



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 459 802** (13) **C2**

(51) МПК  
C07C 227/18 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009131595/04, 11.02.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
11.02.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
22.02.2007 EP 07003642.1

(43) Дата публикации заявки: 27.02.2011 Бюл. № 6

(45) Опубликовано: 27.08.2012 Бюл. № 24

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 6025516 A 15.02.2000. Peter G.M.Wuts et al, Tetrahedron: Asymmetry, 2000, 11, p.2117-2123. Kearns J. et al, Tetrahedron Letters, 1984, v.35, no.18, p.2845-2848. RU 2103258 C1 27.01.1998.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 20.08.2009

(86) Заявка РСТ:  
EP 2008/001015 (11.02.2008)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2008/101608 (28.08.2008)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городиский и  
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

**ЧИЧЕРИ Даниеле (IT),  
ГАБЕТТА Бруно (IT),  
ВИНЬОЛА Никола (CH),  
МИТЦЕЛЬ Фридер (CH),  
ВЕБЕР Беат Т. (CH)**

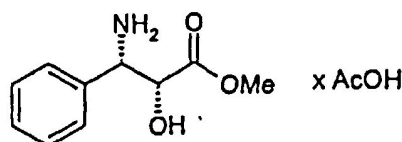
(73) Патентообладатель(и):

**ИНДЕНА С.П.А. (IT)**

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АЦЕТАТНОЙ СОЛИ МЕТИЛОВОГО СЛОЖНОГО ЭФИРА (2R,3S)-3-ФЕНИЛИЗОСЕРИНА

(57) Реферат:

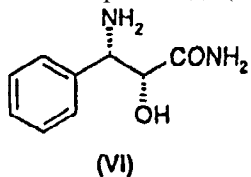
Изобретение относится к способу энантиоселективного получения ацетатной соли метилового сложного эфира (2R,3S)-3-фенилизосерина формулы (I),



(I)

которая представляет собой структурный элемент, подходящий для использования в синтезе производных таксанов. Способ включает следующие стадии:

а) обработка рацемического трео-3-фенилизосеринамида (VI)



энантимерно чистой органической кислотой до получения соответствующей соли, образованной из (2R,3S)-3-фенилизосеринамида и кислоты;

б) обработка соли, образованной из (2R,3S)-3-фенилизосеринамида и кислоты, сильной неорганической кислотой в протонном

растворителе до получения соли, образованной из (2R,3S)-3-фенилизосеринамида и неорганической кислоты;

с) обработка соли, образованной из (2R,3S)-3-фенилизосеринамида и неорганической кислоты, хлористоводородной кислотой в протонном растворителе с последующей обработкой уксусной кислотой для кристаллизации ацетатной соли метилового сложного эфира (2R,3S)-3-фенилизосерина (I). Изобретение также относится к промежуточному соединению, а именно к (2R,3S)-3-фенилизосеринамиду в форме соли (-) дибензоилвинной кислоты. 2 н. и 2 з.п. ф-лы, 6 пр.

RU 2 4 5 9 8 0 2 C 2

RU 2 4 5 9 8 0 2 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2009131595/04, 11.02.2008**(24) Effective date for property rights:  
**11.02.2008**

Priority:

(30) Convention priority:  
**22.02.2007 EP 07003642.1**(43) Application published: **27.02.2011 Bull. 6**(45) Date of publication: **27.08.2012 Bull. 24**(85) Commencement of national phase: **20.08.2009**(86) PCT application:  
**EP 2008/001015 (11.02.2008)**(87) PCT publication:  
**WO 2008/101608 (28.08.2008)**

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3, OOO  
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",  
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**ChIChERI Daniele (IT),  
GABETTA Bruno (IT),  
VIN'OLA Nikola (CH),  
MITTsEL' Frider (CH),  
VEBER Beat T. (CH)**

(73) Proprietor(s):

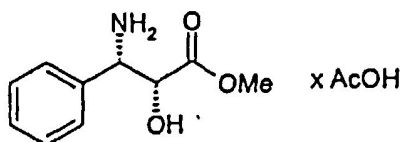
**INDENA S.P.A. (IT)**

(54) **METHOD OF PRODUCING ACETATE SALT OF METHYL ESTER OF (2R,3S)-3-PHENYLISOSERINE**

(57) Abstract:

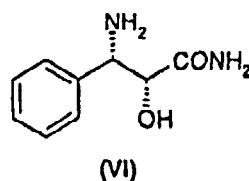
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a method for anantioselective production of an acetate salt of methyl ester of (2R,3S)-3-phenylisoserine of formula (I), which



(I)

is a structural element suitable for use in synthesis of taxane derivatives. The method involves the following steps: a) treating racemic treo-3-phenylisoserine amide



(VI)

(VI) with an

enantiomerically pure acid to obtain the corresponding salt formed from (2R,3S)-3-phenylisoserine amide and acid; b) treating the salt formed from (2R,3S)-3-phenylisoserine amide and acid with a strong inorganic acid in a protonic solvent to obtain a salt formed from (2R,3S)-3-phenylisoserine amide and inorganic acid; c) treating the salt formed from (2R,3S)-3-phenylisoserine amide and inorganic acid with hydrochloric acid in a protonic solvent with subsequent treatment with acetic acid to crystallise an acetate salt of methyl ester of (2R,3S)-3-phenylisoserine amide. The invention also relates to an intermediate compound, specifically (2R,3S)-3-phenylisoserine amide in form

of a salt of (-) dibenzoyl tartaric acid.

EFFECT: method for enantioselective production  
of an acetate salt of methyl ester of (2R,3S)-3-

phenylisoserine amide of formula (I).

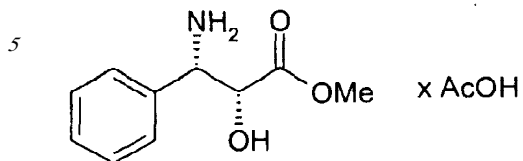
4 cl, 6 ex

R U 2 4 5 9 8 0 2 C 2

R U 2 4 5 9 8 0 2 C 2

**Область техники**

Настоящее изобретение относится к полусинтезу таксанов, в частности к получению ацетатной соли метилового сложного эфира (2R,3S)-3-фенилизосерина (I):

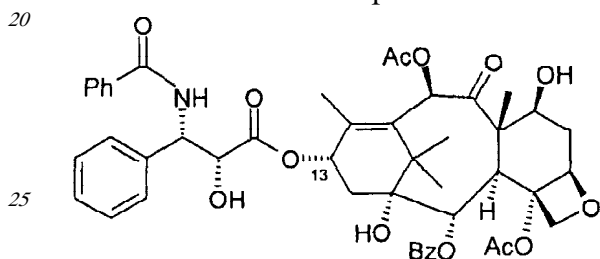


10 (I)

которая представляет собой структурный элемент для использования в синтезе паклитаксела и доцетаксела.

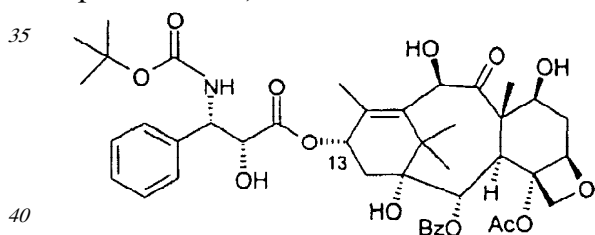
**Уровень техники**

15 Паклитаксел (II) представляет собой встречающийся в природе дитерпеноидный таксан, с низкой концентрацией присутствующий в нескольких видах медленно растущего тисового дерева (род *Taxus*, семейство *Taxaceae*), который был одобрен для использования при лечении на поздней стадии рефракторного рака яичников, рака



(II)

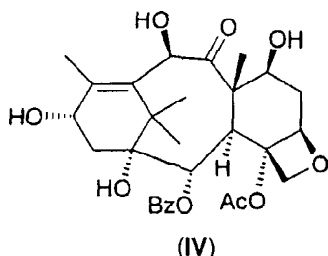
30 Доцетаксел (III) представляет собой синтетический дитерпеноидный таксан, который был одобрен для использования при лечении рака молочной железы, локально распространенного или метастазирующего немелкоклеточного рака легких (в комбинации с цисплатином) и рака предстательной железы (в комбинации с преднизолоном)



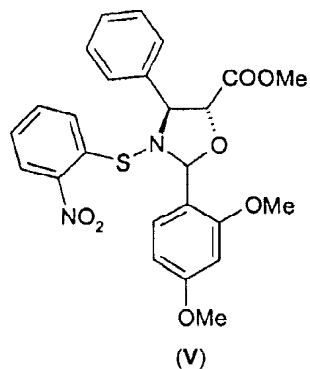
(III)

45 Вследствие сложности структуры таксанового ядра полный синтез паклитаксела и доцетаксела является очень длительным и дорогостоящим, поэтому он непригоден для реализации в промышленных масштабах. До сих пор крупномасштабное получение данных соединений осуществляли в результате проведения полусинтеза из подходящих исходных материалов, таких как 10-деацетилбаккатин III (IV) (здесь и далее в настоящем документе обозначаемый как 10-DAB III):

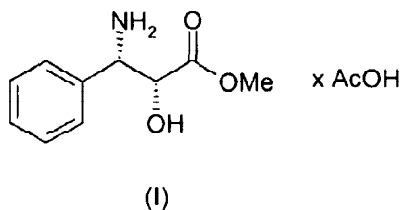
50



который является биогенетическим предшественником паклитаксела, и  
 10 энантимерно чистый предшественник 3-фенилизосеринильной боковой цепи в  
 положении C-13. В документе US 2005/0049297, выданном на имя заявителя,  
 описывается реакция между 10-DAB, защищенным в положении 7, и соединением  
 формулы (V):



25 которое, в свою очередь, получают из ацетатной соли метилового сложного  
 эфира (2R,3S)-3-фенилизосерина (I):



35 Соединение (V) содержит легкоудаляемую группу, защищающую азот (2-  
 нитрофенилсульфанильный фрагмент), и поэтому может быть использовано для  
 синтеза как паклитаксела, так и доцетаксела, что действительно удобно с точки зрения  
 промышленности.

Способы синтеза энантимерно чистого метилового сложного эфира (2R,3S)-3-  
 фенилизосерина описаны в литературе.

40 В работе *Natural Product Letters* vol. 6, pp. 147-152 описана реакция между  
 бензальдегидом и метиловым сложным эфиром хлоруксусной кислоты в присутствии  
 метоксида натрия с образованием рацемического метилового сложного эфира транс-3-  
 фенилглицидной кислоты, который превращают в рацемический цис-изомер в  
 45 результате раскрытия эпоксидного кольца под действием газообразной HCl в бензоле  
 и последующего смыкания эпоксида в результате проведения обработки  
 препаратом Amberlite 400 (OH<sup>-</sup>). После этого рацемический цис-эпоксид подвергают  
 обработке под действием KOH в этаноле до получения калиевой соли, к которой  
 добавляют HCl для высвобождения рацемической цис-фенилглицидной кислоты.  
 50 Обработка D-(+)-эфедринем приводит к получению смеси диастереомерных солей, из  
 которой в результате проведения фракционной кристаллизации при использовании  
 ацетона с 30%-ным выходом может быть извлечена соль, образованная из цис-(2R,3S)-  
 3-фенилглицидной кислоты и (+)-эфедрина. Кислотная обработка соли эфедрина

5 делает возможным получение оптически активной фенилглицидной кислоты, которая может быть подвергнута обработке аммиаком до получения кислоты (2R,3S)-3-фенилизосерина. Масштабирование данного способа является проблематичным, поскольку, как также сообщали авторы, цис-фенилглицидная кислота является

10 нестабильной, и разделение ее оптических изомеров успешно происходит только при быстром проведении операции, что в общем случае является очень трудным для достижения в промышленном масштабе.

В работе *Synthetic Communications*, 31 (23), 3609-3615 (2001) описана подобная методика получения рацемического метилового сложного эфира цис-3-фенилглицидной кислоты. После этого способ включает обработку рацемического метилового сложного эфира цис-3-фенилглицидной кислоты аммиаком до получения рацемического трео-3-фенилизосеринамида, который гидролизуют гидроксидом бария до получения рацемической кислоты трео-3-фенилизосерина и бензоилируют до

15 получения рацемической кислоты трео-N-бензоил-3-фенилизосерина. Разделение оптических изомеров рацемической смеси осуществляют в результате проведения фракционной кристаллизации при использовании S-(-)-метилбензиламина до получения кислоты (2R,3S)-N-бензоил-3-фенилизосерина. Данное соединение

20 непригодно для использования при получении метилового сложного эфира (2R,3S)-3-фенилизосерина (I), поскольку удаление бензоильной группы требует использования жестких условий (то есть 6 н. HCl, кипячение с обратным холодильником, 48 часов) и может оказать неблагоприятное влияние на стереохимию молекулы.

В документе US 6025516 рацемический метиловый сложный эфир транс-3-фенилглицидной кислоты вводят в реакцию с аммиаком до получения рацемического эритро-3-фенилизосеринамида, который подвергают обработке добавкой, разделяющей оптические изомеры, такой как винная, дибензоилвинная, молочная, миндальная или камфорсульфоновая кислота, до получения смеси диастереомерных

25 солей. После проведения перекристаллизации из подходящих растворителей может быть извлечен (2S,3S)-3-фенилизосеринамид в энантимерно чистой форме. Однако стереогенный центр C-2 все еще находится в S-конфигурации, и для обращения конфигурации необходимо проведение дополнительных стадий: аминогруппа должна быть защищена ацетильным фрагментом, а группа 2-ОН должна быть превращена в

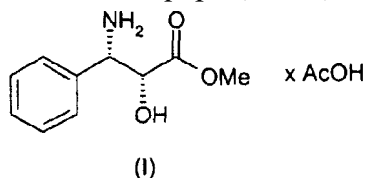
30 свое метансульфоновое производное с образованием оксазолинового соединения, которое подвергают обработке под действием HCl в этаноле до получения желательного метилового сложного эфира кислоты (2R,3S)-3-фенилизосерина.

Поэтому все еще сохраняется потребность в улучшенном способе получения метилового сложного эфира (2R,3S)-3-фенилизосерина, который бы устранил

40 вышеуказанные недостатки.

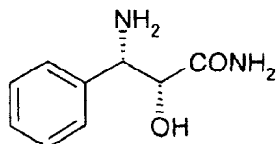
#### Описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способу получения ацетатной соли метилового сложного эфира (2R,3S)-3-фенилизосерина (I):



50 который включает следующие стадии:

а) разделение оптических изомеров рацемического трео-3-фенилизосеринамида (VI):



5

(VI)

с энантимерно чистой органической кислотой до получения соответствующей соли, образованной (2R,3S)-3-фенилизосеринамидом и кислотой;

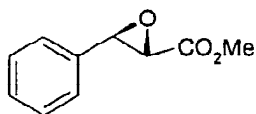
10 б) обработка соли, образованной из (2R,3S)-3-фенилизосеринамида и органической кислоты, сильной неорганической кислотой в протонном растворителе до получения соли, образованной (2R,3S)-3-фенилизосеринамидом и неорганической кислотой;

15 в) обработка соли, образованной из (2R,3S)-3-фенилизосеринамида и неорганической кислоты, хлористоводородной кислотой в протонном растворителе с последующей обработкой уксусной кислотой для кристаллизации соли, образованной из метилового сложного эфира (2R,3S)-3-фенилизосерина и уксусной кислоты (I).

Стадию (а) предпочтительно проводят при использовании энантимерно чистой (+)-винной кислоты или ее производного, такого как (-)-дибензоилвинная кислота, в этаноле в качестве растворителя при температуре кипения с обратным 20 холодильником. Гидрохлорид (2R,3S)-3-фенилизосеринамида и соли, образованные из (2R,3S)-3-фенилизосеринамида и винной или дибензоилвинной кислоты, являются новыми и представляют собой дополнительную цель настоящего изобретения.

25 Стадию (b) предпочтительно проводят при использовании серной или хлористоводородной кислоты в этаноле в качестве растворителя при температуре в диапазоне от 40 до 45°C. Обработку хлористоводородной кислотой или серной кислотой на стадии c) предпочтительно проводят в метаноле в качестве растворителя при комнатной температуре, а кристаллизацию конечного продукта предпочтительно 30 проводят при использовании смеси этилацетата и гептана в качестве растворителя. Соль, образованная метиловым сложным эфиром (2R,3S)-3-фенилизосерина и уксусной кислотой, (I) характеризуется энантимерной и хроматографической степенями чистоты, большими чем 99,0%.

35 Рацемический трео-3-фенилизосеринамид (VI) может быть получен так, как это описывается, например, в работе *Synthetic Communications*, 31 (23), 3609-3615 (2001), в результате проведения обработки рацемического метилового сложного эфира цис-3-фенилглицидной кислоты (VIIa):

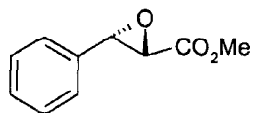


40

(VIIa)

газообразным аммиаком в метаноле.

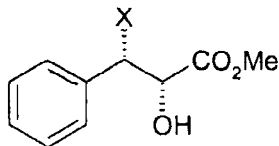
45 Рацемический метиловый сложный эфир цис-3-фенилглицидной кислоты (VIIa), в свою очередь, может быть получен в соответствии с известными способами, например, так, как это описывается в работе *Natural Product Letters* vol. 6, pp. 147-152. В соответствии с одним предпочтительным вариантом реализации изобретения после проведения реакции Дарзена между бензальдегидом и метиловым сложным эфиром 50 хлоруксусной кислоты до получения рацемического метилового сложного эфира транс-3-фенилглицидной кислоты (VIIb):



(VIIb)

5

соединение (VIIb) подвергают обработке безводной галогенводородной кислотой в ароматическом апротонном растворителе до получения рацемического трео-галогенгидрина (VIII):



(VIII)

10

15

где X представляет собой атом галогена, который превращают в соединение (VIIa) в результате проведения обработки органическим или неорганическим основанием, предпочтительно карбонатом натрия в воде.

20

Способ изобретения является в особенности выгодным с промышленной точки зрения, поскольку он делает возможным непосредственное проведение разделения оптических изомеров трео-фенилизосеринамида более простым образом, чем способами, известными из предшествующего уровня техники, в частности способом, раскрытым в документе US 6025516, который требует обращения конфигурации стереоцентричного центра в положении 2.

25

Следующие далее примеры иллюстрируют изобретение более подробно.

#### ПРИМЕРЫ

##### Получение 1 - Рацемический метиловый сложный эфир 3-бром-2-гидрокси-3-фенилпропионовой кислоты (справочный пример)

30

Смесь бензальдегида (212,0 г, 2,0 моль) и метилхлорацетата (282,0 г, 2,6 моль) в метаноле (320,0 г) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. В течение периода времени продолжительностью в 2 часа добавляли метоксид натрия (466,0 г раствора в метаноле с концентрацией 30% (масс.), 2,5 моль) и смесь перемешивали еще в течение 60 минут при 0°C. После этого температуре смеси давали возможность достигнуть 22°C и еще в течение 2 часов проводили перемешивание при данной температуре. После медленного добавления уксусной кислоты (30,0 г, 0,5 моль) последовательно добавляли толуол (465,0 г) и воду (670,0 г). Водную фазу отделяли, а органический слой перегоняли для удаления воды и метанола. После удаления 170,0 г дистиллята смеси давали возможность охладиться до 25°C. В течение периода времени продолжительностью в 4 часа добавляли HBr (120,0 г, 1,5 моль) при сохранении температуры, равной 25°C. После завершения добавления проводили покапельное добавление смеси 15,0 г бикарбоната натрия в 300,0 г воды при сохранении температуры в диапазоне от 25 до 30°C. После этого водный слой отделяли, добавляли толуол (175,0 г) и для удаления влаги 115,0 г толуола отгоняли. Смесь охлаждали до 20°C и последовательно добавляли толуол (115,0 г) и гептан (260,0 г). После введения затравки в виде 0,5 г рацемического метилового сложного эфира 3-бром-2-гидрокси-3-фенилпропионовой кислоты смесь медленно охлаждали до 0°C и в течение еще 3 часов перемешивали. Осажденный продукт отфильтровывали, промывали 200,0 г гептана и высушивали в вакууме при 45°C. Выход: 234,0 г (0,9 моль, 45%).

35

40

45

50

<sup>1</sup>H ЯМР CDCl<sub>3</sub> (δ): 3,23 (1H), 3,79 (3H), 4,40 (1H), 5,31 (1H), 7,22 (3H), 7,48 (2H).

**Получение 2 - Рацемический метиловый сложный эфир цис-3-фенилглицидной кислоты (справочный пример)**

Рацемический метиловый сложный эфир 3-бром-2-гидрокси-3-фенилпропионовой кислоты (VII) (259,1 г, 1,0 моль) суспендировали в воде (700,0 г) и смесь нагревали  
 5 вплоть до 50°C. В течение периода времени продолжительностью в 1 час медленно добавляли раствор карбоната натрия (112,4 г) в воде (660,0 г). Смесь в течение еще 60 минут перемешивали и добавляли толуол (365,0 г), давая возможность смеси  
 10 охладиться до комнатной температуры. Водный слой отделяли, а органический остаток промывали водой (180,0 г). Органический слой отделяли и концентрировали в вакууме, получая продукт в виде масла. Выход: 157,4 г (0,88 моль, 88%).

<sup>1</sup>H ЯМР CDCl<sub>3</sub> (δ): 3,58 (3H), 3,83 (1H), 4,290 (1H), 5,01 (3H), 7,39 (5H).

**Получение 3 - Рацемический трео-3-фенилизосеринамид (справочный пример)**

Рацемический метиловый сложный эфир цис-3-фенилглицидной кислоты (VIII)  
 15 (430,0 г, 2,41 моль) растворяли в метаноле (2000,0 г), после этого медленно добавляли 400,0 г газообразного аммиака (23,5 моль) при сохранении температуры, равной 25°C, и смесь нагревали вплоть до 60°C и в течение еще 18 часов перемешивали. Затем получающуюся в результате суспензию охлаждали до 10°C и в  
 20 течение еще 60 минут перемешивали. Продукт отфильтровывали, промывали 200,0 г метанола и высушивали в вакууме при 55°C. Выход: 324,4 г (2,1 моль, 75%).

<sup>1</sup>H ЯМР d<sub>6</sub>-DMCO (δ): 1,79 (2H), 3,88 (1H), 4,12 (1H), 5,35 (1H), 7,25 (7H).

**Получение 4 - Соль, образованная из (2R,3S)-3-фенилизосеринамида и дибензоилвинной кислоты**

Рацемический трео-3-фенилизосеринамид (IX) (120,0 г, 0,67 моль) и (-)-  
 дибензоилвинную кислоту (240,1 г, 0,67 моль) суспендировали в этаноле (1080,0 г). Суспензию в течение 2 часов кипятили с обратным холодильником, после этого  
 25 охлаждали до комнатной температуры и в течение еще 60 минут перемешивали. Продукт отфильтровывали, промывали этанолом (400,0 г) и высушивали в вакууме при 50°C. Выход: 180,6 г (0,34 моль, 50%).

<sup>1</sup>H ЯМР CD<sub>3</sub>OD (δ): 4,36 (1H), 4,55 (1H), 5,92 (2H), 7,42 (9H), 7,63 (2H), 8,15 (4H).

**Получение 5 - Гидрохлорид (2R,3S)-3-фенилизосеринамида**

Соль, образованную из (2R,3S)-3-фенилизосеринамида и дибензоилвинной  
 35 кислоты, (X) (180,6 г, 0,34 моль) суспендировали в этаноле (535,0 г) и смесь нагревали до 42°C. После этого к суспензии медленно добавляли 46,2 г концентрированной хлористоводородной кислоты (32%) при сохранении температуры, равной приблизительно 45°C. После завершения добавления смесь в течение периода времени  
 40 продолжительностью в 1 час охлаждали до 0°C и в течение еще 1 часа перемешивали. Продукт отфильтровывали, промывали этанолом (100,0 г) и высушивали в вакууме при 80°C. Выход: 60,5 г (0,28 моль, 82,0%).

<sup>1</sup>H ЯМР d<sub>6</sub>-DMCO (δ): 4,21 (1H), 4,39 (1H), 6,57 (1H), 7,40 (5H), 8,54 (3H).

**Получение 6 - Ацетат метилового сложного эфира (2R,3S)-3-фенилизосерина (I)**

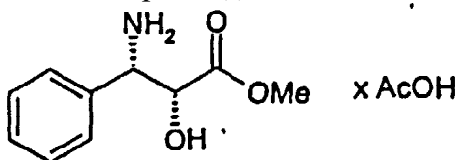
Гидрохлорид метилового сложного эфира (2R,3S)-3-фенилизосерина (XI) (20,0 г,  
 0,092 моль) суспендировали в метаноле (140,0 г). Медленно добавляли 7,0 г  
 газообразной HCl при сохранении температуры, равной приблизительно 25°C. После  
 50 завершения добавления смесь в течение еще 3 часов нагревали при кипячении с обратным холодильником. После отгонки 85,0 г метанола смесь охлаждали до комнатной температуры. После добавления 220,0 г этилацетата добавляли 20,0 г триэтиламина (0,2 моль) при сохранении температуры, равной 25°C. После

отгонки 195,0 г растворителя добавляли еще 195,0 г этилацетата. Суспензию отфильтровывали при 50°C и осадок промывали 50,0 г этилацетата. Фильтрат охлаждали до 40°C и медленно добавляли 9,0 г уксусной кислоты (0,15 моль) вплоть до получения осадка. Смесь охлаждали до 0°C и в течение еще 2 часов перемешивали. Продукт отфильтровывали, промывали 30,0 г этилацетата и высушивали в вакууме при 50°C. Выход: 20,3 г (0,08 моль, 87%).

<sup>1</sup>H ЯМР d<sub>6</sub>-ДМСО (δ): 1,89 (3H), 3,52 (3H), 4,09 (2H), 5,01 (3H), 7,31 (5H).

### Формула изобретения

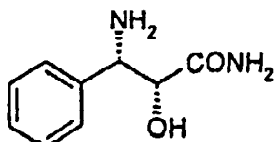
1. Способ получения ацетатной соли метилового сложного эфира (2R,3S)-3-фенилизосерина (I)



(I)

который включает следующие стадии:

а) обработка рацемического трео-3-фенилизосеринамида (VI)



(VI)

энантиомерно чистой органической кислотой до получения соответствующей соли, образованной из (2R,3S)-3-фенилизосеринамида и кислоты;

б) обработка соли, образованной из (2R,3S)-3-фенилизосеринамида и кислоты, сильной неорганической кислотой в протонном растворителе до получения соли, образованной из (2R,3S)-3-фенилизосеринамида и неорганической кислоты;

в) обработка соли, образованной из (2R,3S)-3-фенилизосеринамида и неорганической кислоты, хлористоводородной кислотой в протонном растворителе с последующей обработкой уксусной кислотой для кристаллизации ацетатной соли метилового сложного эфира (2R,3S)-3-фенилизосерина (I).

2. Способ по п.1, где энантиомерно чистой органической кислотой стадии а) является (+)-винная кислота или (-)-дибензоилвинная кислота, а растворителем является этанол.

3. Способ по п.1 или 2, где стадию б) проводят при использовании серной или хлористоводородной кислоты в этаноле в качестве растворителя.

4. (2R,3S)-3-фенилизосеринамид в форме соли (-)-дибензоилвинной кислоты.