 0,062. Симетрично незалежна частина осередку складалася з двох сполук формули (VII) і двох молекул L-проліну

Аналіз даних рентгеноструктурного аналізу монокристала показав, що абсолютною конфігурацією альфа-вуглецю щодо групи карбонової кислоти є (S). На основі цих результатів абсолютна стереохімія сполуки формули (VII) показана на структурі, наведеній нижче.



Оптичне обертання для цієї сполуки, тобто сполуки формули (VII), є негативним, що означає поворот плоскополяризованого світла ліворуч. Специфікація питомого обертання для чистої сполуки становить від $-26,0^\circ$ до $-19,0^\circ$. Відповідно, оскільки в методиці розділення рацемічної суміші завжди використовуються одні і ті самі реагенти, висновок про те, що отриманий продукт має конфігурацію (S), підтверджується даними про питоме оптичне обертання.

Крім того, хіральна чистота сполуки формули (VII) (методом HPLC) може бути визначена, наприклад, з використанням методу, описаного у винаході.

Дані рентгеноструктурного аналізу кристалічної структури і уточнення кристалічної структури для монокристалу сполуки формули (VII): похідна L-проліну представлені нижче.

Емпірична формула	$C_{17}H_{24}N_2O_6$
Молекулярна маса за формулою сполуки	352,38
Температура	296(2) K
Дифрактометр	Bruker Smart-Apex (двокоординатний детектор)
Довжина хвилі	0,71073 Å
Кристаліграфічна система	Ромбічна
Група симетрії кристалічної решітки	$P2_12_1$
Постійні решітки	$a=7,7813(5)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b=9,5414(6)$ Å $\beta = 90^\circ$ $c=49,006(3)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Об'єм	3638,4(4) Å ³
Z	8
Густина (розрахована)	1,287 мг/мм ³
Коефіцієнт поглинання	0,098 мм ⁻¹
F(000)	1504
Розмір кристалу	0,49 × 0,25 × 0,08 мм ³
Діапазон значень кута тета для збору даних	Від 0,83 до 28,75°
Діапазони індексів	$-10 \leq h \leq 8$, $-12 \leq k \leq 12$, $-54 \leq l \leq 63$
Зібрані відбиття	19513
Незалежні відбиття	8598 [R(int) = 0,0437]
Повнота для тета = 25,00°	99,7 %
Поправка на поглинання	Напівемпірична із еквівалентів
Максимальне і мінімальне пропускання	0,992 і 0,777
Метод уточнення	Пошук методом найменших квадратів повної матриці на F ²
Дані/обмеження/параметри	8598/0/474
Узгодження при вирівнюванні на F ²	0,984
Кінцеві індекси R [$l > 2\sigma(l)$]	R1=0,0623, wR2=0,1517
Індекси R (всі дані)	R1=0,1217, wR2=0,1843
Абсолютний структурний параметр	-0,8(13)
Найбільша різниця для піку і дірки	0,382 і -0,307 е.Å ⁻³
Комп'ютерні програми (Bruker)	Smart 5.6/Saint 5.0/Shelxtl-NT 6.1

ВКЛЮЧЕННЯ У ВИНАХІД ЗМІСТУ ЦИТОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ ШЛЯХОМ ПОСИЛАННЯ

Повний зміст всіх публікацій і патентів, згаданих у винаході, включаючи ті публікації, які перераховані нижче, в усіх випадках включений у даний винахід шляхом посилання на них, як ніби зміст кожної окремої публікації або патенту був спеціально і індивідуально включений у даний винахід шляхом посилання на даний документ. У разі виникнення протиріч, переважну силу буде мати даний винахід, в тому числі будь-які визначення, наведені у винаході.

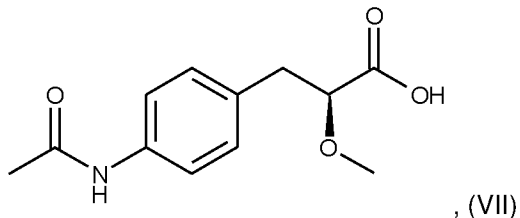
ЕКВІВАЛЕНТИ

Незважаючи на те, що були розкриті конкретні варіанти здійснення даного винаходу, проте, наведений вище опис винаходу є ілюстративним і в жодному разі не обмежує винахід. Після ознайомлення з описом винаходу для фахівців в даній галузі стане очевидною можливість існування багатьох інших варіантів здійснення винаходу. Повний об'єм винаходу повинен визначатися лише пунктами формули винаходу, але нарівні з повним об'ємом еквівалентів і з описом разом з такими варіантами здійснення.

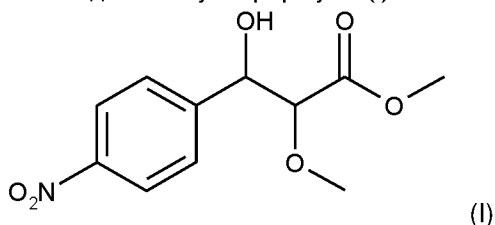
- 5 Якщо не вказано інше, всі числові значення, які виражають кількість інгредієнтів, умови реакції тощо, використовувані в описі і формулі винаходу, слід сприймати як такі, які можуть змінюватися, що в усіх випадках визначається терміном "приблизно". Відповідно, якщо не вказано інше, то числові параметри, наведені у даному описі і доданій формулі винаходу, є приблизними, вони можуть варіюватися залежно від бажаних властивостей, які необхідно досягти в результаті здійснення даного винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

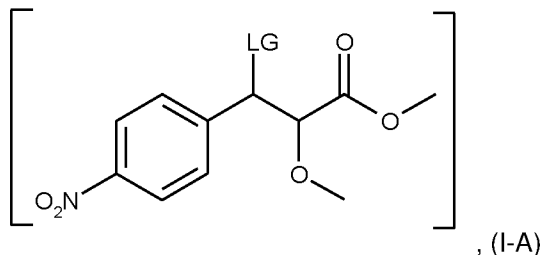
- 10 1. Спосіб одержання, по суті, оптично чистої сполуки формули (VII):



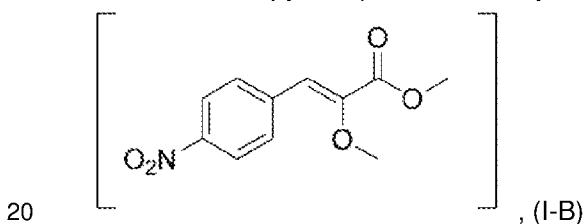
де спосіб включає:
взаємодію сполуки формули (I):



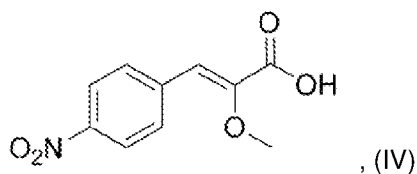
- 15 з активуючим агентом з утворенням проміжної сполуки формули (I-A):



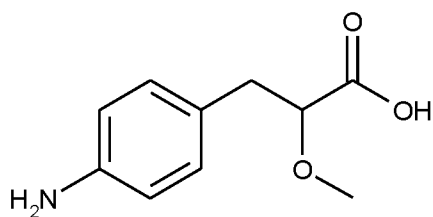
де LG є групою, що відходить;
обробку проміжної сполуки формули (I-A) розчином основи в присутності спиртового розчинника з видаленням групи, що відходить, і утворенням у результаті проміжної сполуки формули (I-B):



- 20 гідроліз проміжної сполуки формули (I-B) з утворенням сполуки формули (IV):

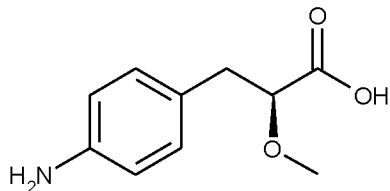


гідрування сполуки формули (IV) з утворенням сполуки формули (V):



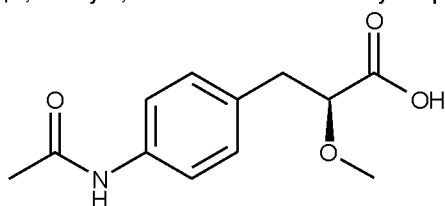
, (V)

оптичне розділення сполуки формули (V) з одержанням, по суті, оптично чистої сполуки формули (VI):

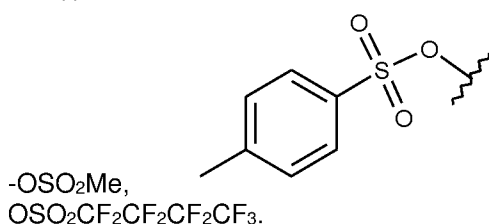


, (VI) і

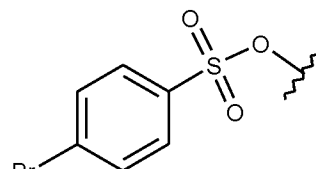
- 5 ацилювання сполуки формули (VI) з одержанням сполуки формули (VII), де, по суті, оптично чиста сполука формули (VII) становить щонайменше 95 % енантіомеру



2. Спосіб за п. 1, де взаємодія сполуки формули (I) з активуючим агентом може включати взаємодію в присутності основи і розчинника.
- 10 3. Спосіб за п. 2, де розчинник вибирають з групи, яка складається з толуолу, дихлорметану, тетрагідрофурану, діетилового етеру, 2-метилтетрагідрофурану і ацетонітрилу.
4. Спосіб за п. 2 або 3, де розчинник є толуолом.
5. Спосіб за будь-яким із пп. 2-4, де основа є аміном.
6. Спосіб за п. 5, де амін вибирають з групи, яка складається з триетиламіну, N,N-діізопропілетиламіну і піридину.
- 15 7. Спосіб за будь-яким із пп. 5-6, де амін є триетиламіном.
8. Спосіб за будь-яким із пп. 1-7, де активуючий агент є агентом сульфонування або агентом галогенування.
9. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, де активуючий агент вибирають з групи, яка складається з
- 20 метансульфонілхлориду, п-толуолсульфонілхлориду, п-бромбензолсульфонілхлориду, фенілтрифлімиду, трифторметансульфонового ангідриду і нафторбутансульфонового ангідриду.
10. Спосіб за будь-яким із пп. 1-9, де активуючий агент є метансульфонілхлоридом.
11. Спосіб за будь-яким із пп. 1-7, де групу, що відходить, вибирають з групи, яка складається з -
- 25 OSO_2 -арилу, $\text{-OSO}_2\text{-C}_{1-4}$ алкілу, хлору, бромі і йоду; де C_{1-4} алкіл і арил можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, кожний із яких незалежно вибирають, у кожному випадку їхньої присутності, з групи, яка складається з фтору, бромі і -CH_3 .
12. Спосіб за п. 11, де група, що відходить, є -OSO_2 -фенілом або $\text{-OSO}_2\text{-C}_{1-4}$ алкілом.
13. Спосіб за п. 11 або 12, де групу, що відходить, незалежно вибирають з групи, яка
- 30 складається з:



,

 $\text{-OSO}_2\text{CF}_3$,

і

-

14. Спосіб за будь-яким одним із пп. 1-13, де група, що відходить, є $\text{-OSO}_2\text{Me}$.
15. Спосіб за будь-яким із пп. 1-14, де спиртовий розчинник містить щонайменше один
- 35 спиртовий розчинник, вибраний із метанолу, етанолу, ізопропанолу і бутанолу.
16. Спосіб за п. 15, де спиртовий розчинник є метанолом.
17. Спосіб за будь-яким із пп. 1-16, де розчин основи містить щонайменше одну основу, вибрану

з гідроксиду натрію, гідроксиду літію і гідроксиду калію.

18. Спосіб за п. 17, де розчин основи містить гідроксид натрію.

19. Спосіб за будь-яким із пп. 1-18, де розчин основи містить приблизно 30 % розчину гідроксиду натрію.

5 20. Спосіб за будь-яким із пп. 1-19, де гідроліз проміжної сполуки формули (I-B) з утворенням сполуки формули (IV) включає:

(i) введення у взаємодію проміжної сполуки формули (I-B) з гідроксидом лужного металу і водою; і

(ii) нейтралізацію з утворенням сполуки формули (IV).

10 21. Спосіб за п. 20, де гідроксид лужного металу є гідроксидом натрію.

22. Спосіб за п. 20 або 21, де нейтралізація включає підкислення до значення pH, яке є меншим ніж або дорівнює 3, шляхом додання кислоти.

23. Спосіб за п. 22, де кислота є фосфорною кислотою або хлористоводневою кислотою, або їхньою сумішшю.

15 24. Спосіб за будь-яким із пп. 1-23, де гідрування сполуки формули (IV) з утворенням сполуки формули (V) включає введення у взаємодію сполуки формули (IV) з воднем і каталізатором.

25. Спосіб за п. 24, де каталізатор є 5 % Pd/C.

26. Спосіб за будь-яким із пп. 1-25, де гідрування здійснюють при температурі, яку підтримують в діапазоні від 60 до 80 °C, і тиску від 0,3 до 0,5 МПа.

20 27. Спосіб за будь-яким із пп. 1-26, де оптичне розділення сполуки формули (V) з утворенням, по суті, оптично чистої сполуки формули (VI) включає:

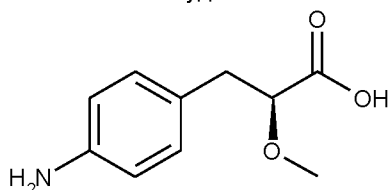
(a) розділення сполуки формули (V) в присутності хіральної кислоти з утворенням в результаті хіральної солі сполуки формули (VI); і

25 (b) нейтралізацію хіральної солі сполуки формули (VI) з утворенням в результаті сполуки формули (VI).

28. Спосіб за п. 27, де хіральну кислоту вибирають з групи, яка складається з (S)-(+)-камфор-10-сульфонової кислоти, (2R,3R)-(+)-винної, (S)-(-)-яблучної кислоти і (R)-(-)-мигдалевої кислоти або її енантіомеру.

29. Спосіб за п. 27 або 28, де хіральна кислота є (S)-(+)-камфор-10-сульфоновою кислотою.

30 30. Спосіб за будь-яким із пп. 27-29, де хіральна сіль сполуки формули (VI) це:



• (S)-(+)-камфор-10-сульфонова кислота

31. Спосіб за будь-яким із пп. 1-30, де розділення додатково включає підтримувannya температури в діапазоні від 55 до 60 °C при перемішуванні.

35 32. Спосіб за будь-яким із пп. 27-31, де нейтралізація включає: (i) введення у взаємодію хіральної солі сполуки формули (VI) з водною основою; і потім (ii) підкислення розчину шляхом додавання кислоти.

33. Спосіб за п. 32, де водна основа містить водний гідроксид амонію.

40 34. Спосіб за будь-яким із пп. 1-33, де ацилювання включає введення у взаємодію сполуки формули (VI) з агентом ацилювання в присутності органічного розчинника, вибраного з групи, яка складається з етилацетату, тетрагідрофурану, діетилового етеру, дихлорметану і толуолу.

35. Спосіб за п. 34, де агент ацилювання є оцтовим ангідридом.

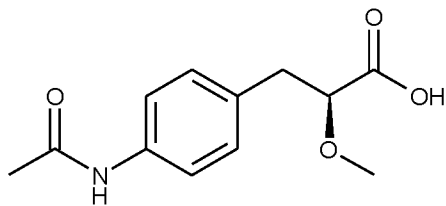
36. Спосіб за п. 34 або 35, де органічний розчинник є етилацетатом.

37. Спосіб за будь-яким із пп. 1-36, де ацилювання здійснюють при температурі в діапазоні від 60 до 70 °C.

45 38. Спосіб за будь-яким із пп. 1-37, де сполуку формули (VII) одержують в багатокілограмовому масштабі.

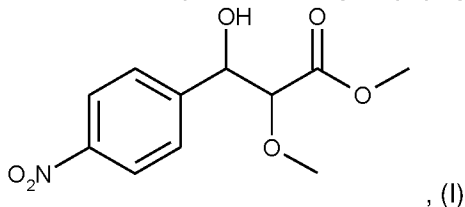
39. Спосіб за п. 38, де одержують щонайменше 130 кг сполуки формули (VII).

40. Спосіб за будь-яким одним із пп. 1-39, де, по суті, оптично чиста сполука формули (VII) містить щонайменше 98 % необхідного енантіомеру:

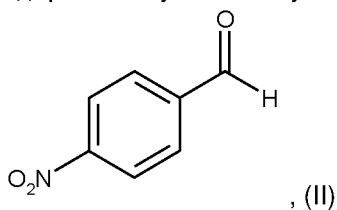


(з розрахунку на сумарну кількість обох енантіомерів).

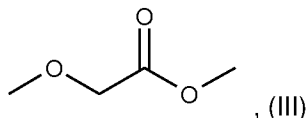
41. Спосіб одержання сполуки формули (I):



5 де спосіб включає:
одержання суміші сполуки формули (II):



і сполуки формули (III):



10 і введення суміші у взаємодію з основою з одержанням в результаті сполуки формули (I).

42. Спосіб за п. 41, де введення у взаємодію здійснюють в розчиннику.

43. Спосіб за п. 41 або 42, де розчинник є тетрагідрофураном.

44. Спосіб за будь-яким із пп. 41-43, де введення у взаємодію здійснюють при температурі, яка є нижчою ніж або дорівнює 0 °С.

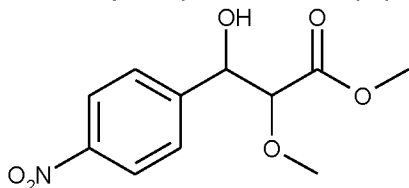
15 45. Спосіб за будь-яким із пп. 41-44, де введення у взаємодію включає перемішування протягом приблизно 5 хвилин і/або здійснення взаємодії при температурі реакції, яку підтримують в діапазоні від -5 до 0 °С.

46. Спосіб за будь-яким із пп. 41-45, де основа є алкоксидом лужного металу.

20 47. Спосіб за п. 46, де алкоксид лужного металу вибирають з групи, яка складається з метоксиду натрію, метоксиду літію і метоксиду калію.

48. Спосіб за п. 46 або 47, де алкоксид лужного металу є метоксидом натрію.

49. Сполука, представлена формулою:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

25