

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091962** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.11.06

(22) Дата подачи заявки
2019.02.19

(51) Int. Cl. *C07B 47/00* (2006.01)
C07B 49/00 (2006.01)
C07B 51/00 (2006.01)
C07B 63/02 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)

(54) **СПОСОБ ПРОИЗВОДСТВА 4-БОРОНФЕНИЛАЛАНИНА**

(31) 62/632862

(32) 2018.02.20

(33) US

(86) PCT/JP2019/005984

(87) WO 2019/163738 2019.08.29

(71) Заявитель:

**ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)**

(72) Изобретатель:

**Царадник Петр (CZ), Штурц Антонин
(умер), Малинак Иржи, Кочи Ян (CZ)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Данное изобретение относится к способу производства 4-боронфенилаланина (БФА) из 4-йодфенилаланина, в котором все функциональные группы аминокислоты защищены бензиловым способом защиты и в котором применяют галогенид изопропилмагния, стабилизированный связывающим основанием, и затем конденсируют полученный реагент Гриньяра со сложным эфиром борной кислоты. Конечная стадия реакции, каталитический гидрогенолиз или трансферный гидрогенолиз защитных групп аминокислоты, проходит после гидролиза боронатных эфирных групп.

202091962

A1

A1

202091962

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-564149EA/050

СПОСОБ ПРОИЗВОДСТВА 4-БОРОНФЕНИЛАЛАНИНА

Область техники

В изобретении рассматривается способ производства 4-боронфенилаланина (БФА), в частности, продукт, содержащий изотоп ^{10}B и конфигурацию L-фенилаланина. Соединения уже известны; производные, содержащие изотоп ^{10}B применяют в качестве лекарственных средств при лечении опухоли при так называемой бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ).

Уровень техники

4-Боронфенилаланин (БФА) является боронированной аминокислотой со специфическим сродством к опухолям. БФА с изотопом ^{10}B является клинически применяемым соединением для БНЗТ, где опухолевые клетки уменьшаются после облучения нейтронами.

В поисках практически осуществимого способа синтеза 4-боронфенилаланина, были опубликованы некоторые подходы с применением металлоорганических промежуточных соединений.

Kuen-Wang et al. в EP 2865682 B1 описали способ синтеза 4-боронофенилаланина взаимодействием N-защищенного 4-галофенилаланина, боронирующего агента и литийорганического соединения.

Li et al. в WO 2017/028751 описали способ синтеза 4-боронофенилаланина взаимодействием N-защищенного 4-галофенилаланина, боронирующего агента, реагента Гриньяра и бис(2-метиламиноэтилового) эфира. Этот способ характеризуется применением простого метода без сложных многостадийных процессов.

Сущность изобретения

Техническая проблема

Основной целью данного изобретения является синтез 4-бороно-фенилаланина со значительными технологическими преимуществами, такими как работа в мягких условиях реакции, экономия реагентов и катализаторов, минимальное количество побочных продуктов и значительное снижение очистки, необходимой для получения продукта для фармацевтических целей.

Решение проблемы

При исследовании боронирования в данных реакциях с реагентом Гриньяра, авторы данного изобретения неожиданно обнаружили лучшие условия боронирования в сочетании с защитой всех функциональных групп. Были найдены условия синтеза борной кислоты после защиты всех функциональных групп аминокислоты, а также затем условия каталитического удаления защитных групп в конфигурации аминокислоты.

Данное изобретение в основном указано ниже.

(Пункт 1)

Способ производства 4-боронфенилаланина из 4-йодфенилаланина, отличающийся

тем, что

на первой стадии реакции функциональную группу карбокси 4-йодфенилаланина защищают в виде бензилового эфира, и аминогруппу 4-йодфенилаланина защищают в виде производного дибензил- или бензилоксикарбонила, и затем йод в полученном защищенном 4-йодфенилаланине замещают галогенидом магния посредством реакции с галогенидом изопропилмагния, стабилизированным со связывающим основанием с получением галогенида 4-магния защищенного фенилаланина,

на второй стадии реакции галогенид 4-магния защищенного фенилаланина, полученного на первой стадии реакции, замещают сложным эфиром борной кислоты общей формулы $B(OR)_3$, где R является алифатическим алкилом с количеством атомов углерода 1-10, фенилом или бензилом, и полученную группу сложного эфира борной кислоты гидролизуют с получением защищенного 4-боронфенилаланина, и

на третьей стадии реакции с защищенного 4-боронфенилаланина, полученного на второй стадии реакции, снимают защиту каталитическим гидрогенолизом или трансферным гидрогенолизом с Pd катализатором, и реакцию смесь затем осаждают с основаниями с получением 4-боронфенилаланина.

(Пункт 2)

Способ по пункту 1, где

на первой стадии реакции защищенный 4-йодфенилаланин взаимодействует и галогенидом изопропилмагния, стабилизированным со связывающим основанием, где галогенидом является хлорид или бромид, и связывающее основание выбирают из группы, состоящей из бис[2-(N, N-диметиламино)этилового] эфира, N, N,N',N'-тетраметиленамина, 1,4-диазабцикло[2,2,2]октана, N-метилморфолина и N, N,N',N',N'-пентаметилдиэтилентриамин, при температуре от -20 до 20°C в эфирной среде, при молярном отношении галогенида изопропилмагния к защищенному 4-йодфенилаланину от 1 до 1,5, с получением галогенид 4-магния защищенного фенилаланина,

на второй стадии галогенид 4-магния защищают сложным эфиром борной кислоты при температуре от -70 до 0°C и при молярном отношении сложного эфира борной кислоты к галогениду 4-магния защищенного фенилаланина от 1 до 2, полученную группу боронового эфира затем гидролизуют в водной кислой среде при температуре от 0 до 50°C с получением защищенного 4-боронфенилаланина, и

на третьей стадии проводят отщепление защитных групп каталитическим гидролизом под давлением водорода от 0,1 до 10 МПа и при температуре от 15 до 120°C, в водной спиртовой среде, в присутствии органической или неорганической кислоты, с применением Pd катализатора в количестве от 1 до 150% масс. по отношению к защищенному 4-боронфенилаланину, и реакцию смесь осаждают основаниями до pH 5-8 при температуре от 0-50°C с получением 4-боронфенилаланин.

Альтернативно, трансферное гидрирование проводят при использовании донора водорода вместе газообразного водорода.

(Пункт 3)

Способ по пункту 1 или 2, где связывающим основанием на первой стадии реакции является бис[2-(N, N-диметиламино)этиловый] эфир.

(Пункт 4)

Способ по любому из пунктов 1-3, где реакцию замещения на первой стадии реакции проводят при температурах от -5 до 5°C в тетрагидрофурановой среде, при молярном отношении галогенида изопропилмагния к защищенному 4-йодфенилаланину 1,2.

(Пункт 5)

Способ по любому из пунктов 1-4, где сложным эфиром борной кислоты на второй стадии реакции является метиловый или этиловый эфир, и реакцию проводят при температуре от -25 до -15°C.

(Пункт 6)

Способ по любому из пунктов 1-5, где соотношение сложного эфира борной кислоты к галогениду 4-магния защищенного фенилаланина на второй стадии реакции составляет 1,5.

(Пункт 7)

Способ по любому из пунктов 1-6, где водной средой на второй стадии реакции является 3-5М хлористоводородная кислота при температуре 5-25°C.

(Пункт 8)

Способ по любому из пунктов 1-7, где проводят каталитический гидрогенолиз, где Pd катализатором является Pd на угле в количестве 1-10% масс. по отношению к защищенному 4-боронфенилаланину, при температуре 30-70°C и при давлении водорода 0,5-2 МПа.

(Пункт 9)

Способ по любому из пунктов 1-8, где трансферный гидрогенолиз на третьей стадии проводят предпочтительно с применением Pd на двуокиси кремния (содержание Pd 20%) в количестве 20-50% масс с добавлением муравьиной кислоты с применением, предпочтительно, 7-15% молярного избытка при 50-70°C.

(Пункт 10)

Способ по любому из пунктов 1-9, где снятие защиты на третьей стадии реакции проводят в реакционной среде водного этанола с содержанием воды 20-50% об. в присутствии хлористоводородной кислоты в количестве 0,5-3, предпочтительно, 1-2 молярных эквивалентов HCl по отношению к защищенному 4-боронфенилаланину.

(Пункт 11)

Способ по любому из пунктов 1-10, где осаждение на третьей стадии проводят при pH 6-7 при температуре 5-15°C с применением NaOH или KOH.

(Пункт 12)

Способ по любому из пунктов 1-11, где после второй стадии реакции проводят дополнительную очистку полученного 4-боронфенилаланина с применением экстракции со сложными эфирными растворителями, в частности, этилацетатом, и промывание

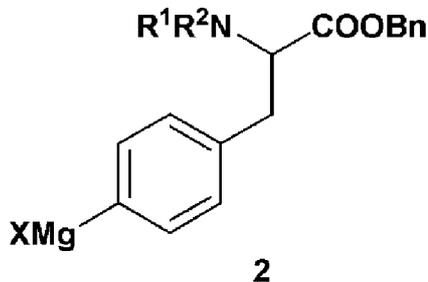
раствором гидрокарбоната натрия и, при необходимости, дополнительно очищают активным углеродом, с получением очищенного защищенного 4-боронфенилаланина.

(Пункт 13)

Способ по любому из пунктов 1-12, где указанный способ проводят с L-конфигурацией фенилаланина и/или с соединениями бора, обогащенными изотопом ^{10}B .

(Пункт 14)

Галогенид 4-магния защищенного фенилаланина формулы 2:

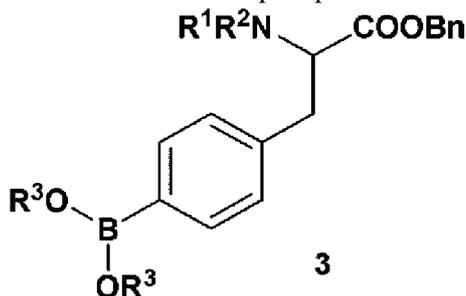


где R^1 и R^2 являются бензилом, или R^1 бензилоксикарбонилем, R^2 является H; Bn является бензилом; X является Cl или Br

в качестве промежуточного продукта в производстве 4-боронфенилаланина.

(Пункт 15)

Защищенный 4-боронфенилаланин формулы 3:



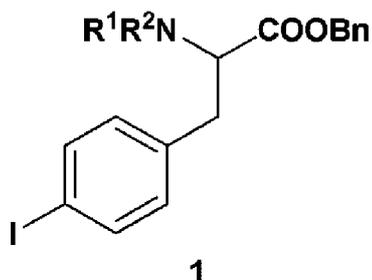
где R^1 и R^2 являются бензилом, или R^1 является бензилоксикарбонилем, R^2 является H; Bn является бензилом; R^3 является C1-C10 алкилом, фенилом или бензилом в качестве промежуточного продукта в производстве 4 боронфенилаланина.

Действие изобретения

Описанная последовательность реакций в соответствии с данным изобретением в целом дает значительные технологические преимущества, такие как работа в мягких условиях реакции, экономия реагентов и катализаторов, минимальное количество побочных продуктов и значительное снижение очистки, необходимой для получения продукта для фармацевтических целей. Продукт получают с высоким выходом.

Описание вариантов

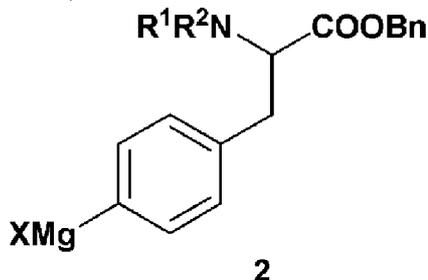
До проведения способа в соответствии с данным изобретением необходимо достаточно защитить функциональные группы 4-йодфенилаланина, в частности, пространственно. Карбоксильная группа защищена в виде группы бензилового эфира, аминогруппа защищена в виде производного дибензила (Bn) или бензилоксикарбонила (Z), как показано в формуле 1 защищенного 4-йодфенилаланина:



где R^1 и R^2 являются бензилом, или R^1 является бензилоксикарбонилем, R^2 является H; Bn является бензилом.

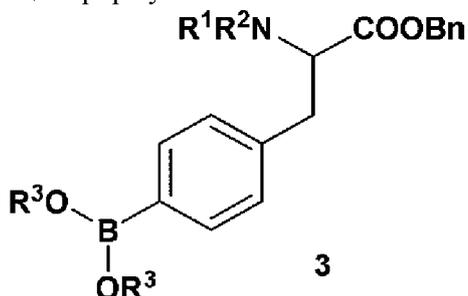
Защита групп аминокислоты бензилированием известна: M. T. Reetz, *Tetrahedron Asymmetry* 1990, 1, (6), 375, H.Nakamura et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2000, 73, 231.

При замене йода MgX группой на ядре защищенного 4-йодфенилаланина **1** также необходимо выбрать слегка криогенные условия, вместе с применением связывающего агента для галогенида изопробилмагния ($iPrMgX$); реакция дает галогенид 4-магния защищенного фенилаланина формулы **2**, который, в качестве промежуточного соединения, также является частью изобретения.



где R^1 и R^2 являются бензилом, или R^1 является бензилоксикарбонилем, R^2 является H; Bn является бензилом; X является Cl или Br.

Реакцию реагента Гриньяра **2** со сложными эфирами борной кислоты необходимо проводить при температурах, наиболее предпочтительно, ниже -10°C . Также как и указанный выше реагент Гриньяра **2**, сложные эфиры бороновой кислоты (боронаты) следующей формулы **3** также не были описаны:



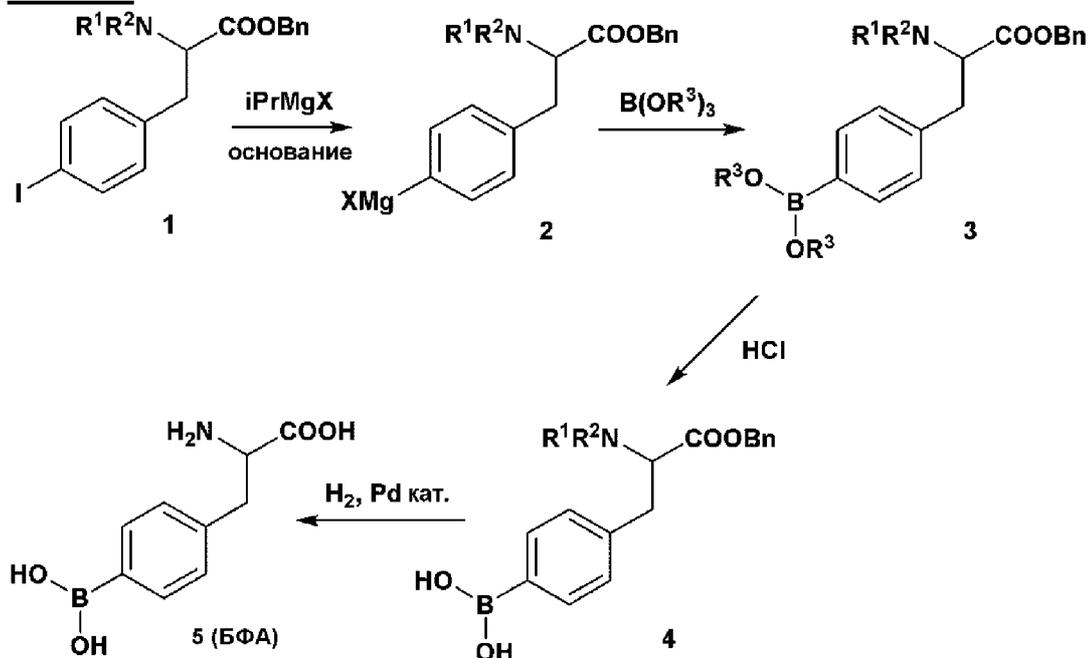
где R^1 и R^2 являются бензилом, или R^1 является бензилоксикарбонилем, R^2 является H; Bn является бензилом; R^3 является C1-C10 алкилом, фенилом или бензилом

Эти соединения не выделяют в способе в соответствии с данным изобретением. Сложные эфирные связи в боронате **3** гидролизуют, известными ранее способами, например, с концентрированными кислотами, такими как HCl, в лабораторных условиях.

После получения бороновой кислоты **4** (см. схему 1 ниже), защитные бензиловые

или бензилоксикарбонильные группы удаляют на аминокислоте каталитическим гидрированием или трансферным гидрированием на Pd катализаторах в условиях, обычных для катализа, *т.е.* при массовом отношении катализатора к субстрату в единицах или десятках процентов, по отношению к субстрату. Был достигнут высокий выход 4-боронфенилаланина (БФА) 5, более 80%, и даже с более высокой чистотой.

Схема 1:



где R¹ и R² являются бензилом, или R¹ является бензилоксикарбонилем, R² является H; Bn является бензилом; R³ является C1-C10 алкилом, фенилом или бензилом; X является Cl или Br.

Объектом решения в соответствии с данным изобретением является способ получения 4-боронфенилаланина 5 из защищенного 4-йодфенилаланина 1, в котором карбоксильная функциональная группа защищена в виде бензилового эфира, и аминогруппа защищена в виде бензилоксикарбонила или, предпочтительно, производного дибензила, где на первой стадии реакции йод замещают галогенидом магния в защищенном 4-йодфенилаланином 1 с помощью реакции с галогенидом изопропилмагния, стабилизированным со связывающим основанием, что дает галогенид 4-магния защищенного фенилаланина 2.

Галогеном в галогениде изопропилмагния является хлор или бром, предпочтительно, хлор. Связывающими основаниями являются, например, бис[2-(N, N-диметиламино)этиловый] эфир, ТМЭДА (N, N,N',N'-тетраметилэтилендиамин), ДАБЦО (1,4-диазабицикло[2.2.2]октан), NMM (N-метилморфолин), N, N,N',N',N'-пентаметилдиэтилентриамин, предпочтительно, бис[2-(N, N-диметиламино)этиловый] эфир.

Реакцию на первой стадии реакции проводят при температурах от -20 до 20°C, предпочтительно, от -5 до 5°C в эфирной среде, предпочтительно, в тетрагидрофуране, при молярных отношениях $i\text{PrMgX}$ к субстрату 1-1,5, предпочтительно, 1,2.

Замещение группы галогенида 4-магния защищенного фенилаланина 2 на второй стадии реакции бороновой группой, что позволяет получить производное боронового эфира 3, проводят со сложными эфирами борной кислоты формулы $B(OR)_3$, где R является алифатическим алкилом с 1-10 атомами углерода, фенилом или бензилом, предпочтительно, метилом или этилом. Применяемые температуры являются криогенными, например, от -70 до 0°C , предпочтительно, от -25 до -15°C . Отношение сложного эфира борной кислоты к субстрату 2 составляет 1-2 моля, предпочтительно, 1,5.

На второй стадии реакции проводят гидролиз сложных эфирных групп бороновой функциональной группы соединения 3, предпочтительно, без выделения, с применением, предпочтительно, водных кислот, предпочтительно, хлористоводородной кислоты, в концентрации 3-5 моль/литр, при температурах $0-50^\circ\text{C}$, предпочтительно, $5-25^\circ\text{C}$. Неочищенный продукт, защищенный 4-боронфенилаланин 4, обычно экстрагируют сложными эфирными растворителями, предпочтительно, этилацетатом, очищают промыванием раствором гидрокарбоната натрия и воды. При необходимости он может быть тщательно очищен, например, активированным углем, и после его концентрации получают маслянистый продукт, очищенный защищенный 4-боронофенилаланин 4, или, другими словами, 4-бороно-N, N-дибензил- (или бензилоксикарбонил)фенилаланинбензиловый эфир с выходом вплоть до 90% теоретического.

На третьей стадии реакции, защитные группы бензила и бензилоксикарбонила удаляют в конфигурации аминокислоты защищенного 4-боронфенилаланина 4, полученного на второй стадии реакции, с применением каталитического гидрогенолиза или трансферного гидрогенолиза. Применяют катализаторы, содержащие Pd, например, катализатор Перлмана, Pd на окиси алюминия, предпочтительно, Pd/C (Pd на активированном угле) или Pd/SiO₂ (Pd на двуокиси кремния). Содержание Pd на носителях обычно составляет 1-20% масс. Количество катализатора определяют по чистоте исходных материалов, требуемых скоростей реакции и температур. Обычно оно составляет 1-150% масс. по отношению к гидрированному веществу, однако способ в соответствии с данным изобретением предпочтительно позволяет применять только 1-10% масс. при времени реакции только несколько часов. Температуры дебензилирования могут быть выбраны из $15-120^\circ\text{C}$, предпочтительно, $30-70^\circ\text{C}$. Давление водорода составляет 0,1-10 МПа, предпочтительно, давление должно быть выше атмосферного, например, 0,5-2 МПа. Среда для гидрогенолиза состоит из спиртов, предпочтительно, водных, с содержанием воды 20-50% об. Применяемая среда является кислой с добавлением неорганических кислот (серной, фосфорной, предпочтительно, хлористоводородной), хотя возможно также применять органические кислоты (уксусную, метансульфоновую, толуолсульфоновую, бензойную, трифторуксусную). Кислоты применяют в количестве 0,5-3 молярных эквивалента по отношению к субстрату, защищенному 4-боронфенилаланину 4, предпочтительно, 1-2 молярных эквивалента.

Альтернативно, трансферное гидрирование может применяться для удаления

защитных групп. Трансферное гидрирование успешно проводят с применением подходящих доноров водорода, предпочтительно, муравьиной кислоты и применяют Pd на двуокиси кремния в качестве катализатора.

После гидрогенолиза неочищенный продукт, 4-боронфенилаланин 5, получают осаждением с основанием при pH 5-8, предпочтительно, 6-7, при температуре 0-50°C, предпочтительно, 5-15°C, а предпочтительным основанием является NaOH или KOH. Продукт не должен быть высушен, и его предпочтительно далее очищают, например, повторяющимся осаждением из гидрохлорида.

Способ может применяться и для рацемических производных фенилаланина, и для D-формы, L-формы и для продуктов до различной степени обогащенных изотопом ¹⁰B. Способ в соответствии с данным изобретением предлагает высокий выход конечного продукта, 80% при расчете до предшественника 1, низкую трудоемкость способа и, следовательно, высокую эффективность производства. Синтез бороновых кислот 4 проводят in situ из предшественника 1 в обычных условиях, в короткое время и с высокой селективностью, более 80%, и после оптимизированного гидрогенолиза он дает конечный продукт, БФА 5.

Примеры

Пример 1: 4-Бороно-N, N-дибензил-L-фенилаланинбензиловый эфир 4

685 г (1,146 моль) гидрохлорида 4-йод-N, N-дибензил-L-фенилаланинбензилового эфира 1 растворяют в 800 мл дихлорметана и превращают в основание экстрагированием с 5% раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу, после ее концентрации, разбавляют 540 мл высушенного ТГФ.

750 мл ТГФ и 260 мл бис[2-(N, N-диметиламино)этилового] эфира (1,38 моль) и 690 мл 2М раствора в ТГФ хлорида изопропилмагния загружают в 6-литровую колбу и перемешивают при температуре 10-15°C в течение 30 минут. Реакционную смесь затем охлаждают до 0°C и добавляют раствор 4-йод-N, N-дибензил-L-фенилаланинбензилового эфира в ТГФ, и смесь перемешивают при 0-5°C до завершения реакции по ВЭЖХ. Затем реакционную смесь охлаждают до -20°C и туда добавляют 190 мл триметилбората (1,72 моль). В течение более 2 часов реакционную смесь нагревают до температуры лаборатории и перемешивают в течение еще 2 часов. Реакцию завершают нейтрализацией с 1400 мл 4М HCl. Экстракцию проводят с 680 мл этилацетата, органическую фазу отделяют и промывают 550 мл 5% раствора гидрокарбоната натрия и 2×400 мл воды. После концентрации получают 580 г 4-бороно-N, N-дибензил-L-фенилаланинбензилового эфира в форме желтого масла.

Пример 2: 4-Бороно-L-фенилаланин 5, БФА

Концентрат, содержащий 100,9 г (0,21 моль) 4-бороно-N, N-дибензил-L-фенилаланинбензилового эфира 4 растворяют в 280 мл этанола, 43 мл деминерализованной воды и туда добавляют 37 мл 35% HCl (0,42 моль), и раствор помещают в автоклав. Гидрогенолиз катализируют Pd/C (10 г, 5% Pd, 50% воды) под давлением водорода 0,5-1,2 МПа и температурах вплоть до 60°C, и реакцию отслеживают

ВЭЖХ. После завершения реакции катализатор отделяют фильтрацией, и фильтрат осаждают с 30% водным раствором NaOH до pH 6-7. После охлаждения до 0-5°C кристаллы БФА отфильтровывают с выходом 84% теоретического. Дальнейшую очистку проводят осаждением с 30% водным раствором NaOH из раствора гидрохлорида. Полученный выход после очистки составляет 91%, и чистота по ВЭЖХ составляет 99,0% с содержанием L-фенилаланина менее 1%.

Пример 3:

К раствору 4-бороно-N, N-дибензил-L-фенилаланинбензилового эфира **4** (4,3 г, 0,009 моль) в 25 мл этанола добавляют 1,2 г катализатора Pd/SiO₂ (содержание Pd 20%, содержание воды 55%). Смесь нагревают до 50-70°C, и раствор муравьиной кислоты (4,5 мл) в 20 мл этанола добавляют в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивают при 50-70°C в течение 3 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Катализатор отфильтровывают, и при перемешивании и сохранении температуры 5-15°C полученный раствор нейтрализуют до pH=6-7 с гидроксидом натрия. После охлаждения до 0-5°C кристаллы БФА отфильтровывают с выходом 80% теоретического.

Промышленная применимость

Изобретение относится к новому способу производства 4-боронфенилаланина, в частности, продукта с изотопом ¹⁰B и с конфигурацией L-фенилаланина, применяемого в бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) для лечения опухолей.

Описан новый синтез 4-боронфенилаланина, в котором применяют реакцию Гриньяра в сочетании с бензиловой защитой функциональных групп и оптимизированными методами удаления защитных групп, который является экономически более предпочтительным, менее трудозатратным и дает высокий выход. Описанная последовательность реакций, в соответствии с данным изобретением в целом, обеспечивает значительные технологические преимущества, такие как работа в мягких условиях реакции, экономия реагентов и катализаторов и минимальное количество побочных продуктов. Общий выделенный выход составляет 70-80%, а чистота (99% ВЭЖХ) подходит для фармацевтического применения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ производства 4-боронфенилаланина из 4-йодфенилаланина, отличающийся тем, что

на первой стадии реакции функциональную группу карбокси 4-йодфенилаланина защищают в виде бензилового эфира, и аминогруппу 4-йодфенилаланина защищают в виде производного дибензил- или бензилоксикарбонила, и затем йод в полученном защищенном 4-йодфенилаланине замещают галогенидом магния посредством реакции с галогенидом изопропилмагния, стабилизированным со связывающим основанием с получением галогенида 4-магния защищенного фенилаланина,

на второй стадии реакции галогенид 4-магния защищенного фенилаланина, полученного на первой стадии реакции, замещают сложным эфиром борной кислоты общей формулы $B(OR)_3$, где R является алифатическим алкилом с количеством атомов углерода 1-10, фенилом или бензилом, и полученную группу сложного эфира борной кислоты гидролизуют с получением защищенного 4-боронфенилаланина, и

на третьей стадии реакции с защищенного 4-боронфенилаланина, полученного на второй стадии реакции, снимают защиту каталитическим гидрогенолизом или трансферным гидрогенолизом с Pd катализатором, и реакционную смесь затем осаждают с основаниями с получением 4-боронфенилаланина.

2. Способ по пункту 1, где

на первой стадии реакции защищенный 4-йодфенилаланин взаимодействует и галогенидом изопропилмагния, стабилизированным со связывающим основанием, где галогенидом является хлорид или бромид, и связывающее основание выбирают из группы, состоящей из бис[2-(N, N-диметиламино)этилового] эфира, N, N,N',N'-тетраметиленамина, 1,4-диазабисцикло[2,2,2]октана, N-метилморфолина и N, N,N',N',N'-пентаметилдиэтилентриамина, при температуре от -20 до 20°C в эфирной среде, при молярном отношении галогенида изопропилмагния к защищенному 4-йодфенилаланину от 1 до 1,5, с получением галогенид 4-магния защищенного фенилаланина,

на второй стадии галогенид 4-магния защищают сложным эфиром борной кислоты при температуре от -70 до 0°C и при молярном отношении сложного эфира борной кислоты к галогениду 4-магния защищенного фенилаланина от 1 до 2, полученную группу боронового эфира затем гидролизуют в водной кислой среде при температуре от 0 до 50°C с получением защищенного 4-боронфенилаланина, и

на третьей стадии проводят отщепление защитных групп каталитическим гидролизом под давлением водорода от 0,1 до 10 МПа и при температуре от 15 до 120°C, в водной спиртовой среде, в присутствии органической или неорганической кислоты, с применением Pd катализатора в количестве от 1 до 150% масс. по отношению к защищенному 4-боронфенилаланину, и реакционную смесь осаждают основаниями до pH 5-8 при температуре от 0-50°C с получением 4-боронфенилаланин.

3. Способ по пункту 1 или 2, где связывающим основанием на первой стадии реакции является бис[2-(N, N-диметиламино)этиловый] эфир.

4. Способ по любому из пунктов 1-3, где реакцию замещения на первой стадии реакции проводят при температурах от -5 до 5°C в тетрагидрофурановой среде, при молярном отношении галогенида изопротилмагния к защищенному 4-йодфенилаланину 1,2.

5. Способ по любому из пунктов 1-4, где сложным эфиром борной кислоты на второй стадии реакции является метиловый или этиловый эфир, и реакцию проводят при температуре от -25 до -15°C .

6. Способ по любому из пунктов 1-5, где соотношение сложного эфира борной кислоты к галогениду 4-магния защищенного фенилаланина на второй стадии реакции составляет 1,5.

7. Способ по любому из пунктов 1-6, где водной средой на второй стадии реакции является 3-5М хлористоводородная кислота при температуре $5-25^{\circ}\text{C}$.

8. Способ по любому из пунктов 1-7, где проводят каталитический гидрогенолиз, где Pd катализатором является Pd на угле в количестве 1-10% масс. по отношению к защищенному 4-боронфенилаланину, при температуре $30-70^{\circ}\text{C}$ и при давлении водорода 0,5-2 МПа.

9. Способ по любому из пунктов 1-8, где трансферный гидрогенолиз на третьей стадии проводят предпочтительно с применением Pd на двуокиси кремния (содержание Pd 20%) в количестве 20-50% масс с добавлением муравьиной кислоты с применением, предпочтительно, 7-15% молярного избытка при $50-70^{\circ}\text{C}$.

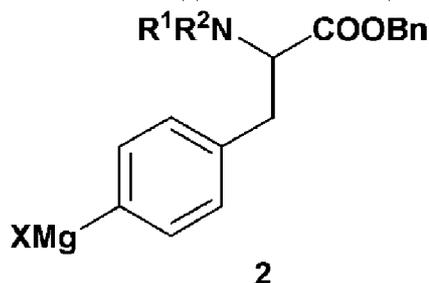
10. Способ по любому из пунктов 1-9, где снятие защиты на третьей стадии реакции проводят в реакционной среде водного этанола с содержанием воды 20-50% об. в присутствии хлористоводородной кислоты в количестве 0,5-3, предпочтительно, 1-2 молярных эквивалентов HCl по отношению к защищенному 4-боронфенилаланину.

11. Способ по любому из пунктов 1-10, где осаждение на третьей стадии проводят при pH 6-7 при температуре $5-15^{\circ}\text{C}$ с применением NaOH или KOH.

12. Способ по любому из пунктов 1-11, где после второй стадии реакции проводят дополнительную очистку полученного 4-боронфенилаланина с применением экстракции со сложными эфирными растворителями, в частности, этилацетатом, и промывание раствором гидрокарбоната натрия и, при необходимости, дополнительно очищают активным углеродом, с получением очищенного защищенного 4-боронфенилаланина.

13. Способ по любому из пунктов 1-12, где указанный способ проводят с L-конфигурацией фенилаланина и/или с соединениями бора, обогащенными изотопом ^{10}B .

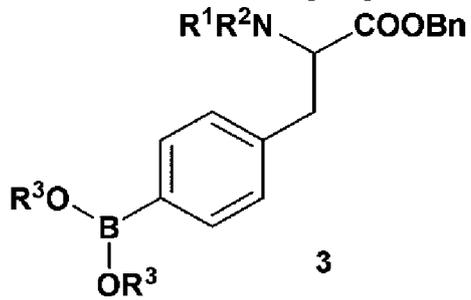
14. Галогенид 4-магния защищенного фенилаланина формулы 2:



где R^1 и R^2 являются бензилом, или R^1 бензилоксикарбонил, R^2 является H; Вп является бензилом; X является Cl или Br

в качестве промежуточного продукта в производстве 4-боронфенилаланина.

15. Защищенный 4-боронфенилаланин формулы 3:



где R^1 и R^2 являются бензилом, или R^1 является бензилоксикарбонил, R^2 является H; Вп является бензилом; R^3 является C1-C10 алкилом, фенилом или бензилом в качестве промежуточного продукта в производстве 4 боронфенилаланина.

По доверенности