

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201992050 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.02.06

(51) Int. Cl. C07D 211/60 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2018.03.12

(54) СПОСОБ РАЗДЕЛЕНИЯ ОПТИЧЕСКИХ ИЗОМЕРОВ РАЦЕМИЧЕСКИХ СЛОЖНЫХ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 3-АЛКИЛПИПЕРИДИН-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

(31) P1700109

(72) Изобретатель:

(32) 2017.03.13

Фаигль Ференц, Матравельды Бела,  
Мижак Агнеш (HU)

(33) HU

(86) PCT/IB2018/051600

(74) Представитель:

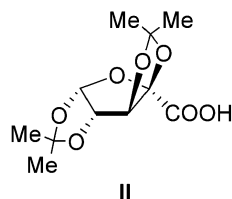
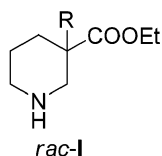
(87) WO 2018/167631 2018.09.20

Хмара М.В. (RU)

(71) Заявитель:

РИХТЕР ГЕДЕОН НИРТ. (HU)

(57) Предметом настоящего изобретения является способ разделения оптических изомеров рацемических сложных этиловых эфиров 3-алкилпиперидин-3-карбоновых кислот формулы rac-I с использованием в качестве расщепляющего агента (II) (-)-2,3:4,5-ди-О-изопропилиден-2-кето-L-гулоновой кислоты (также называемой здесь диацетон-L-кетогулоновая кислота).



A1

201992050

201992050

A1

# СПОСОБ РАЗДЕЛЕНИЯ ОПТИЧЕСКИХ ИЗОМЕРОВ РАЦЕМИЧЕСКИХ СЛОЖНЫХ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 3-АЛКИЛПИПЕРИДИН-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Предметом настоящего изобретения является способ разделения оптических  
5 изомеров рацемических сложных этиловых эфиров 3-алкил-пиперидин-3-  
карбонových кислот формулы (*rac-I*) с использованием в качестве расщепляющего  
агента (II) (-)-2,3:4,5-ди-*O*-изопропилиден-2-кето-*L*-гулоновой кислоты (далее:  
диацетон-*L*-кетогулоновая кислота). Формулы рацемических соединений и  
расщепляющего агента можно видеть на Фиг. 1, причем в формуле *rac-I* R означает  
10 нормальную или разветвленную C1-C3 алкильную группу, в частности – метильную  
(*rac-Ia*, R=Me), этильную (*rac-Ib*, R=Et) или изопропильную группу (*rac-Ic*, R=*i*Pr).

## ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Родоначальное соединение, не имеющее алкильного заместителя в C3-  
положении – сложный этиловый эфир нипекотиновой кислоты (*rac-Id*, R=H) – и его  
15 оптические изомеры являются промежуточными соединениями, широко  
используемыми в синтезе соединений, имеющих терапевтический эффект. Этот  
структурный элемент содержится, например, в различных обладающих двойным  
эффектом соединениях-ингибиторах фактора Ха/тромбина (U. Trstenjak, J. Ilas, D.  
Kikelj; *Med. Chem. Commun.*, 2014, 5, 197–202), в агонистах холинергических  
20 рецепторов (S. H. Zorn, R. S. Duman, A. Giachetti, R. Micheletti, E. Giraldo, P.  
Krogsgaard-Larsen, S. J. Enna; *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*,  
1987, 242(1), 173-178), в ингибиторах захвата гамма-аминомасляной кислоты  
(GABA; от англ.: gamma-aminobutyric acid) (см. Bjorge, A. Black, H. Bockbrader, T.  
Chang, V. E. Gregor, S. J. Lobbetael, D. Nugiel, M. R. Pavia, L. Radulovic, T. Woolf:  
25 *Drug Development Research*, 1990, 21(3), 189-193).

Производные рацемического сложного этилового эфира нипекотиновой  
кислоты, содержащие в C3-положении **метильную группу** (*rac-Ia*, R=Me) (например:  
T. Guzi, D.F. Rane, A. K. Mallams, A. B. Cooper, R. J. Doll, V. M. Girijavallabhan, A. G.  
Taveras, C. Strickland, J. M. Kelly, J. Chao: патент US 6,362,188 (2002.03.26.), T. Guzi,  
30 D. F. Rane, A. K. Mallams, A. B. Cooper, R. J. Doll, V. M. Girijavallabhan, A. G. Taveras,  
C. Strickland, J. M. Kelly, J. Chao: международная заявка PCT (2000), публикация  
заявки на патент WO 2000037458 A1 (2000.06.29.)), **этильную группу** (*rac-Ib*, R=Et)  
(Guzi, D. F. Rane, A. K. Mallams, A. B. Cooper, R. J. Doll, V. M. Girijavallabhan, A. G.

Taveras, C. Strickland, J. M. Kelly, J. Chao: международная заявка PCT (2000 публикация заявки на патент WO 2000037458 A1 (2000.06.29.)), патентные документы G. J. Morriello, A. A. Patchett, L. Yang: US 5,492,916 A (1996.02.20.), G. J. Morriello, L. Yang, A. A. Patchett: US 5,721,250 A (1998.02.24.), G. J. Morriello, A. A. Patchett, L. Yang M. H. Chen, R. Nargund: WO 199513069 A1 (1995.05.18.), T. Nagase, T. Sasaki, T. Takahashi: WO 2009099086 A1 (2009.08.13.)), **бензильную группу** (*rac-Ie*, R=Bn) (J. M. Cho, S. Ro, D. Shin, Y-L. Hyun, J. H. Lee, G. H. Yon, E. B. Choi, H. K. Lee, C. S. Pak, H. G. Cheon, S. D. Rhee, W. H. Jung, H. C. Yang, S. H. Jo, E. Lee, J. H. Im: публикация заявки на патент WO 2008117982 A1 (2008.10.02.)), в положении C3 также известны в данной области техники.

Рацемические н-пропильные и н-бутильные (*rac-Ie*, R=Pr; *rac-Ig*, R=Bu) производные также раскрыты в качестве промежуточных соединений при синтезе соединений, выделяющих гормон роста (G. J. Morriello, L. Yang, A. A. Patchett: патент US 5,721,250 A (1998.02.24.), G. J. Morriello, A. A. Patchett, L. Yang, M. H. Cheng, R. Nargund: публикация заявки на патент WO 95/13069 (1995.05.18.)). Однако на предшествующем уровне техники не удалось обнаружить данных о рацемическом 3-изопропильном производном (*rac-Ic*, R=i-Pr).

Биологический эффект зеркальных пар сложного этилового эфира никотиновой кислоты и 3-алкильных производных, содержащих центр хиральности в C3-положении, может быть очень различным, поэтому эффективное разделение оптических изомеров имеет большое практическое значение. Bettoni et al. первыми описали разделение оптических изомеров рацемического сложного этилового эфира никотиновой кислоты (*rac-Id*) (G. Bettoni, E. Duranti, V. Tortorella: *Gazz. Chim. Ital.*, 1972, 102, 189). Рацемический сложный эфир растворяли в пяти объемах теплого 95%-ного этанола, добавляли эквивалентное количество натуральной (*R,R*)-винной кислоты, затем диастереомерную соль, кристаллизовавшуюся во время охлаждения, отфильтровывали и после фильтрации перекристаллизовывали из 95%-ного этанола и получали чистую диастереомерную соль с 56%-ным выходом в пересчете на половину рацемического материала. Оптически активное основание в форме бесцветного масла высвобождали из соли гидроксидом натрия. Magnus et al. (P. Magnus, L. S. Thurston, *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 1166-1170) и их соавторы из компании Schering в 2002 г. применили этот же способ для получения новых ингибиторов фермента фARNезил-протеинтрансферазы (FPT; от англ.: farnesyl protein transferase) (T. Guzi, D.F. Rane,

A. K. Mallams, A. B. Cooper, R. J. Doll, V. M. Girijavallabhan, A. G. Taveras, C. Strickland, J. M. Kelly, J. Chao: патент US 6,362,188 (2002.03.26.)).

Описано несколько процедур разделения *rac*-**1a** (R=Me) сложного эфира. Согласно одному из способов (T. Guzi, D.F. Rane, A. K. Mallams, A. B. Cooper, R. J. Doll, V. M. Girijavallabhan, A. G. Taveras, C. Strickland, J. M. Kelly, J. Chao: патент US 6,362,188 (2002.03.26.), T. Guzi, D. F. Rane, A. K. Mallams, A. B. Cooper, R. J. Doll, V. M. Girijavallabhan, A. G. Taveras, C. Strickland, J. M. Kelly, J. Chao: межд. заявка PCT (2000), заявка на патент WO 2000037458 A1 (2000.06.29)), разделение *rac*-**1a** выполняли ненатуральной (-)-(S,S)-винной кислотой в смеси растворителей ацетона и воды, при этом (S)-**1a** энантиомер получили из кристаллизованной диастереомерной соли с 18%-ным выходом.

Значительным недостатком способа было то, что авторам изобретения при получении полезного **1a** энантиомера пришлось использовать ненатуральную и поэтому значительно более дорогую (-)-(S,S)-винную кислоту. В другом способе (S. N. Owen, E. M. Seward, C. J. Swain, B. J. Williams: публикация заявки на патент WO 0056727 (2000.09.28.)) получение диастереомерной соли осуществили с использованием одной четверти моля *O,O'*-добензоил-D-винной кислоты из рацемического основания, которое кристаллизовали из смеси этилацетата и изопропанола в соотношении 1:4. (+)-(*R*)-**1a** изомер получили из соли с 25% выходом в пересчете на половину рацемического основания. Разделение также было достигнуто с использованием *O,O'*-ди-*p*-толуол-D-винной кислоты в этилацетате (S. N. Owen, E. M. Seward, C. J. Swain, B. J. Williams: заявка на патент WO 200056727 (2000.09.28.)).

Диастереомерную соль, содержащую (*R*)-**1a** энантиомер, получили из реакционной смеси с 56% выходом в пересчете на половину рацемического основания, и также было описано получение соли (*R*)-**1a** HCl. Недостатком указанных способов разделения является то, что авторы смогли получить диастереомерную соль только с малым или средним выходом, и они не обеспечили раствор для получения энантиомера, оставшегося в фильтрате, в чистой форме.

В публикации L. Yang, G. Morriello, A. A. Patchett, K. Leung, T. Jacks, K. Cheng, K. D. Schleim, W. Feeney, W.W.-S. Chan, Sh-H. L. Chiu, R. G. Smith: J. Med. Chem. 1998, 41, 2439-2441, описано разделение рацемического сложного этилового эфира 3-бензилпиперидин-3-карбоновой кислоты (*rac*-**1e**) с использованием (R,R)-винной

кислоты в смеси ацетона и воды в соотношении 4:1. Согласно этой публикации из кристаллизованной диастереомерной соли было получено (S)-Ie основание.

Однако не существует известного способа разделения *rac*-Ib, *rac*-Ic и *rac*-If,g сложных эфиров, и, согласно предшествующему уровню техники, чистые энантиомеры этих соединений также до сих пор не были получены другими способами (например, посредством асимметричного синтеза).

При изучении литературы авторы изобретения обнаружили, что для сложных этиловых эфиров 3-алкил-нипекотиновой кислоты можно найти лишь способы разделения оптических изомеров *rac*-Ia, которые обладают недостатками, состоящими в низкой эффективности и использовании дорогой ненатуральной винной кислоты или ее производных в качестве расщепляющего агента, и что также не получен раствор для выделения остаточного энантиомера, находящегося в фильтрате, в чистой форме. До сих пор не описан способ разделения или энантиоселективный способ производства для получения энантиомеров соединений Ib-g.

С учетом недостатков известных способов разделения *rac*-Ia и отсутствия на предшествующем уровне техники доступного способа разделения энантиомеров сложных эфиров Ib,c, задачей настоящего изобретения была разработка промышленного способа получения (+)-Ia-c и (-)-Ia-c с высокой энантиомерной чистотой посредством разделения рацемического сложного эфира через образование диастереомерной соли. Задачей настоящего изобретения была разработка способа, который не содержал бы технологических стадий, требующих сложных и экстремальных условий, и чтобы продукты с достаточной чистотой можно было выделить с высокой эффективностью с использованием простых операций.

Во время проведения эксперимента авторы изобретения неожиданно обнаружили, что соединения *rac*-Ia реагировали с диацетон-L-кетогулоновой кислотой формулы II, которую ранее не использовали для их разделения, в подходящем растворителе с образованием легко кристаллизующихся диастереомерных солей, причем эти соли содержали изомеры (R)-Ia, (R)-Ib или (S)-Ic с высокой энантиомерной чистотой, и их можно было получить с высокими выходами.

Авторы изобретения также неожиданно обнаружили, что (S)-Ia, (S)-Ib или (R)-Ic энантиомеры можно также получить из фильтрата после отделения

диастереомерной соли с использованием простых технологических операций, например – в форме гидрохлоридных солей, с высокой энантиомерной чистотой, а близкую к рацемической композицию **Ia-c** соединений, оставшуюся в растворе, можно вернуть в процесс получения диастереомерной соли. То есть при разработанной авторами обработке фильтрата, полученного при отделении образовавшейся соли, авторы неожиданно достигли настолько глубокого разделения, что, кроме выпавшей в осадок кристаллической хлористоводородной соли чистых **Ia-c** энантиомеров, в растворе оставалось лишь небольшое количество практически рацемической композиции **Ia-c**, и этот раствор можно было повторно использовать без потерь на первой стадии получения диастереомерной соли процесса разделения.

Авторы также заметили, что при желании из кристаллических диастереомерных солей, полученных при разделении, посредством перекристаллизации можно получить соли, содержащие соответствующие **Ia-c** энантиомеры в абсолютно чистой форме, а вещество, остающееся в фильтрате после перекристаллизации, можно повторно использовать в процессе разделения. Поэтому, с учетом рециркуляции рацемических пропорций, оба энантиомера рацемических соединений **Ia-c** можно получить с более чем 98%-ной энантиомерной чистотой и превосходной эффективностью (выход более 93%).

Большим преимуществом способа является то, что с использованием одного и того же расщепляющего агента все три рацемата (*rac-Ia-c*) можно разделить на их энантиомеры с превосходной эффективностью. Получение диастереомерных солей является дешевым, и его можно осуществить в низкотоксичных растворителях, используемых в фармацевтической промышленности, в мягких условиях. Рециркуляция *rac-Ia-c*, выделенных после перекристаллизации соли и обработки фильтратов, полученных после отделения соли, не только повышает эффективность процесса разделения, но и значительно снижает нагрузку на окружающую среду.

Соли (*R*)-**Ia.II**, (*R*)-**Ib.II** и (*S*)-**Ic.II**, полученные авторами изобретения, являются новыми соединениями, неизвестными на предшествующем уровне техники. Также новыми соединениями являются соли (*S*)-**Ib.HCl**, (*R*)-**Ic.HCl** и их зеркальные пары, а также энантиомеры формул (*R*)-**Ib**, (*S*)-**Ib**, (*R*)-**Ic** и (*S*)-**Ic**, которые можно выделить из этих солей, соответственно, известными способами.

Абсолютная конфигурация **Ia** энантиомеров известна в данной области техники. Исходя из этого, авторы изобретения обнаружили, что при разделении *rac*-**Ia** в кристаллической диастереомерной соли, образующейся с **II**, преобладает (*R*)-**I** энантиомер, а (*S*)-**Ia** изомер остается в фильтрате. Абсолютная конфигурация **Ib** и **Ic** энантиомеров, которые первыми получили авторы изобретения, была определена посредством дифракции рентгеновских лучей на монокристаллах. Соответственно, кристаллические диастереомеры содержат композиции диастереомерных солей (*R*)-**Ib.II** и (*S*)-**Ic.II**.

СВЕДЕНИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТЬ  
ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ по настоящему изобретению осуществляют с использованием рацемических оснований **Ia**, **Ib** или **Ic**, полученных одним из способов, известных в данной области техники, которые предпочтительно являются свежевыделенными, например – из солей хлористоводородной кислоты, которые по отдельности растворяют в теплом ацетоне, после чего добавляют расщепляющий агент **II** в количестве, лежащем в диапазоне от 0,8 эквивалента до 1,2 эквивалента в пересчете на количество рацемического основания, предпочтительно – в количестве, равном 1 эквиваленту, и затем, при необходимости, к кипящему раствору при перемешивании добавляют подходящий диастереомерный затравочный кристалл и дают смеси остыть до комнатной температуры. Кристаллическую диастереомерную соль, в зависимости от исходного рацемата содержащую в избытке диастереомер (*R*)-**Ia.II**, (*R*)-**Ib.II** или (*S*)-**Ic.II**, отделяют посредством фильтрации и получают из нее (*R*)-**Ia**, (*R*)-**Ib** или (*S*)-**Ic** основания посредством экстракции после перемешивания в водном растворе щелочи. Альтернативно, при желании, кристаллические диастереомерные соли перед обработкой можно перекристаллизовать из подходящего растворителя, например – из ацетона или изопропанола, и затем обработать. Объединенные фильтраты, полученные после отделения диастереомерных солей и необязательной перекристаллизации, выпаривают, из остатка выделяют основания (*S*>*R*)-**Ia**, (*S*>*R*)-**Ib** или (*R*>*S*)-**Ic** посредством экстракции после перемешивания в водном растворе щелочи и после выпаривания органического растворителя основания, содержащиеся в остатке после испарения, растворяют в растворе соляной кислоты в этилацетате, затем раствор охлаждают и отфильтровывают кристаллизовавшиеся соли (*S*)-**Ia.HCl**, (*S*)-**Ib.HCl** или (*R*)-**Ic.HCl** высокой энантиомерной чистоты, фильтрат выпаривают и из остатка, содержащего близкую к рацемической композицию солей

(R,S)-**Ia.HCl**, (R,S)-**Ib.HCl** или (R,S)-**Ic.HCl**, посредством экстракции после перемешивания в водном растворе щелочи выделяют основания и возвращают их в процесс образования диастереомерной соли. Способ по настоящему изобретению проиллюстрирован на примере процессов разделения *rac-Ib* на Фиг. 2 без  
5 ограничения осуществления нашего способа последовательностью операций, показанных на технологической схеме.

Преимущества настоящего изобретения суммированы ниже:

Разработан новый, ранее неизвестный способ разделения оптических изомеров *rac-Ia-c* аминов, основанный на образовании диастереомерных солей и  
10 очень важный с фармацевтической точки зрения, в котором диастереомерные соли, образовавшиеся в реакции с расщепляющим агентом, полученным из натурального сырьевого материала и доступным в большом объеме, можно эффективно выделить с использованием простого процесса кристаллизации и очистить благодаря их превосходной тенденции к кристаллизации, и поэтому в случае *rac-Ia*  
15 можно получить энантимеры **Ia** с высокой степенью химической и оптической чистоты экономично и более легким способом, чем в способе, известном на предшествующем уровне техники; наш способ, разработанный для разделения оптических изомеров *rac-Ib* и *rac-Ic* является первым и исключительно эффективным и масштабируемым способом разделения согласно научной  
20 литературе.

Другое преимущество способа согласно изобретению, состоящее в том, что растворители, пригодные для получения и перекристаллизации диастереомерной соли, и стадии обработки являются дешевыми и регенерируемыми, соответствует критериям современных способов фармацевтического производства; кроме того,  
25 эффективность разделения менее чувствительна к изменению параметров солеобразования, способ является надёжным и пригодным для осуществления в промышленном масштабе.

Еще одно преимущество способа по настоящему изобретению состоит в том, что в способе разделения получение чистых **Ia**, **Ib** или **Ic** энантимеров является  
30 простым, может быть осуществлено с использованием стадий обогащения энантиомерами, включенных в технологические операции, а остаточные рацемические фракции можно вернуть в начало способа разделения, обеспечив разделение всего количества рацемического вещества до чистых энантимеров.



Диастереомерные соли, полученные нашим способом, являются новыми, стабильными соединениями, которые можно непосредственно использовать в синтезе фармацевтически активных веществ, или, в качестве варианта, гидрохлоридную соль **Ia-c** аминов или свободные амины можно выделить 5 посредством простых химических операций и операций разделения.

Подводя итоги, можно сказать, что авторы изобретения разработали такой новый способ, который является пригодным для экономичного и промышленного получения **Ia-c** энантиомеров, начиная с *rac*-**Ia-c** аминов. Чистота **Ia-c** энантиомеров, полученных способом согласно изобретению, соответствует становящимся все 10 более строгими требованиям к качеству фармацевтических промежуточных соединений.

Способ по настоящему изобретению проиллюстрирован следующими вариантами его осуществления, не ограничивающими предмет изобретения.

#### ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

15

##### Пример 1

##### Разделение сложного этилового эфира 3-метилпиперидин-3-карбоновой кислоты (*rac*-**Ia**)

Амин *rac*-**Ia** (13,9 г, 80,0 ммоль) растворили в 140 мл ацетона и в теплый раствор добавили небольшое количество затравочных кристаллов (*R*)-**Ia.II** 20 (примерно 0,05 г), затем при перемешивании добавили диацетон-*L*-кетогулоновой кислоты моногидрат (**II**, 23,9 г, 80,8 ммоль) и позволили реакционной смеси медленно остыть. Через полчаса полученную суспензию нагрели до кипения в обратным холодильником и снова позволили ей медленно остыть после перемешивания в течение получаса. Суспензию кристаллов перемешивали в 25 течение ночи при комнатной температуре, затем отфильтровали, промыли ацетоном (3x15 мл) и высушили. Влажный осадок (примерно 27,5 г), полученный на нутч-фильтре, высушили при комнатной температуре (сухая масса 18,4 г). Сухую соль растворили в горячем изопропанолу (404 мл) и позволили раствору остыть при комнатной температуре и перемешивании, после чего перемешивали его в течение 30 следующих двух часов, профильтровали и промыли осадок на фильтре изопропанолом. Масса перекристаллизованной сухой (*R*)-**Ia.II** диастереомерной соли была равна 15,2 г, выход 83%, избыток (*R*)-**Ia** энантиомера, энантиомерный избыток (е<sub>е</sub>): 98,5% (ВЭЖХ), температура плавления: 188°C (разложение).

В случае необходимости диастереомерную соль можно обработать так же, как остаток после испарения, полученный из фильтрата после отделения полученной соли (см. следующий абзац). Энантиомерная чистота полученной таким образом соли (*R*)-**Ia.HCl** равна 98,5%. температура плавления: 138-140°C,  $[\alpha]_D$ : -5,3 (с: 1, CHCl<sub>3</sub>).

Следует отметить, что в публикации WO 00/56727 (номер заявки PCT/GB00/000974) [11] (Merck) удельное вращение (*R*)-1 основания было указано как  $[\alpha]_D$  +9,0 (с: 1, MeOH), тогда как удельное вращение соли (*R*)-**1.HCl**, полученной из основания, согласно патенту имело знак, противоположный знаку удельного вращения свободного основания,  $[\alpha]_D$  -5,0 (с: 1, MeOH), и соль хлористоводородной кислоты была получена из смеси этилацетата и метанола, температура плавления: 143-144°C.

Ацетоновый фильтрат, полученный после отделения образовавшейся соли, сконцентрировали в вакууме. К остатку добавили 70 мл насыщенного раствора карбоната натрия и 200 мл дихлорметана, после перемешивания в течение 15 минут фазы разделили, водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2x50 мл), раствор на основе дихлорметана высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали в вакууме. К остаточному маслу добавили 200 мл 0,45M сухой HCl в этилацетате и уменьшили объем раствора в два раза посредством выпаривания. Кристаллизовавшуюся соль (*S*)-**Ia.HCl** отфильтровали после перемешивания в течение двух часов, промыли этилацетатом (3x5 мл) на фильтре и высушили при комнатной температуре. Сухая масса (*S*)-**Ia.HCl** была равна 6,5 г (78%), температура плавления: 138-140°C,  $[\alpha]_D$ : +5,1 (с: 1, CHCl<sub>3</sub>), энантиомерный избыток 98,5%.

Фильтрат на основе изопропанола, полученный после отделения перекристаллизованной диастереомерной соли, сконцентрировали в вакууме и обработали остаток аналогично фильтрату, полученному после отделения образовавшейся диастереомерной соли. Количество выделенного таким образом (*S,R*)-**Ia** основания было равно 1,2 г (17% от половины исходного рацемического основания), энантиомерный избыток: 17,0%. Сходным образом, посредством обработки фильтрата, полученного после отделения образовавшейся диастереомерной соли, и фильтрата на основе этилацетата, использованного при получении хлористоводородной соли (*S*)-**Ia** основания, удалось получить 1,4 г близкой к рацемической композиции (20% от половины исходного рацемического

основания) (*S,R*)-**Ia** (энантиомерный избыток: 21%, и регенерированные основания можно было вернуть в процесс образования диастереомерной соли).

### Пример 2

#### Повторное разделение регенерированного **Ia** основания

5 Регенерированное (*S,R*)-**Ia** основание (2,6 г, энантиомерный избыток 19,6%) растворили в 26 мл ацетона и после добавления затравочных кристаллов добавили 4,44 г теплого расщепляющего агента **II**. Смеси позволили остыть при перемешивании, затем выпавшую в осадок диастереомерную соль (*R*)-**Ia.II** отфильтровали, промыли на фильтре небольшим количеством ацетона и высушили 10 (2,52 г). Соль дважды перекристаллизовали из 55 мл изопропанола, и полученные 1,75 г чистой соли (*R*)-**Ia.II** (энантиомерный избыток: 99,4%, выход: 62%) можно было использовать так же, как диастереомерную соль из оригинального разделения.

Ацетоновый фильтрат, полученный после отделения образовавшейся диастереомерной соли, обработали аналогично фильтрату из оригинального 15 разделения с получением 1,45 г соли (*S*)-**Ia.HCl** (энантиомерный избыток: 99,5%).

### Пример 3

#### Разделение сложного этилового эфира 3-этилпиперидин-3-карбоновой кислоты (*rac*-**Ib**)

20 Соль *rac*-**Ib.HCl** (20,0 г, 90,3 ммоль) добавили к 200 мл дистиллированной воды, в которой был растворен карбонат натрия (28,7 г, 271,0 ммоль), и выпавшее в осадок масло растворили в 100 мл дихлорметана. Фазы разделили, водный раствор экстрагировали дихлорметаном (3 x 50 мл), высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали в вакууме. Остаточное бесцветное масло основания *rac*-**Ib** (16,7 г) растворили в 167 мл ацетона и к теплomu раствору добавили небольшое 25 количество (примерно 0,05 г) затравочных кристаллов (*R*)-**Ib.II**. При перемешивании добавили диацетон-*L*-кетогулоновой кислоты моногидрат (**II**, 26,4 г, 90,3 ммоль) и вначале нагрели смесь до появления конденсата, чтобы разжижить плотную суспензию кристаллов, а затем позволили реакционной смеси медленно остыть. Суспензию кристаллов перемешивали в течение 2 часов при комнатной 30 температуре, отфильтровали с использованием нутч-фильтра, промыли ацетоном (3 x 15 мл) и высушили. Влажный осадок соли на фильтре (примерно 27 г) высушили при комнатной температуре (сухая масса 18,1 г). Сухую соль растворили в горячем

изопропанол (270 мл), позволили остыть при перемешивании, перемешивали в течение следующих двух часов при комнатной температуре, отфильтровали и промыли изопропанолом на фильтре. Масса перекристаллизованной сухой соли (*R*)-**Ib.II** была равна 15,4 г, выход 72%, избыток энантиомера (*R*)-**Ib**, энантиомерный избыток: 98,0% (ВЭЖХ), температура плавления: 186°C (разложение).

В случае необходимости диастереомерную соль можно обработать так же, как остаток после испарения, полученный из фильтрата после отделения образовавшейся соли (см. следующий абзац). Энантиомерная чистота полученной таким образом соли (*R*)-**Ib.HCl** больше 98,5%. температура плавления: 134-136°C,  $[\alpha]_D$ : -4,5 (с: 1, CHCl<sub>3</sub>).

Ацетоновый фильтрат, полученный после отделения образовавшейся диастереомерной соли, сконцентрировали в вакууме. К остатку добавили 80 мл насыщенного раствора карбоната натрия и 200 мл дихлорметана, после перемешивания в течение 15 минут фазы разделили, водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 x 50 мл), дихлорметановый раствор высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали в вакууме. К остаточному маслу (10,4 г) добавили 260 мл 0,45М сухой соляной кислоты в этилацетате и уменьшили объем в два раза посредством выпаривания. Кристаллизовавшуюся соль (*S*)-**Ib.HCl** отфильтровали после перемешивания в течение двух часов, промыли этилацетатом (3 x 5 мл) на фильтре и высушили при комнатной температуре. Масса сухой соли (*S*)-**Ib.HCl** была равна 7,5 г (75%), температура плавления: 134-136°C,  $[\alpha]_D$ : +4,4 (с: 1, CHCl<sub>3</sub>), энантиомерный избыток 98,0%.

Изопропаноловый фильтрат, полученный после отделения перекристаллизованной диастереомерной соли, сконцентрировали в вакууме и остаток (2,7 г) обработали аналогично фильтрату, полученному после образования диастереомерной соли. Количество выделенного таким образом (*S,R*)-**Ib** основания было равно 1,04 г (12% от половины исходного рацемического основания), энантиомерный избыток: 20%. Сходным образом, при обработке фильтрата, полученного после образования диастереомерной соли, и этилацетатного фильтрата, использованного для получения хлористоводородной соли (*S*)-**Ib** основания, удалось получить близкую к рацемической композицию в форме 2,88 г масла (34% от половины исходного рацемического основания) (*S,R*)-**Ib** (энантиомерный избыток: 4,5%, и регенерированные основания можно было повторно использовать в процессе получения диастереомерной соли).

Пример 4Повторное разделение регенерированного основания Ib

Регенерированное (*S,R*)-**Ib** основание (3,9 г, энантиомерный избыток 6,5%) растворили в 39 мл ацетона и после добавления затравочных кристаллов добавили  
5 6,16 г теплого расщепляющего агента **II**. Смеси позволили остыть при перемешивании, затем выпавшую в осадок диастереомерную соль (*R*)-**Ib.II** отфильтровали, промыли на фильтре небольшим количеством ацетона и высушили (4,08 г). Соль перекристаллизовали из 66 мл изопропанола, и полученные 3,46 г чистой (*R*)-**Ib.II** соли (энантиомерный избыток: 99,2%, выход: 69%) использовали так  
10 же, как диастереомерную соль из оригинального разделения.

Ацетоновый фильтрат, полученный после отделения образовавшейся диастереомерной соли, обработали аналогично фильтрату из оригинального разделения с получением 1,50 г соли (*S*)-**Ib.HCl** (76%, энантиомерный избыток: 98,4%).

15

Пример 55.1. Получение сложного этилового эфира 3-изопропилпиперидин-3-карбоновой кислоты (*rac*-**Ic**)

В атмосфере азота 21 мл (21 ммоль) 1М раствора лития гексаметилдисилазана при температуре, лежавшей в диапазоне от -78°C до -65°C,  
20 по каплям добавили к раствору 1-*трет*-бутил-3-этилпиперидин-1,3-дикарбоксилата (5 г, 19,4 ммоль) в 60 мл абсолютного тетрагидрофурана и перемешивали в течение 20 минут при этой температуре, затем по каплям добавили 2,2 мл 2-иодпропана и прекратили охлаждение, обеспечив повышение температуры до комнатной температуры, при которой смесь перемешивали еще в течение 18 часов.  
25 Реакционную смесь погасили 50 мл насыщенного раствора хлорида аммония и 50 мл воды, экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли водой, высушили над сульфатом натрия, профильтровали и сконцентрировали. Остаток после испарения очистили посредством хроматографии на колонке с использованием в качестве элюентов этилацетата-циклогексана в  
30 соотношении 1:4. К полученному таким образом 1-*трет*-бутил-3-этил-3-изопропилпиперидин-1,3-дикарбоксилату добавили 10 мл 2,5М соляной кислоты в этилацетате. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов

выпавшие в осадок кристаллы *rac-Ic* отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром и высушили. Выход: 3,37 г.

5.2. Разделение сложного этилового эфира 3-изопропилпиперидин-3-карбоновой кислоты (*rac-Ic*)

5           Амин *rac-Ic* (19,5 г, 96,0 ммоль) растворили в 157 мл ацетона и в теплый раствор добавили небольшое количество затравочных кристаллов (*S*)-*Ic.II* (примерно 0,05 г), при перемешивании добавили диацетон-*L*-кетогулоновой кислоты моногидрат (*II*, 28,7 г, 96,6 ммоль) и вначале при перемешивании нагрели смесь до образования конденсата, чтобы разжижить плотную суспензию кристаллов, после  
10           чего позволили реакционной смеси медленно остыть. Суспензию кристаллов перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем отфильтровали на нутч-фильтре, промыли ацетоном (3x15 мл) и высушили. Влажный осадок соли, полученный на нутч-фильтре, высушили при комнатной температуре (сухая масса 18,1 г, 77%). Сухую соль растворили в горячем изопропанолу (185 мл), позволили  
15           раствору остыть при комнатной температуре и перемешивании, после чего перемешивали в течение следующих двух часов при комнатной температуре, отфильтровали и промыли на фильтре изопропанолом. Масса перекристаллизованной сухой (*S*)-*Ic.II* соли была равна 16,87 г, выход 70%, избыток (*S*)-*Ic* энантиомера: 98,5% (ВЭЖХ), температура плавления: 164-168°C  
20           (разложение).

В случае необходимости диастереомерную соль можно обработать так же, как остаток после испарения, полученный из фильтрата после отделения образовавшейся соли (см. следующий абзац). Энантиомерная чистота полученной таким образом соли (*S*)-*Ic.HCl* больше 98,5%, температура плавления: 152-154°C,  
25            $[\alpha]_D^{25}$ : -3,9 (с: 1, CHCl<sub>3</sub>).

Ацетоновый фильтрат, полученный после отделения образовавшейся диастереомерной соли, сконцентрировали в вакууме. К остатку добавили 35 мл насыщенного раствора карбоната натрия (2 моль/л) и 100 мл дихлорметана, после перемешивания в течение 15 минут фазы разделили, водную фазу экстрагировали  
30           дихлорметаном (3 x 50 мл), дихлорметановый раствор высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали в вакууме. К остаточному маслу (12,0 г) добавили 150 мл 0,5М сухой соляной кислоты в этилацетате и уменьшили объем до двух третей посредством выпаривания. Кристаллизовавшуюся соль (*R*)-*Ic.HCl* отфильтровали после перемешивания в течение двух часов, промыли холодным этилацетатом (3 x

5 мл) на фильтре и высушили при комнатной температуре. Масса сухой соли (*R*)-**Ic.HCl** была равна 3,5 г (36%), температура плавления: 152-154°C,  $[\alpha]_D$ : +4,0 (с: 1, CHCl<sub>3</sub>), энантиомерный избыток 99,7%.

5 Из фильтрата, полученного после экстракции соли (*R*)-**Ic.HCl**, можно выделить растворенный в нем (*R*)-**Ic** амин посредством подщелачивания и экстракции и обработать его более концентрированной хлористоводородной кислотой в этилацетате, чтобы получить новое количество хлористоводородной соли, или можно вернуть регенерированное основание в процесс разделения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения энантиомерно высокочистых оптических изомеров ((*R*)-**Ia-c** и (*S*)-**Ia-c**) сложных этиловых эфиров 3-алкилпиперидин-3-карбоновых кислот формулы *rac*-I (причем в формуле I R может обозначать метильную группу (**Ia**),  
5 этильную группу (**Ib**) или изопропильную группу (**Ic**)), отличающийся тем, что амины *rac*-**Ia-c** по отдельности растворяют в подходящем органическом растворителе, предпочтительно – в ацетоне, при температуре от 0°C до 56°C, проводят их реакцию с количеством, составляющим от 0,8 молярного эквивалента до 1,2 молярного эквивалента, расщепляющего агента (-)-2,3:4,6-ди-*O*-  
10 изопропилиден-2-кето-*L*-гулоновой кислоты (диацетон-*L*-кетогулоновой кислоты) формулы II, предпочтительно – ее моногидрата, и после необязательного растворения расщепляющего агента в раствор добавляют затравочные кристаллы чистой диастереомерной соли, полученной из **Ia-c** энантиомеров, имеющих соответствующую конфигурацию, и расщепляющего агента II, после охлаждения  
15 смеси диастереомерную соль отделяют посредством фильтрации и соответствующие имеющие высокую энантиомерную чистоту (*R*)-**Ia**, или (*R*)-**Ib**, или (*S*)-**Ic** энантиомеры высвобождают либо непосредственно из кристаллических солей (*R*)-**Ia.II**, или (*R*)-**Ib.II**, или (*S*)-**Ic.II**, либо после их перекристаллизации из органического растворителя, предпочтительно – из изопропанола, причем  
20 необязательно получают из них кристаллические соли (*R*)-**Ia.HCl**, или (*R*)-**Ib.HCl**, или (*S*)-**Ic.HCl** в органическом растворителе, содержащем хлористоводородную кислоту, которые отделяют посредством фильтрации и выделяют имеющие высокую энантиомерную чистоту кристаллические продукты (*S*)-**Ia.HCl**, (*S*)-**Ib.HCl** и (*R*)-**Ic.HCl** посредством отделения от (*S*>>*R*)-**Ia.II**, (*S*>>*R*)-**Ib.II** и (*R*>>*S*)-**Ic.II** солей, оставшихся  
25 в остатках, полученных из фильтрата образовавшейся диастереомерной соли, и перекристаллизации таким же образом, как в случае обработки кристаллической диастереомерной соли, после фильтрации этих последних соединений, а из конечных фильтратов, оставшихся после переработки кристаллических диастереомерных солей, посредством регулирования pH и испарения после  
30 экстракции получают близкую к рацемической композицию **Ia-c** аминов, которую возвращают на стадию образования диастереомерной соли способа разделения.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что реакции образования диастереомерной соли проводят в биполярном апротонном растворителе, предпочтительно – в ацетоне, при температуре, лежащей в диапазоне от примерно  
35 20°C до температуры кипения раствора.



3. Осуществление способа по п. 1 или п. 2, **отличающееся** тем, что реагент II, обеспечивающий образование диастереомерной соли, используют в количестве от 0,8 эквивалента до 1,2 эквивалента рацемического Ia-с амина, для получения диастереомерной соли.

5 4. Осуществление способа по любому из пунктов с 1 по 3, **отличающееся** тем, что изомерную чистоту кристаллических диастереомерных солей повышают посредством перекристаллизации из подходящего растворителя, предпочтительно – из изопропанола.

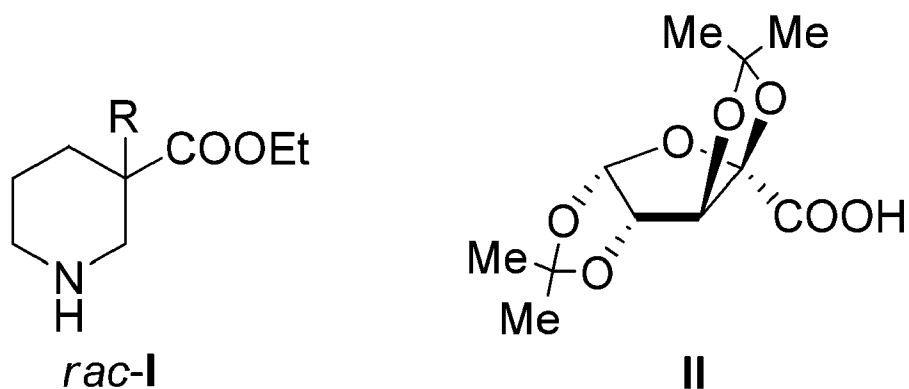
10 5. Осуществление способа по любому из пунктов с 1 по 4, **отличающееся** тем, что соответствующие (R)-Ia, или (R)-Ib, или (S)-Ic энантиомеры получают из кристаллических диастереомерных солей посредством экстракции и испарения после разложения в водном щелочном растворе, а чистые кристаллические (R)-Ia.HCl, или (R)-Ib.HCl, или (S)-Ic.HCl соли получают из остатков после выпаривания в органическом растворителе, предпочтительно – в этилацетате или  
15 изопропилацетате, с использованием чистой хлористоводородной кислоты, и почти рацемические Ia-с амины, оставшиеся в остатке фильтрата после образования соли хлористоводородной кислоты, получают посредством выпаривания после регулирования pH и экстракции и возвращают на стадию получения диастереомерной соли способа разделения.

20 6. Осуществление способа по любому из пунктов с 1 по 3, **отличающееся** тем, что (S)-Ia, или (S)-Ib, или (R)-Ic энантиомеры получают из фильтратов после образования и перекристаллизации диастереомерных солей посредством экстракции и выпаривания после разложения в водном щелочном растворе, а чистые кристаллические (S)-Ia.HCl, или (S)-Ib.HCl, или (R)-Ic.HCl соли получают из  
25 остатков после выпаривания в органическом растворителе, предпочтительно – в этилацетате или изопропилацетате, с использованием чистой хлористоводородной кислоты, и почти рацемические Ia-с амины, оставшиеся в остатке фильтрата после образования соли хлористоводородной кислоты, получают посредством выпаривания после регулирования pH и экстракции и возвращают на стадию  
30 получения диастереомерной соли способа разделения.

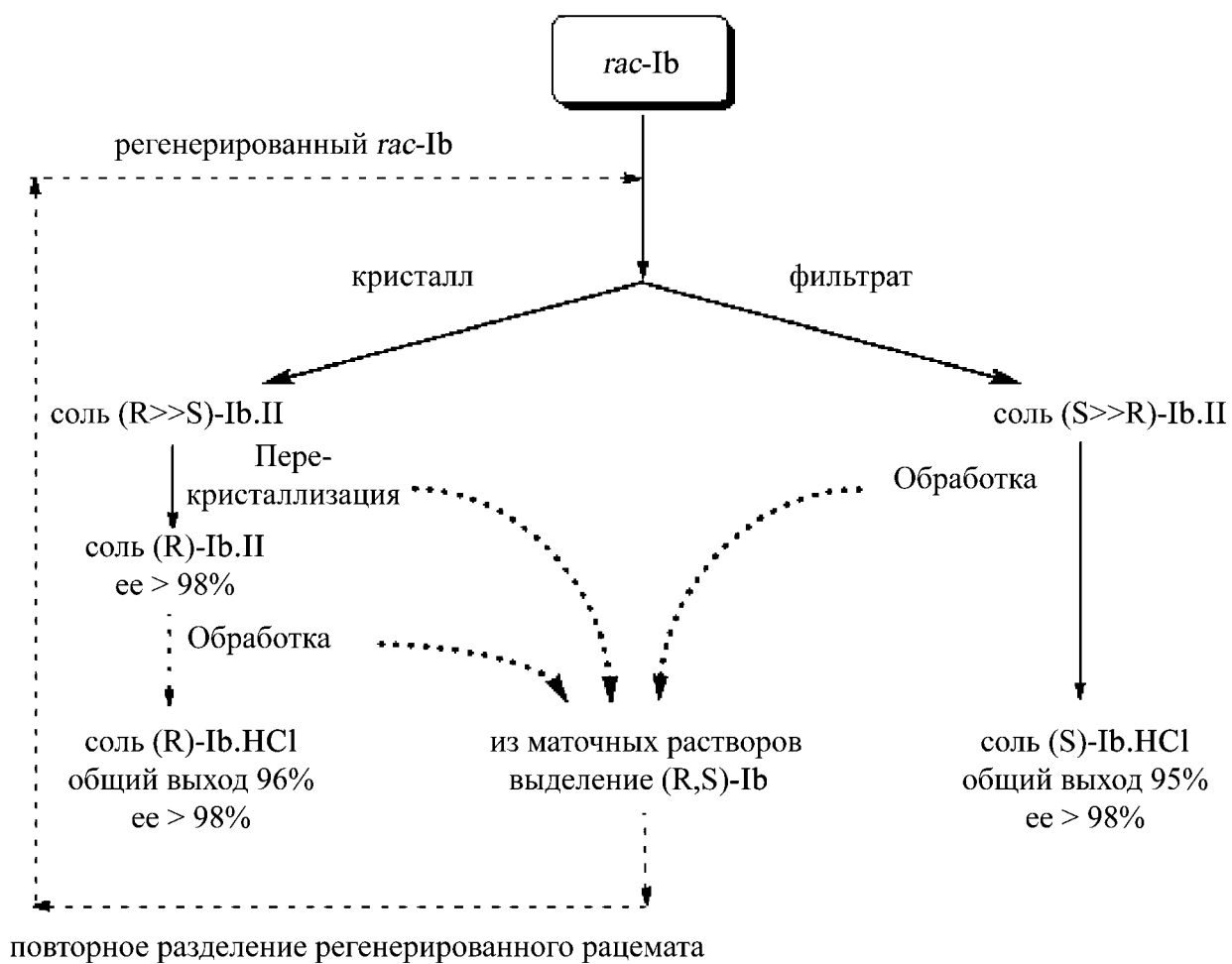
7. Соли (R)-Ia.II, (R)-Ib.II и (S)-Ic.II.

8. Оптически активные амины (R)-Ib, (S)-Ib, (R)-Ic и (S)-Ic.

9. Соли (R)-Ib.HCl, (S)-Ib.HCl, (R)-Ic.HCl и (S)-Ic.HCl.



ФИГ. 1



ФИГ. 2

Примечание: ee – энантиомерный избыток