

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (PCT)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(10) Номер международной публикации
WO 2020/091633 A1

(43) Дата международной публикации
07 мая 2020 (07.05.2020)

(51) Международная патентная классификация :
C07C 231/12 (2006.01) C07C 235/34 (2006.01)
C07C 231/24 (2006.01)

SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Номер международной заявки : PCT/RU20 19/050200

(22) Дата международной подачи :
25 октября 2019 (25.10.2019)

(25) Язык подачи : Русский

(26) Язык публикации : Русский

(30) Данные о приоритете :
2018138021 29 октября 2018 (29.10.2018) RU

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида региональной охраны) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,
TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,
SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Заявитель : ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕН -
НОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕР -
ПРАЙСЕЗ " (OBSHCHESTVO S OGRANICHENNOI
OTVETSTVENNOSTIYU
"PHARMENTERPRISES") [RU/RU]; территория Ин-
новационного центра "Сколково", Большой бульвар, д.
42, стр. 1, оф. 771, 772 Москва, 143026, Moscow (RU).

Опубликована :
— с отчётом о международном поиске (статья 21.3)
— в черно-белом варианте ; международная заявка в
поданном виде содержит цвет или оттенки серого и
доступна для загрузки из PATENTSCOPE.

(72) Изобретатели : НЕБОЛЬСИН, Владимир Евгеньевич (NEBOLSIN, Vladimir Evgenievich); ул. Голицынская, 457 Московская Обл., Истринский Район, Дер. Борзые, 143581, Moskovskaya Obi., Istrinsky Raion, Der. Borzue (RU). КРОМОВА, Татьяна Александровна (KROMOVA, Tatyana Alexandrovna); пр-кт Ленинский, 1, корп. 1, кв. 22 Московская Обл., Химки, 141401, Moskovskaya Obi., Khimki (RU).

(74) Агент : ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТ-
ВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ЮРИДИЧЕСКАЯ ФИРМА
ГОРОДИССКИЙ И ПАРТНЕРЫ" (LAW FIRM
"GORODISSKY & PARTNERS" LTD.); ул. Б. Спас-
ская, 25, стр. 3 Москва, 129090, Moscow (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP,
KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,

(54) Title: NOVEL METHOD FOR PRODUCING (S)-2-(2-(4-HYDROXYPHENYL)ACETAMIDO)-3-PHENYLPROPANOIC ACID

(54) Название изобретения : НОВЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ (S)-2-(2-(4-ГИДРОКСИФЕНИЛ)АЦЕТАМИДО)-3-ФЕНИЛПРОПАНОВОЙ КИСЛОТЫ

(57) Abstract: The present invention relates to the chemistry of organic compounds, and to pharmacology and medicine, and concerns a method for producing (S)-2-(2-(4-hydroxyphenyl)acetamido)-3-phenylpropanoic acid having a purity higher than 99.0% and not containing a single impurity higher than 0.1%, and being suitable for use as a pharmaceutical substance in the production of various kinds of dosage forms.

(57) Реферат : Настоящее изобретение относится к химии органических соединений, фармакологии и медицине и касается способа получения (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты чистотой выше 99,0% и не содержащей единичной примеси выше 0,1%, пригодной для использования в качестве фармацевтической субстанции в производстве различных видов лекарственных форм.



WO 2020/091633 A1

НОВЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ (S)-2-(2-(4-
ГИДРОКСИФЕНИЛ)АЦЕТАМИДО)-3-ФЕНИЛ ПРОПАНОВОЙ КИСЛОТЫ

Область техники

5 Данное изобретение относится к химии органических соединений ,
фармакологии и медицине и касается способа получения (S)-2-(2-(4-
гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты чистотой выше 99,0% и
не содержащей единичной примеси выше 0,1%, пригодной для использования в
качестве фармацевтической субстанции в производстве различных видов
лекарственных форм .

10 Уровень техники

Получение карбоновых кислот из их бензиловых эфиров является
известным и широко распространенным подходом в органическом синтезе . В
литературе описан целый ряд стратегий удаления бензильной группы в
бензиловых эфирах карбоновых кислот . Ниже приведены основные методы
15 дебензилирования классифицированные по механизмам протекания реакции :

Методы основанные на гидролизе бензиловых эфиров :

а) щелочной гидролиз бензиловых эфиров до солей соответствующих
карбоновых кислот под действием гидроксида лития (Actelion Pharmaceuticals Ltd
- WO2008/62379, 2008, A 2).

20 б) гидролиз бензиловых эфиров в кислых средах , например , под действием
раствора бромистого водорода в уксусной кислоте (Bayer Healthcare AG -
W02008/25509, 2008, AL, Actelion Pharmaceuticals Ltd - WO2007/17828, 2007, A2);

в) гидролиз бензиловых эфиров с использованием кислот Льюиса .
Например , использование безводного хлорида алюминия (III) (Gerona-Navarro,
25 Guillermo; Bonache, MaAngeles; Reyero, Nuria; Garcia-Lopez, MaTeresa; Gonzalez-
Muiz, Rosario - Heterocycles, 2002, vol. 57, # 3, p. 501-513), бромида бора (III)
(Merck Sharp and Dohme Corp.; Cackalamannil, Samuel; Chelliah, Marriappan; Xia,
Yan - EP2301930, 2016, B1) или хлорида железа (III) (Hansen, Stinne W.; Erichsen,
Mette N.; Fu, Bingru; Bjprn-Yoshimoto, Walden E.; Abrahamsen, Bjarke; Hansen,
30 Jacob C.; Jensen, Anders A.; Bunch, Lennart - Journal of Medicinal Chemistry, 2016,
vol. 59, # 19, p. 8757-8770);

Метод не каталитического гидрирования

г) Восстановительное дебензилирование под действием металлического натрия в аммиаке (Foley, David; Pieri, Myrtani; Pettecrew, Rachel; Price, Richard; Miles, Stephen; Lam, Ho Kam; Bailey, Patrick; Meredith, David - Organic and Biomolecular Chemistry, 2009, vol. 7, # 18, p. 3652-3656);

5 Методы каталитического гидрирования с использованием альтернативных источников водорода

д) гидрирование бензиловых эфиров карбоновых кислот на палладии нанесенном на активированный уголь в присутствии 1,4-циклогексадиена (Menger, Fredric M.; Rourk, Michael J. - Journal of Organic Chemistry, 1997, vol. 62, # 26, p. 9083-9088., Nuzzi, Andrea; Fiasella, Annalisa; Ortega, Jose Antonio; Pagliuca, Chiara; Ponzano, Stefano; Pizzirani, Daniela; Bertozzi, Sine Mandrup; Bertozzi, Fabio; Piomelli, Daniele - European Journal of Medicinal Chemistry, 2016, vol. 111, p. 138-159);

10

е) каталитическое дебензилирование с использованием в качестве восстанавливающего агента муравьиной кислоты и палладия на угле в качестве катализатора (Mittapalli, Gopi Kumar; Osomio, Yazmin M.; Guerrero, Miguel A.; Reddy, Kondreddi Ravinder; Krishnamurthy, Ramanarayanan; Eschenmoser, Albert - Angewandte Chemie - International Edition, 2007, vol. 46, # 14, p. 2478-2484., Sakina; Kawazura; Morihara; Yajima - Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1988, vol. 36, # 11, p. 4345-4354);

15

20

Методы каталитического гидрирования с использованием водорода

ж) гидрирование бензиловых эфиров карбоновых кислот на палладии нанесенном на активированный уголь в атмосфере водорода. Данный метод является одним из наиболее используемых методов для удаления бензильной группы в бензиловых эфирах карбоновых кислот (Soicke, Arne; Reuter, Cedric; Winter, Matthias; Neudorfl, Jorg-Martin; Schlorer, Nils; Kiihne, Ronald; Schmalz, Hans-Giinther - European Journal of Organic Chemistry, 2014, vol. 2014, # 29, p. 6467-6480., Wu, Zehui; Zha, Zhihao; Li, Genxun; Lieberman, Brian P.; Choi, Seok Rye; Ploessl, Karl; Kung, Hank F. - Molecular Pharmaceutics, 2014, vol. 11, # 11, p. 3852-3866);

25

30

з) гидрирование бензиловых эфиров карбоновых кислот в атмосфере водорода с использованием в качестве катализатора скелетного никеля

(WARNER-LAMBERT COMPANY LLC - EP1082127, 2005, BE, Kubik, Stefan; Goddard, Richard - European Journal of Organic Chemistry, 2001, # 2, p. 311-322);

Методы ферментативного гидролиза

и) ферментативный гидролиз под действием эстеразы или протеазы из *Bacillus subtilis* (Chakraborty, Subrata; Tai, Dar-Fu; Lin, Yi-Chun; Chiou, Tzyy-Wen - Marine Drugs, 2015, vol. 13, # 5, p. 3029-3045), липазы из *Candida Antarctica* (Barbayaanni, Efrosini; Fotakopoulou, Irene; Schmidt, Marlen; Constantinou-Kokotou, Violetta; Bornscheuer, Uwe T.; Kokotos, George - Journal of Organic Chemistry, 2005, vol. 70, # 22, p. 8730-8733), или пенициллин G ацилазы (PGA) (Eisele, Frank; Kuhlmann, Jrgen; Waldmann, Herbert - Angewandte Chemie - International Edition, 2001, vol. 40, # 2, p. 369-373).

Существование широкого разнообразия методов дебензилирования обусловлено необходимостью осуществления селективного протекания реакции удаления бензильной группы, получения целевого продукта с высоким выходом, обеспечения легкости его очистки и выделения.

Легкость выделения и очистки особенно важны в случае получения веществ, являющихся фармацевтическими субстанциями, т.к. требования к химической чистоте фармацевтических субстанций особенно высоки. По этой причине оптимизация метода синтеза является важной задачей для технологии производства фармацевтических субстанций.

Очевидно так же, что выбранный метод должен быть реализуем в промышленных условиях и быть пригоден для получения значительных количеств вещества.

Указанным критериям удовлетворяют и поэтому были использованы методы а, д-з.

В литературе приведены следующие варианты реализации выбранных методов:

а) Метод щелочного гидролиза бензиловых эфиров до солей соответствующих карбоновых кислот под действием гидроксида лития в спиртах, их водных растворах, диметилформамиде или водном тетрагидрофуране. Температура проведения реакции варьируется от 0°C до температуры кипения соответствующего раствора.

- д) Метод гидрирования бензиловых эфиров карбоновых кислот на палладии нанесенном на активированный уголь в присутствии 1,4-циклогексадиена наиболее часто проводят в спиртах (The Board Of Trustees Of The University Of Illinois; Burke, Martin, D.; WANG, Pulin; CROUCH, Ian - WO2015/66612, 2015, A2) или тетрагидрофуране (Hayashi, Takashi; Dejima, Hirohisa; Matsuo, Takashi; Sato, Hideaki; Murata, Dai; Hisaeda, Yoshio - Journal of the American Chemical Society, 2002, vol. 124, # 38, p. 11226-1 1227) в присутствии нескольких эквивалентов 1,4-циклогексадиена . Реакцию проводят как при комнатной температуре , так и при температуре кипения растворителя .
- 10 е) Каталитическое дебензилирование с использованием в качестве катализатора палладия на угле , а в качестве восстановителя - муравьиной кислоты , как правило , проводят при кипячении раствора исходного соединения в спирте (Li, Jing; Zhang, Dayong; Wu, Xiaoming - Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2011, vol. 21, # 1, p. 130-132) или этилацетатае (Dunetz, Joshua R.; Berliner, Martin A.; Xiang, Yanqiao; Houck, Timothy L.; Salingue, Fabrice H.; Chao, Wang; Yuandong, Chen; Raymond; Martinez, Isamir - Organic Process Research and Development, 2012, vol. 16, # 10, p. 1635-1645) в присутствии нескольких эквивалентов муравьиной кислоты .
- ж) Гидрирование бензиловых эфиров карбоновых кислот на палладии нанесенном на активированный уголь в атмосфере водорода проводят в различных растворителях из которых наиболее используемым является метанол (POLYPHOR AG - US20 12/202821, 2012, A 1), вода (Jenkins, Thomas E.; Husfeld, Craig O.; Seroogy, Julie D.; Wray, Jonathan W. - US201 1/262355, 201 1, A1), а так же этанол (Atomic Energy Council-Institute of Nuclear Energy Research; LI, QINGYUN; LU, GUILIN; ZHANG, YU; XU, CHENGFANG - TW20 17/1 3632, 2017, A) и тетрагидрофуран (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED - WO2004/56748, 2004, A1). В качестве катализатора используют 1-10% (по массе) катализатора в виде палладия нанесенного на активированный уголь (с содержанием металла от 1 до 10 массовых процентов). Реакцию проводят как при 20 комнатной температуре , так и при повышенной температуре и давлении водорода от 1 до 50 атм .
- з) Метод гидрирования бензиловых эфиров карбоновых кислот в

атмосфере водорода с использованием в качестве катализатора скелетного никеля как правило проводят в тех же условиях что и гидрирование на палладиевом катализаторе (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC - W02005/30184, 2005, A 2. Location in patent: Page/Page column 74. Kubik, Stefan; Goddard, Richard - European Journal of Organic Chemistry, 2001, # 2, p. 311-322). Количество катализатора составляет 2-10% (масс.)

Таким образом, на основании анализа литературных источников было показано, что для получения (8)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиламино)-3-фенилпропановой кислоты потенциально могут быть применены различные синтетические подходы. Выбор конкретной синтетической стратегии, обеспечивающей получения целевого продукта с высоким выходом и чистотой выше 99,0%, а также не содержащего единичной примеси выше 0,1% является сложной технической задачей, требующей проведения большего объема исследовательских испытаний.

Раскрытие изобретения

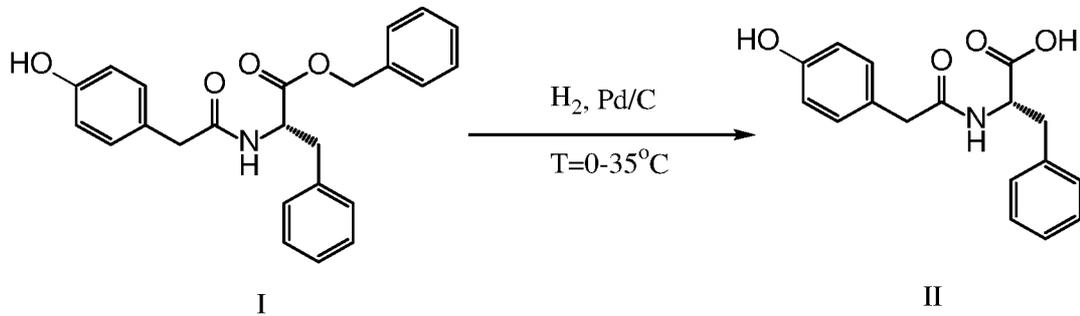
Задачей настоящего изобретения является разработка способа получения (8)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиламино)-3-фенилпропановой кислоты из соответствующего бензольного эфира (8)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиламино)-3-фенилпропановой кислоты, позволяющего получать (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиламино)-3-фенилпропановую кислоту чистотой выше 99,0% и не содержащей единичной примеси выше 0,1%, пригодную для использования в качестве фармацевтической субстанции в производстве различных видов лекарственных форм.

Техническим результатом данного изобретения является способ, позволяющий получить (8)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиламино)-3-фенилпропановую кислоту (соединение II) чистотой выше 99,0% и не содержащую единичной примеси выше 0,1%, пригодную для использования в качестве фармацевтической субстанции в производстве различных видов лекарственных форм.

Указанный технический результат достигается путем гидрирования, бензильного эфира (8)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиламино)-3-фенилпропановой кислоты (в частности, 3-25% раствора) (соединения I) в изопропанолу при

6

температуре 0-35°C в присутствии 0,2-20% (по массе) катализатора, представляющего собой палладий нанесенный на уголь с содержанием металла 5-15%, и давлении водорода 1-45 атмосфер.



5 Схема получения (8)-2-(2-(4- гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты опционально может включать стадию очистки путем превращения (8)-2-(2-(4- гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты (соединения II) в соль под действием основания (например, бикарбоната натрия, бикарбоната аммония, водного раствора аммиака, бикарбоната калия и других) и

10 последующую экстракцию нейтральных примесей органическим растворителем с последующем выделением соединения II путем добавления кислоты (например соляной, серной, фосфорной или лимонной кислоты), опционально включая внесение затравки для кристаллизации продукта. Предпочтительно, для очистки полученной кислоты может быть применена кристаллизация из воды или

15 органического растворителя.

 Соединение (8)-2-(2-(4- гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановая кислота и ее способ получения описаны в патенте на изобретение RU 2309144. В патенте RU 2309144 для получения (8)-2-(2-(4- гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты предлагается использовать гидрирование бензильного

20 эфира (8)-2-(2-(4- гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты (соединения I) в растворе метанола с использованием 10%-го палладия на угле в качестве катализатора. Использование данного метода приводит к получению конечного соединения с низким выходом (39-53%). В ходе оптимизации способа авторам настоящего изобретения удалось существенно поднять выход продукта с

25 53% до более чем 85%. Более того, в патенте RU 2309144 не описано способа выделения (8)-2-(2-(4- гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты из реакционной смеси и очистки получаемого продукта. Поскольку низкий выход

конечного соединения неизбежно сопряжен с большим количеством примесей , продукт получаемый по методу описанному в патенте RU 2309144 не пригоден для получения фармацевтической субстанции .

Использование метанола в качестве растворителя имеет ряд недостатков .

5 Прежде всего использование метанола приводит протеканию побочных реакций гидрирования (например , процесса гидрирования фенольного кольца), что приводит к низкой чистоте получаемого продукта . Важно отметить , что гидрирование фенольного фрагмента молекулы приводит к образованию трудноотделимых примесей , поскольку соответствующее производное
10 циклогексанона так же способно образовывать соли под действием оснований , что потребует дополнительных процедур по очистке нейтральной формы продукта .

К другому важному преимуществу изопропанола стоит отнести его большую пожаро - и взрывобезопасность по сравнению с метанолом в реакциях
15 каталитического гидрирования .

Так пары метанола самовозгораются под действием восстановленного катализатора при комнатной температуре за счет катализируемой палладием реакции окисления , в то время как пары изопропанола при комнатной температуре заметно не окисляются . Так же, стоит отметить , что согласно
20 руководству ICH Q3C, изопропанол является более безопасным растворителем .

В отличии от ранее описанного подхода , способ , описанный в настоящем изобретении , позволяет получать конечный продукт чистотой выше 99,0% и не содержащий единичной примеси выше 0,1%, пригодный для использования в качестве фармацевтической субстанции в производстве различных видов
25 лекарственных форм .

Описание рисунков

Фигура 1. Кривые ВЭЖХ анализа образца (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты полученной методом гидрирования бензилового эфира (8)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-
30 фенилпропановой кислоты на палладию нанесенном на активированный уголь с использованием метанола в качестве растворителя после дополнительной перекристаллизации из воды

Фигура 2. Кривые ВЭЖХ анализа образца (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты полученной методом гидрирования бензилового эфира (8)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты на палладии нанесенном на активированный уголь с использованием метанола в качестве растворителя после дополнительной перекристаллизации из эфира

Фигура 3. Кривые ВЭЖХ анализа образца (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты полученной методом гидрирования бензилового эфира (8)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты на палладии нанесенном на активированный уголь с использованием этанола в качестве растворителя после дополнительной перекристаллизации из воды

Фигура 4. Кривые ВЭЖХ анализа образца (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты полученной методом гидрирования бензилового эфира (8)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты на палладии нанесенном на активированный уголь с использованием этанола в качестве растворителя после дополнительной перекристаллизации из эфира

Фигура 5. Кривые ВЭЖХ анализа образца (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты полученной методом гидрирования бензилового эфира (8)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты на палладии нанесенном на активированный уголь с использованием диметилформамида в качестве растворителя после дополнительной перекристаллизации из воды

Фигура 6. Кривые ВЭЖХ анализа образца (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты полученной методом гидрирования бензилового эфира (8)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты на палладии нанесенном на активированный уголь с использованием диметилформамида в качестве растворителя после дополнительной перекристаллизации из эфира

Фигура 7. Кривые ВЭЖХ анализа образца (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты полученной методом

гидрирования бензилового эфира (8)-2-(2-(4- гидроксифенил)ацетиамидо)-3-фенилпропановой кислоты на палладию нанесенном на активированный уголь с использованием изопропанола в качестве растворителя

Фигура 8. Спектр ядерного магнитного резонанса ^1H (Bruker DRX500,13, 500,13 МГц , ДМСО -d₆) образца (8)-2-(2-(4- гидроксифенил)ацетиамидо)-3-фенилпропановой кислоты . [^1H NMR (500 MHz, **DMSO-*i*/₆**) δ : 12.69 (s, 1H, C⁷ООН), 9.17 (s, 1H, C¹³-ОН), 8.21 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, C⁸ОНH), 7.25 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, C³H), 7.22-7.16 (m, 3H, C²H, C⁴H), 6.91 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, C¹¹H), 6.62 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, C¹²H), 4.42 (ddd, $J=9.4, 8.1, 4.9$ Hz, 1H, C⁶H), 3.30 (d, $J=14.1$ Hz, 1H, C⁵H_a), 3.25 (d, $J=14.1$ Hz, 1H, C⁵H_б), 3.05 (dd, $J=13.8, 4.8$ Hz, 1H, H_a), 2.86 (dd, $J=13.8, 9.4$ Hz, 1H, H_б).]

Фигура 9. Спектр ядерного магнитного резонанса ^{13}C (Bruker DRX500,13 125,76 МГц , ДМСО -d₆) образца (8)-2-(2-(4- гидроксифенил)ацетиамидо)-3-фенилпропановой кислоты : [^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-*i*/₆) δ : 173.0 (C⁷ООН), 170.6 (C⁸ОНH), 155.8 (C¹³), 137.5 (C¹), 129.9 (C¹¹), 129.2 (C²), 128.1 (C³), 126.4 (C⁴), 126.2 (C¹⁰), 114.9 (C¹²), 53.4 (C⁶), 41.2 (C⁹), 36.8 (C⁵).]

Фигура 10. Масс спектр высокого разрешения для образца (S)-2-(2-(4- гидроксифенил)ацетиамидо)-3-фенилпропановой кислоты :

Подробное раскрытие изобретения

Для реализации выбранных методов удаления бензильной группы в бензиловом эфире (8)-2-(2-(4- гидроксифенил)ацетиамидо)-3-фенилпропановой кислоты (соединение I), исходя из литературных данных , была осуществлена оптимизация условий проведения реакции дебензилирования для получения (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиамидо)-3-фенилпропановой кислоты соответствующей задачам данного изобретения .

Анализ образцов методом ВЭЖХ осуществляли на жидкостном хроматографе с автосэмплером , У Ф -детектором , оснащенным колонкой Gemini C 18, 4.6x250 мм, 5 μm .

Анализ образцов методом ЯМР осуществляли на приборе Bruker DRX с рабочей частотой 500,13, 500,13 МГц , в ДМСО -d₆.

Анализ образцов методом масс -спектрометрии осуществляли на приборе Bruker micrOTOF-Q с ионизации электрораспылением .

Реализация каждого способа получения в отдельности

1. Метод щелочного гидролиза под действием 1М водного раствора гидроксида лития

Поскольку молекула исходного бензилового эфира (S)-2-(2-(4-
5 гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты (соединение I) содержит амидный фрагмент , так же чувствительный к гидролизу (однако имеющий значительно более низкую реакционную способность) реакцию гидролиза проводили при комнатной температуре , а в качестве среды растворения использовали этанол и тетрагидрофуран . Так , к 10% раствору бензилового эфира
10 (8)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты в соответствующем растворителе прибавляли 2.1 эквивалента гидроксида лития в виде 1М водного раствора . Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре контролируя протекание реакции методом ВЭЖХ . Результаты проведенных экспериментов приведены в таблице 1.

15 Таблица 1 - Результаты экспериментальных исследований получения (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты методом щелочного гидролиза под действием 1М водного раствора гидроксида лития

| № | Растворитель | Температура , °C | Время реакции , часы | Конверсия , % | Сумма примесей , % |
|---|----------------------|---------------------|----------------------------|------------------|--------------------------|
| 1 | 96% водный этанол | 25 | 2 | 26 | <1 |
| 2 | 96% водный этанол | 25 | 8 | 85 | >15 |
| 3 | Тетрагидрофуран | 30 | 2 | 37 | <1 |
| 4 | Тетрагидрофуран | 25 | 8 | 100 | >15 |

Как видно из полученных данных , метод щелочного гидролиза под
действием 1М водного раствора гидроксида лития не позволяет получать целевое
20 соединение с высоким выходом , т.к. скорости гидролиза амидной и
сложноэфирной связей в данной молекуле оказались сопоставимы . Так же , нужно
отметить , что согласно результатам анализа реакционной смеси методом ВЭЖХ

были обнаружено не только значительное образование *p*-гидроксифенилуксусной кислоты, но и ряда неидентифицируемых примесей.

2. Гидрирование бензилового эфира (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты на палладии нанесенном на активированный уголь в присутствии 1,4-циклогексадиена.

Первоначально реакцию каталитического дебензилирования под действием 1,4-циклогексадиена проводили при температуре кипения реакционной смеси. Основной сложностью в данном методе стало образование трудноотделимых, ионизируемых в щелочной среде примесей. Попытки кристаллизации полученного вещества из диэтилового эфира так же не привели к желаемому результату. Исследование влияния различных растворителей или их смесей на содержание примесей показало, что их образование наблюдается во всех изученных случаях. Это позволяет сделать вывод об общем недостатке данного подхода. Нужно так же отметить, что попытки провести реакцию при комнатной температуре оказались не эффективны, т.к. в ходе экспериментов была зафиксирована низкая (~30%) конверсия исходного вещества. Результаты проведенных экспериментов приведены в таблице 2. Совокупность полученных экспериментальных данных делает данный метод неприменимым для получения целевого продукта чистотой выше 99,0%, не содержащего единичной примеси выше 0,1%.

Таблица 2 - Результаты экспериментальных исследований получения (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты методом гидрирования бензилового эфира (8)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты на палладии нанесенном на активированный уголь в присутствии 1,4-циклогексадиена

| № | Растворитель | Температура, °C | Время реакции, часы | Конверсия, % | Сумма примесей, % |
|---|---------------------------|-----------------|---------------------|--------------|-------------------|
| 5 | Этанол | Кипячение | 4 | <30 | >5 |
| 6 | ТГФ :этанол 1:1 (об./об.) | Кипячение | 4 | 35 | >5 |
| 7 | ТГФ : изопропанол | Кипячение | 4 | <20 | >5 |

| 1:1 (об./об.) | | | | | |
|---------------|----------------|-------------|-------|---|---|
| 8 | Изопропанол | Кипячение | 4 | <20 | >5 |
| 9 | Диметилформаид | 30 | 6 | 34 | >5 |
| 3. | Гидрирование | бензилового | эфира | (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиамидо)-3-фенилпропановой | кислоты на палладии нанесенном на активированный уголь в присутствии муравьиной кислоты . |

5 Реакции проводили при комнатной температуре варьируя растворитель и количество катализатора (10% палладия на угле). Результаты проведенных экспериментов приведены в таблице 3.

10 Как видно из приведенных в таблице 3 данных , использование 2-5% (масс.) катализатора не позволяет достигнуть приемлемой конверсии исходного соединения в целевую (8)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиамидо)-3-фенилпропановую кислоту . Использование же 10% (масс.) катализатора хоть и позволяет достичь удовлетворительных показателей конверсии не допускает повторного использования катализатора без специальной регенерации . Так же стоит отметить не соответствующее требованиям содержание палладия в полученных образцах , для удаления которого требуется применение специальных сорбентов , таких как 15 ISOLUTE® Si-TMT или SiliaMetS® Thiol, что в сочетании с необходимостью регенерации катализатора после проведения реакции приведет к существенному удорожанию продукта .

20 Таблица 3 - Результаты экспериментальных исследований получения (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиамидо)-3-фенилпропановой кислоты методом гидрирования бензилового эфира (8)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиамидо)-3-фенилпропановой кислоты на палладии нанесенном на активированный уголь в присутствии муравьиной кислоты

| № | Растворитель | Массовая доля | Время | Конверсия , | Сумма |
|----|--------------|--|-------|-------------|-------|
| | | катализатора , % от массы исх . вещества | | | |
| 10 | Этанол | 2 | 24 | 35 | >5 |
| 11 | Этанол | 5 | 24 | 79 | >5 |

| | | | | | |
|----|-------------|----|----|-----|------------------|
| | | | | | >5 |
| 12 | Этанол | 10 | 6 | 10 | (Pd 167 м.д.) |
| 13 | Метанол | 2 | 24 | 42 | >5 |
| 14 | Метанол | 5 | 24 | 92 | >5% |
| | | | | | >5 |
| 15 | Метанол | 10 | 6 | 100 | (Pd 313 м.д.) |
| 16 | Этилацетат | 2 | 24 | 28 | >5 |
| 17 | Этил ацетат | 5 | 24 | 65 | >5 |
| | | | | | >5 |
| 18 | Этилацетат | 10 | 6 | 100 | (Pd 149 м.д.) |

4. Гидрирование бензилового эфира (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты на скелетном никеле в атмосфере водорода.

5 Протекание реакции каталитического гидрирования в присутствии скелетного никеля приводило к образованию желаемого продукта с высоким выходом и содержанием примесей, по данным ВЭЖХ, менее 5%. Время протекания реакции составляет 3-4 часа во всех использованных растворителях. Результаты проведенных экспериментов приведены в таблице X4.

10 Таблица 4 - Результаты экспериментальных исследований получения (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты методом гидрирования бензилового эфира (8)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты на скелетном никеле в атмосфере водорода

| № | Растворитель | Температура, °C | Время реакции, часы | Конверсия, % | Сумма примесей, % |
|----|--------------|-----------------|---------------------|--------------|----------------------|
| 19 | Метанол | 25 | 4 | 100 | >5 (Ni 2400 м.д.) |
| 20 | Этанол | 25 | 4 | 100 | >5% |

| | | | | | |
|----|-------------|----|---|-----|----------------|
| | | | | | (Ni 2670 м.д.) |
| | | | | | >5 |
| 21 | Изопропанол | 25 | 4 | 100 | (Ni 2600 м.д.) |
| | | | | | >5 |
| 22 | Этилацетат | 25 | 4 | 100 | (Ni 810 м.д.) |

Несмотря на высокую конверсию, по данным атомно-эмиссионной спектроскопии полученные при использовании данного метода образцы, содержали значительное количество никеля. Попытки обработки продукта водой, водным раствором соляной или уксусной кислот не приводили к значительному уменьшению содержания металла. Использование для удаления никеля специальных сорбентов, таких как ISOLUTE® Si-TMT или SiliaMetS® Thiol приведет к существенному удорожанию продукта.

5. Гидрирование бензилового эфира (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиламино)-3-фенилпропановой кислоты на палладии нанесенном на активированный уголь в атмосфере водорода 1-45 атм.

Протекание реакции каталитического гидрирования в присутствии палладия на активированном угле в качестве катализатора приводило к образованию желаемого продукта с высоким выходом и содержанием примесей, по данным ВЭЖХ, менее 5%. Время протекания реакции составляет 3-4 часа во всех использованных растворителях, а содержание палладия в полученных образцах составило меньше 5 м.д. что соответствует регуляторным требованиям. Результаты проведенных экспериментов приведены в таблице 5.

Таблица 5 - Результаты экспериментальных исследований получения (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиламино)-3-фенилпропановой кислоты методом гидрирования бензилового эфира (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиламино)-3-фенилпропановой кислоты на палладии нанесенном на активированный уголь в атмосфере водорода

| № | Растворитель | Температура, °С | Время реакции, часы | Конверсия, % | Сумма примесей, % |
|----|--------------|-----------------|---------------------|--------------|--------------------------------|
| 23 | Метанол | 25 | 4 | 100 | <5 (Pd <5 м.д.) Образование |

| | | | | | |
|----|----------------------|----|---|-----|---|
| | | | | | трудноудаляемы х примесей <5 (Pd <5 м.д.) |
| 24 | Этанол | 25 | 4 | 100 | Образование трудноудаляемы х примесей <5 (Pd <5 м.д.) |
| 25 | Изопропанол | 25 | 4 | 100 | Трудноудаляемы е примеси не образуются <5 (Pd <5 м.д.) |
| 26 | Диметил - формаид | 25 | 4 | 100 | Образование трудноудаляемы х примесей |

В ходе выделения целевого продукта , после фильтрации и удаления растворителя , полученный остаток был переведен в натриевую , калиевую , аммонийную или иную соль под действием основания (например , бикарбоната натрия , бикарбоната аммония , водного раствора аммиака , бикарбоната калия и других) после чего из смеси , путем экстракции несмешивающимся с водой растворителем , выбранным из диэтилового эфира , дихлорметана , трихлорметана , толуола , водного раствора этанола , ацетона , метилизобутилкетона , удаляли нейтральные примеси . Было показано , что во всех случаях кроме изопропанола (п.25, таб .5) образуются родственные примеси способные к ионизации в щелочной среде , что усложняет выделение продукта . Было так же показано , что данные примеси не могут быть удалены путем кристаллизации полученной (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты из воды (см. Таблицу б). Последующее выделение свободной кислоты производилось путем подкисления соли водным раствором кислоты (в качестве кислоты могут быть использованы серная , соляная , фосфорная , лимонная и другие кислоты).

Таблица б - Результаты экспериментальных исследований поиска путей очистки (8)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты полученной методом гидрирования бензилового эфира (S)-2-(2-(4-

гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты на палладии нанесенном на активированный уголь в атмосфере водорода

| № | Растворитель для проведения реакции | Перекристаллизация из воды | Перекристаллизация из эфира |
|----|-------------------------------------|--|--|
| 23 | Метанол | Единичная примесь 0.11% (RRT=2.56), Фигура 1 | Примеси 0,245 (RRT=0.58) и 0,116% (RRT=2.56) Фигура 2 |
| 24 | Этанол | Единичная примесь 0.111% (RRT=2.56), Фигура 3 | Примеси 0.245 (RRT=0.58) и 0,116% (RRT=2.56) Фигура 4 |
| 25 | Изопропанол | Не требуется | Не требуется |
| 26 | Диметил - формамид | Примеси 0.115 (RRT=2.56) и 0.179% (RRT=2.85), Фигура 5 | Примеси 0.234 (RRT=0.58), 0.417 (RRT= 0.91), 0.122% (RRT=1.63), 0.23 (RRT=2.09), 0.346 (RRT=2.56) Фигура 6 |

5 Как видно из приведенных на рисунке 1 данных, после перекристаллизации из воды образца полученного путем гидрирования бензилового эфира (8)-2-(2-(4- гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты в метаноле, продукт реакции содержит примесь более 0,1%, что не соответствует требованиям и задачам данного изобретения. Нужно отметить, что данная примесь не удаляется после повторной перекристаллизации из растворителя. Однако, в ходе дальнейшей оптимизации способа получения (S)-2-

10 (2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты было показано, что при использовании охлаждения реакционной смеси в ходе протекания реакции гидрирования в метаноле позволяет получить продукт реакции не содержащий примеси более 0,1%. Кроме того, время протекания реакции может быть снижено до 2 часов.

15 По данным анализа методом ВЭЖХ образца (S)-2-(2-(4- гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты перекристаллизованного из диэтилового эфира (Фигура 2) использование данного растворителя так же не

позволяет получить образец с содержанием единичной примеси менее 0,1%.

Аналогичные результаты были получены при перекристаллизации продукта полученного путем гидрирования бензилового эфира (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиламино)-3-фенилпропановой кислоты в этаноле (рисунки 5 и 6, 5 Таблица 6).

Как видно из приведенных на рисунках 5 и 6 хроматограмм, результаты полученные при использовании в качестве растворителя диметилформамида являются наихудшими: так в образце продукта полученном после перекристаллизации из воды содержится не одна гидрофобная примесь, как это 10 наблюдалось в случае метилового и этилового спиртов, а две; а в образце полученном после перекристаллизации из диэтилового эфира, в дополнение к примесям с относительными временами удерживания равным 0.58 и 2.56, наблюдаемых в случае проведения реакции в этаноле или метаноле, данный образец содержит примеси с относительными временами удерживания равными 15 0.91, 1.63 и 2.09.

В результате проведенных исследований было показано, что для получения (8)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиламино)-3-фенилпропановой кислоты оптимально проводить реакцию в следующих условиях: К 10% (по массе) раствору бензилового эфира (8)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиламино)-3- 20 фенилпропановой кислоты в изопропанол добавляют 5 массовых процентов относительно массы исходного бензилового эфира катализатора в виде палладия на активированном угле содержащего 10% (масс.) металла, и полученную смесь гидрируют в атмосфере водорода до окончания поглощения газа, затем реакционную смесь фильтруют, изопропанол удаляют, к остатку прибавляют 5 25 частей воды и добавляют небольшими порциями гидрокарбонат натрия или водный раствор аммиака до $\text{pH} > 7,5$ и полученную смесь перемешивают до образования гомогенного раствора, дважды экстрагируют нейтральные примеси дихлорметаном (2x0.2 объема смеси), водную фазу отделяют, подкисляют до 30 $\text{pH} \sim 2-3$, выпавшее масло растирают в результате чего происходит кристаллизация продукта, затем продукт отделяют фильтрованием и промывают водой до нейтральной реакции промывных вод. Полученный продукт сушат. Выход конечного продукта составляет 85%.

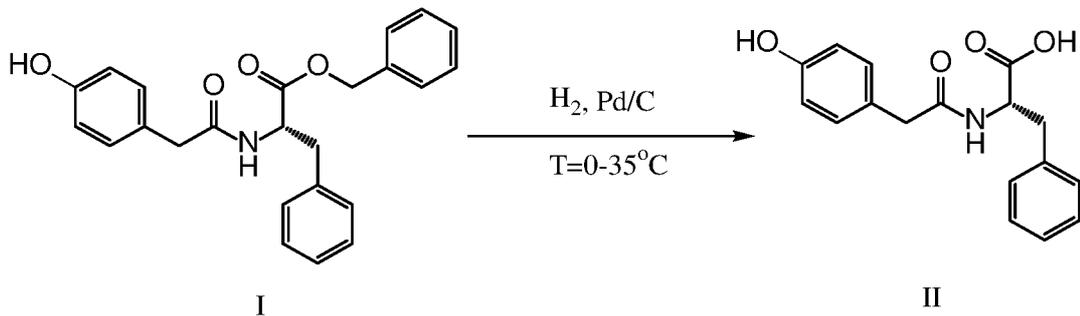
Альтернативно для получения (8)-2-(2-(4- гидроксифенил)ацетиамидо)-3- фенилпропановой кислоты можно проводить реакцию также в следующих условиях :

К 10% (по массе) раствору бензилового эфира (S)-2-(2-(4-
5 гидроксифенил)ацетиамидо)-3- фенилпропановой кислоты в метаноле прибавляют 0,5 массовых процентов относительно массы исходного бензилового эфира катализатора в виде палладия на активированном угле содержащего 10% (масс.) металла , и полученную смесь гидрируют в атмосфере водорода 1-45 атм до
10 окончания поглощения газа . В процессе гидрирования температура реакционной смеси не должна подниматься выше 30°C, предпочтительно , 29°C Затем реакционную смесь фильтруют , метанол удаляют , к остатку прибавляют 5 частей воды и добавляют небольшими порциями гидрокарбонат натрия до pH>7,5 и полученную смесь перемешивают до образования гомогенного раствора , дважды экстрагируют нейтральные примеси дихлорметаном (2x0.2 объема смеси),
15 водную фазу отделяют , подкисляют до pH ~2-3, выпавшее масло растирают в результате чего происходит кристаллизация продукта , затем продукт отделяют фильтрованием и промывают водой до нейтральной реакции промывных вод . Полученный продукт сушат .Выход конечного продукта составляет 79%.

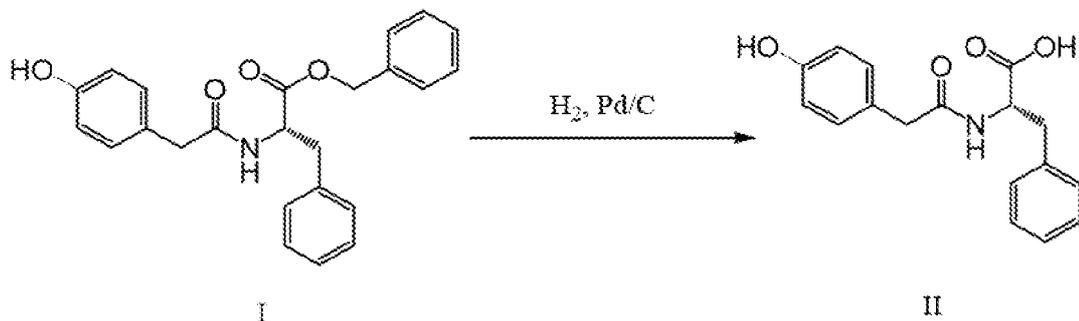
Таким образом , было неожиданно найдено , что гидрирование бензилового
20 эфира (8)-2-(2-(4- гидроксифенил)ацетиамидо)-3- фенилпропановой кислоты в изопропанолу на палладии нанесенном на активированный уголь в атмосфере водорода позволяет получать (8)-2-(2-(4- гидроксифенил)ацетиамидо)-3- фенилпропановую кислоту чистотой выше 99,0% и не содержащей единичной примеси выше 0,1% (см. Фигура 7) пригодную для использования в качестве
25 фармацевтической субстанции в производстве различных видов лекарственных форм .Выход целевого продукта составляет 80-85%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения (8)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиамидо)-3-фенилпропановой кислоты формулы (II), включающий гидрирование бензильного эфира (8)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиамидо)-3-фенилпропановой кислоты (соединения I) в изопропанол при температуре 0-35°C в присутствии 0,2-20 масс.% катализатора, представляющего собой палладий нанесенный на уголь с содержанием металла 5-15%, и давлении водорода от 1 до 45 атмосфер



2. Способ получения (8)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиамидо)-3-фенилпропановой кислоты формулы (II), включающий гидрирование бензильного эфира (8)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиамидо)-3-фенилпропановой кислоты (соединения I) в метаноле при температуре не выше 30°C в присутствии 0,2-20 масс.% катализатора, представляющего собой палладий нанесенный на уголь с содержанием металла 5-15%, и давлении водорода от 1 до 45 атмосфер



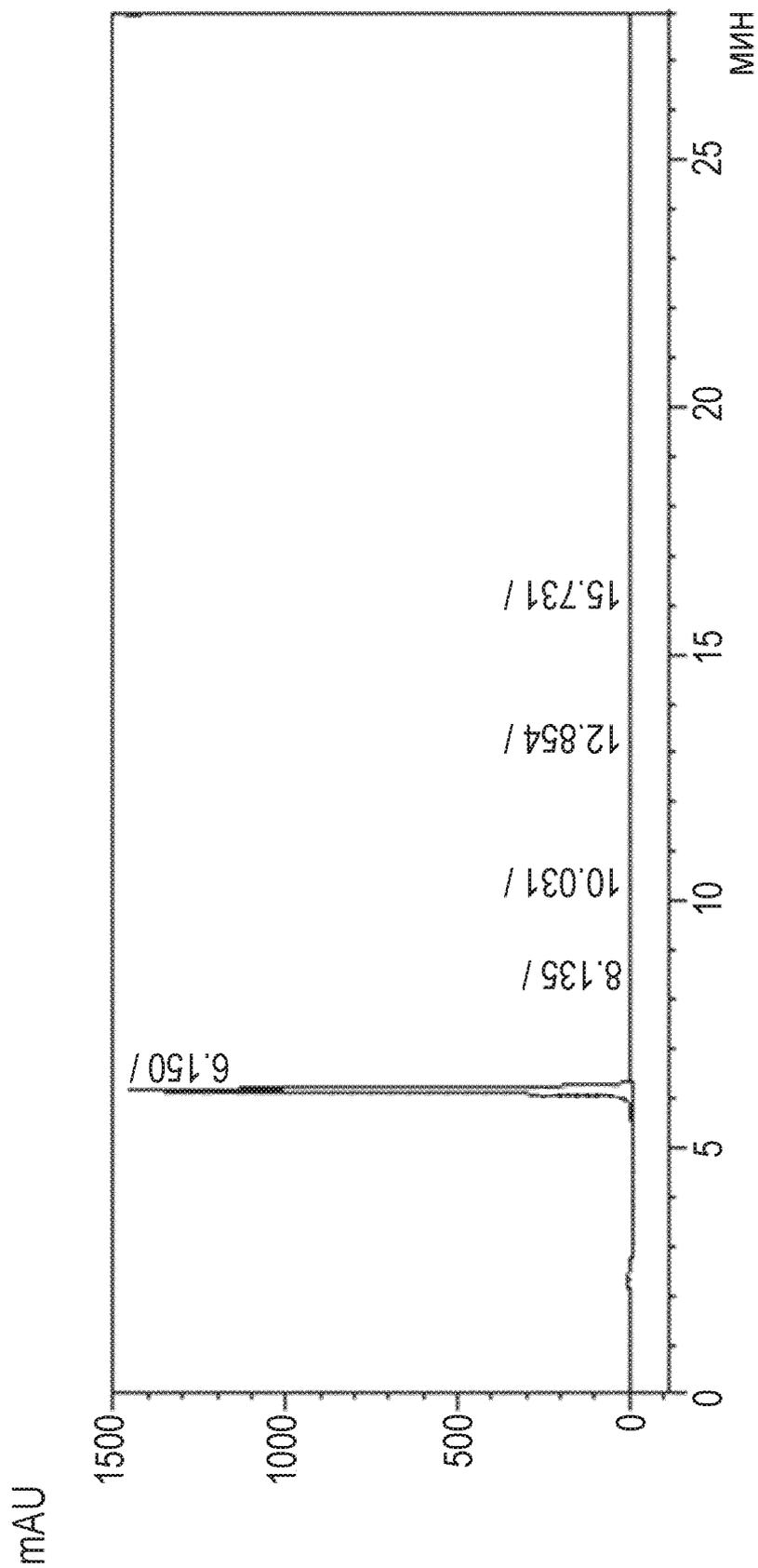
15

3. Способ по п.1 или 2, дополнительно включающий стадию очистки путем превращения (8)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиамидо)-3-фенилпропановой кислоты (соединения II) в соль под действием основания, и последующую стадию экстракции нейтральных примесей органическим растворителем с последующим выделением соединения II путем добавления кислоты.

20

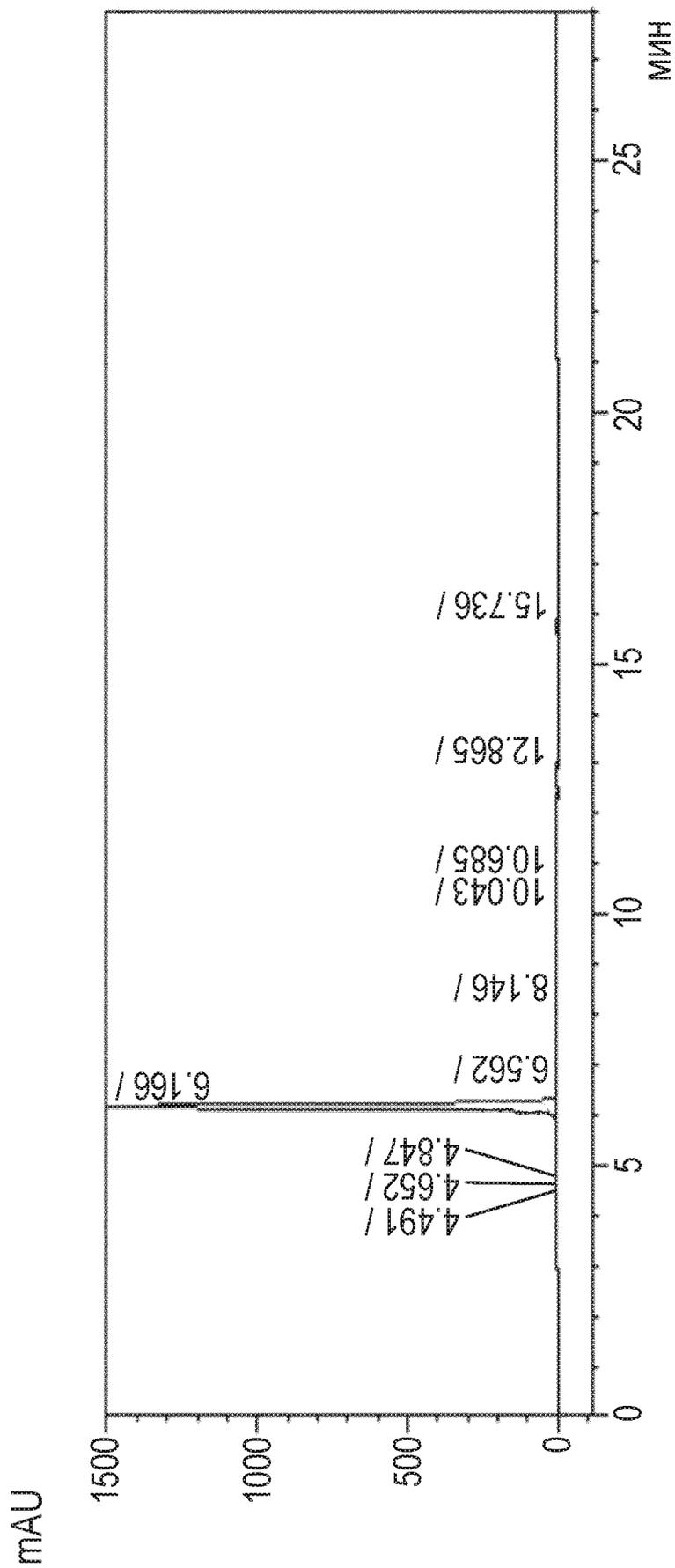
4. Способ по п.3, где основание выбирают из бикарбоната натрия, бикарбоната аммония, водного раствора аммиака, бикарбоната калия.
5. Способ по п.3 или 4, где кислоты выбирают из соляной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты или лимонной кислоты.
- 5 6. Способ по п.3 или 4, дополнительно включающий стадию очистки полученной кислоты с использованием кристаллизации кислоты из воды или органического растворителя.
7. Способ по любому из и.и.1-4, включающий гидрирование 3-25% раствора бензилового эфира (8)-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-10 фенилпропановой кислоты в изопропанол.
8. Способ по любому из и.и. 1-7, включающий использование в качестве растворителя для экстракции нейтральных примесей дихлорметана, хлороформа, этилацетата, бутилацетата, диэтилового эфира, метил-трет-бутилового эфира, толуола, бензола, ксилолов, метилизобутилкетона.
- 15 9. Способ по любому из и.и. 1-8, включающий использование в качестве растворителей для кристаллизации диэтиловый эфир, дихлорметан, трихлорметан, толуол, водные растворы этанола, ацетона, метилизобутилкетона.
10. Способ по п.1, где к 10% (по массе) раствору бензилового эфира (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты в изопропанол 20 прибавляют 5 массовых процентов катализатора, относительно массы исходного бензилового эфира, в виде палладия на активированном угле содержащего 10% (масс.) металла, и полученную смесь гидрируют в атмосфере водорода до окончания поглощения газа, затем реакционную смесь фильтруют, изопропанол удаляют, к остатку прибавляют 5 частей воды и добавляют небольшими 25 порциями гидрокарбонат натрия или водный раствор аммиака до $pH > 7,5$, и полученную смесь перемешивают до образования гомогенного раствора, дважды экстрагируют нейтральные примеси дихлорметаном (2x0.2 объема смеси), затем водную фазу отделяют, подкисляют до $pH \sim 2-3$, и полученное выпавшее масло растирают, в результате чего происходит кристаллизация продукта, затем продукт 30 отделяют фильтрованием и промывают водой до нейтральной реакции промывных вод, полученный продукт сушат.

РДА хроматограмма



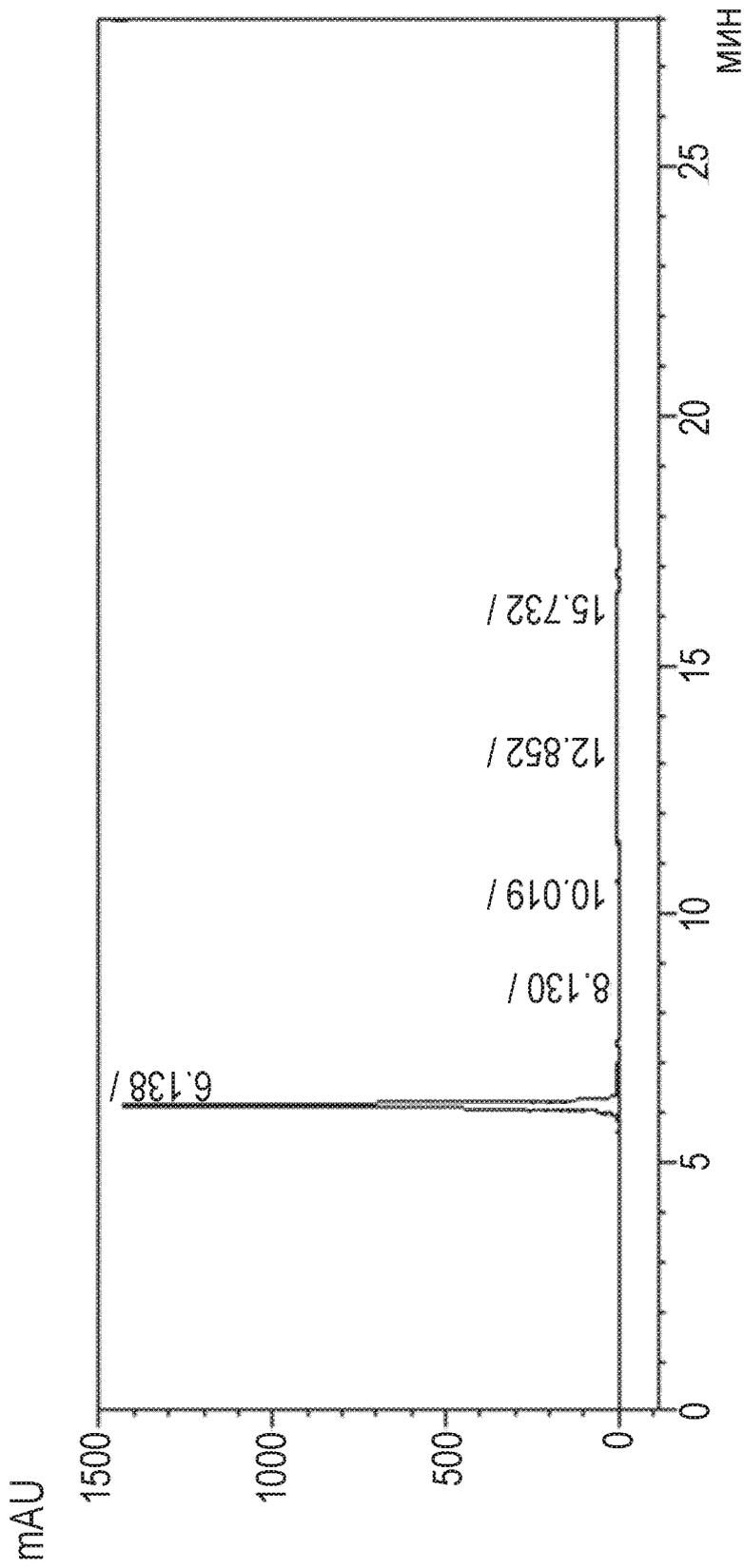
ФИГ.1

РДА хроматограмма



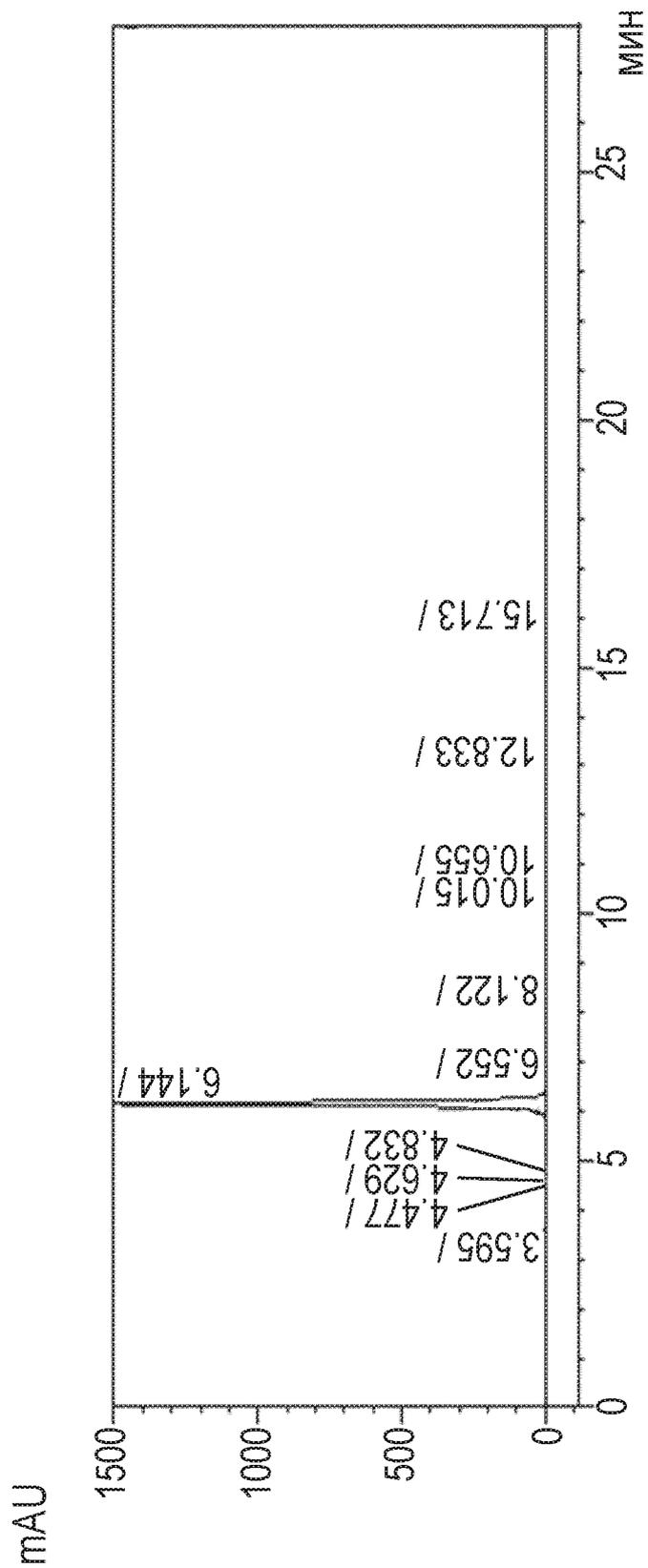
ФИГ.2

РДА хроматограмма



ФИГ.3

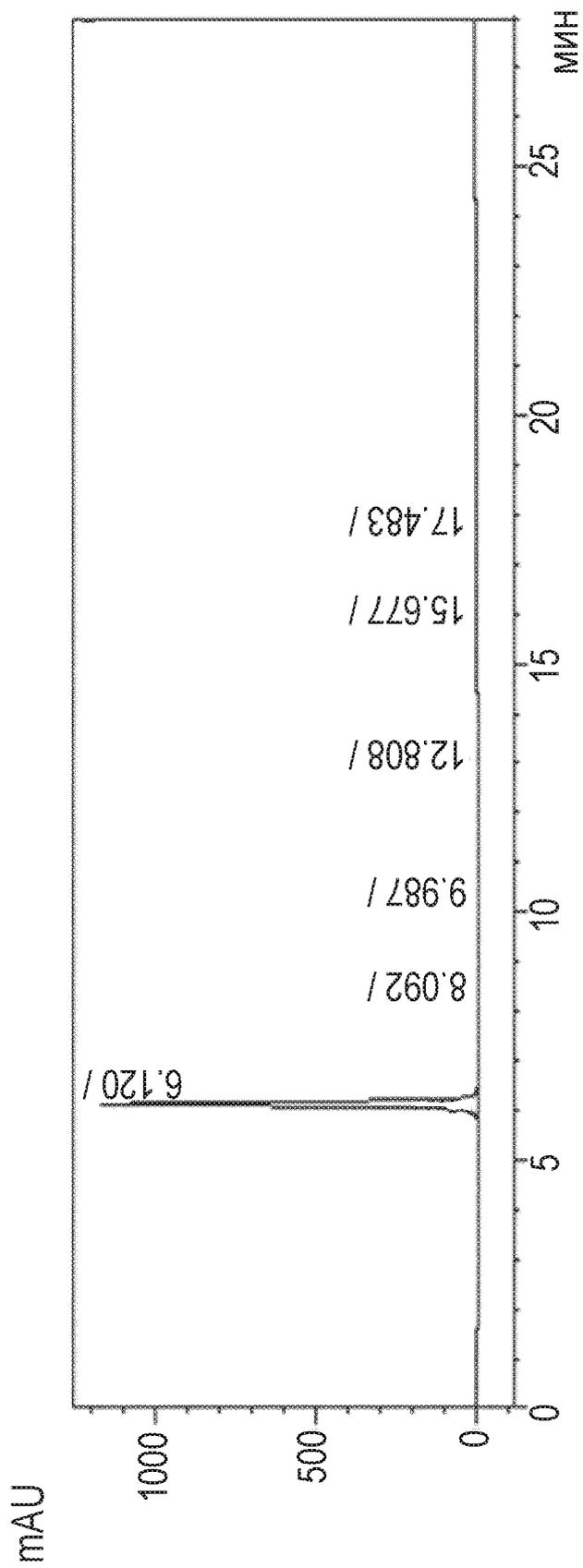
РДА хроматограмма



ФИГ.4

5/10

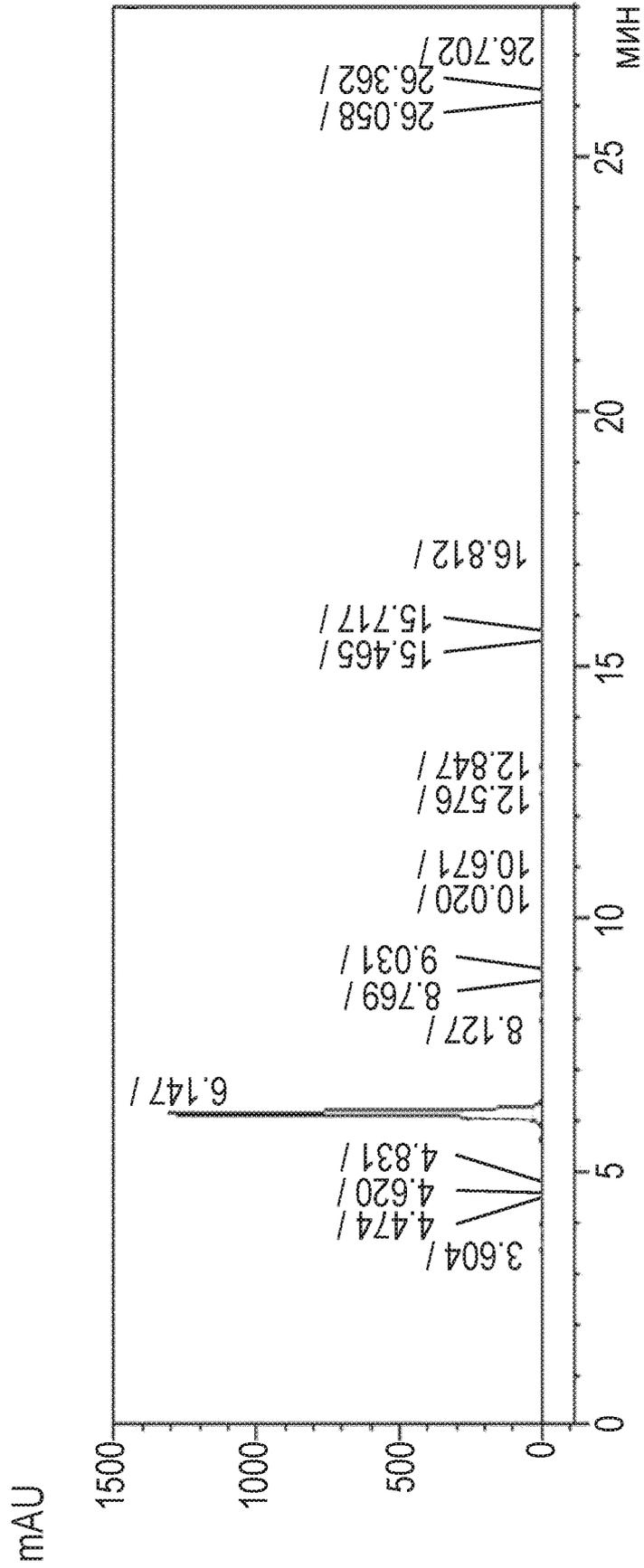
PDA хроматограмма ХС155



ФИГ.5

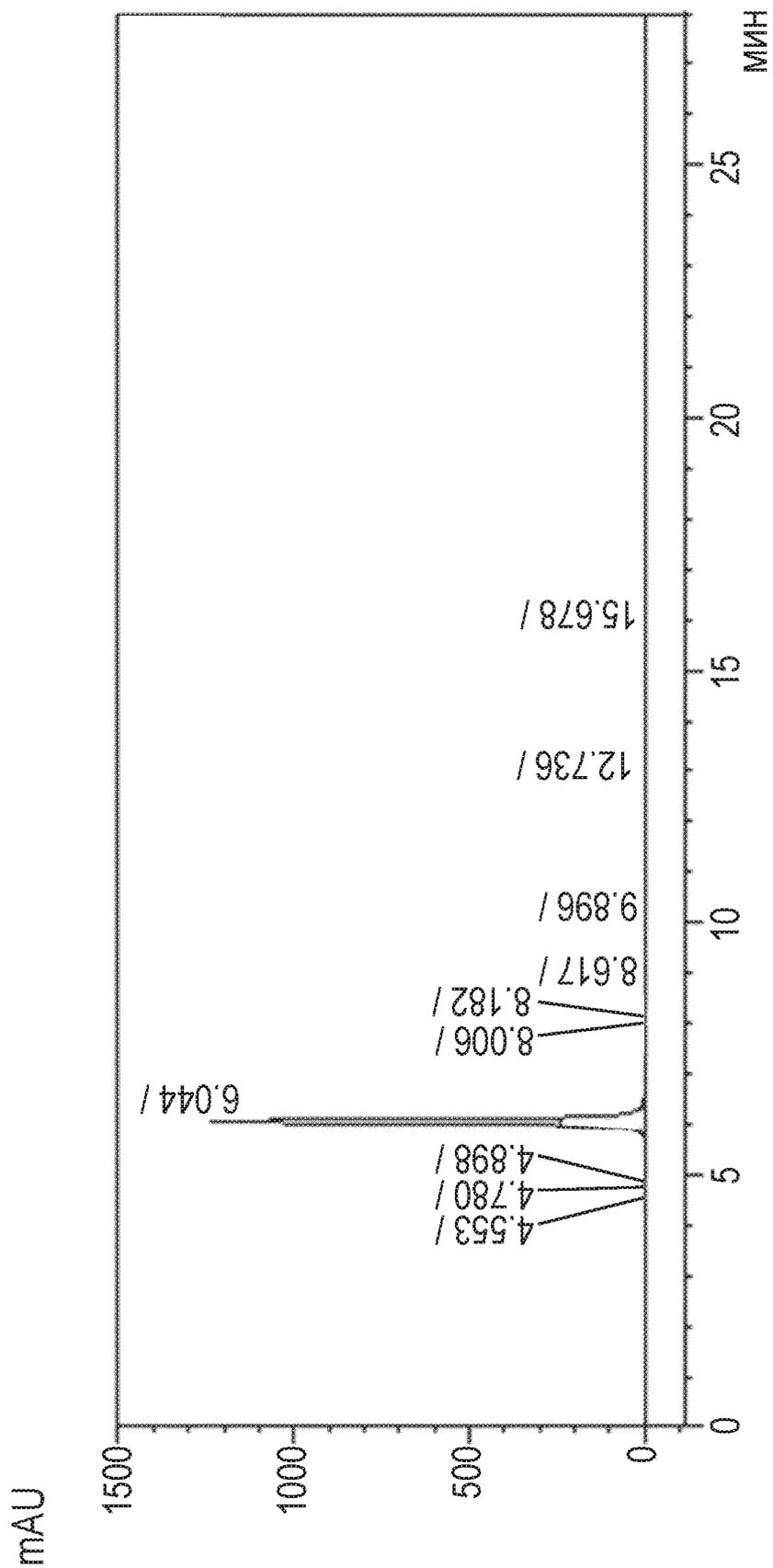
6/10

PDA хроматограмма

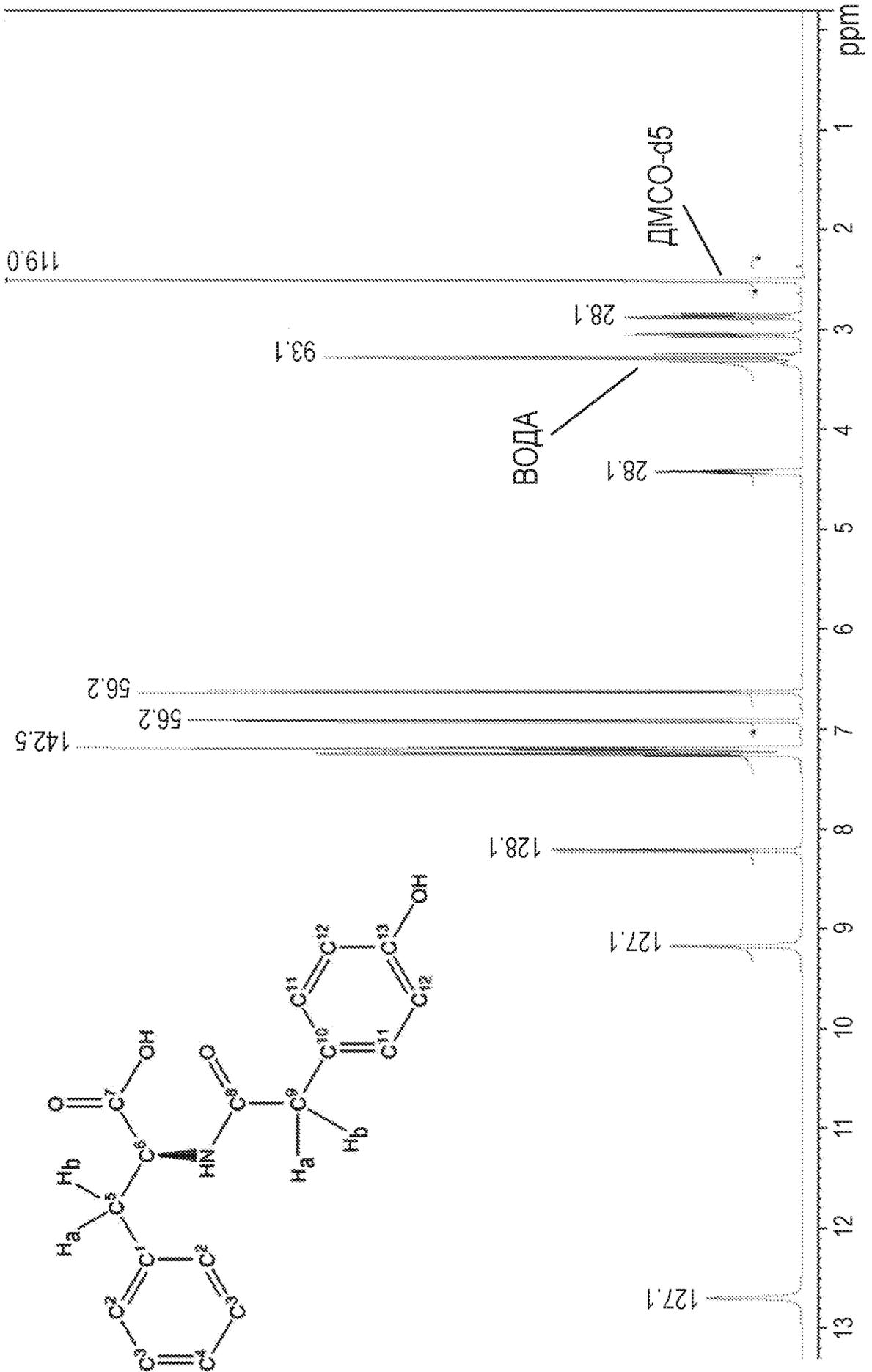


ФИГ.6

PDA хроматограмма

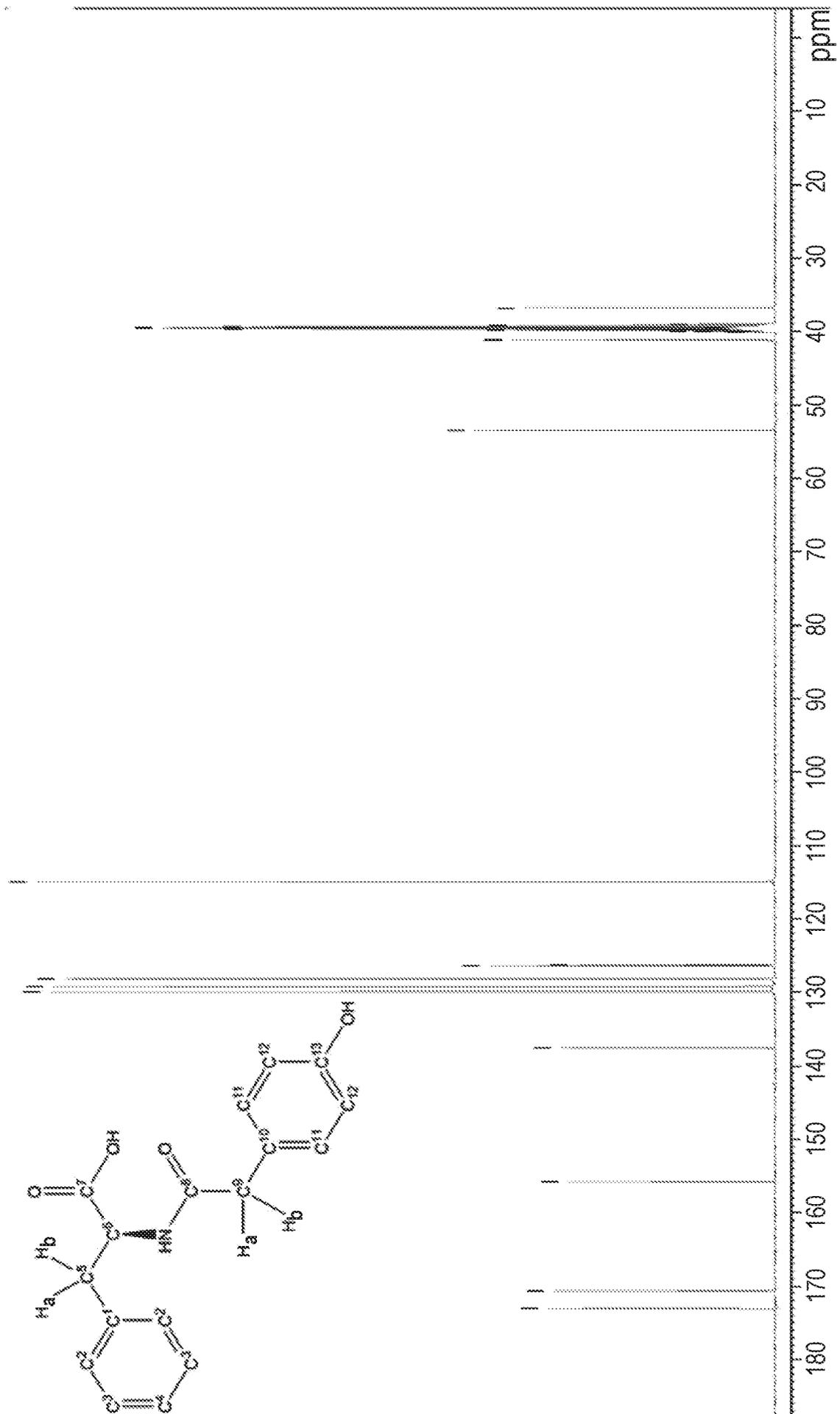


Фиг. 7

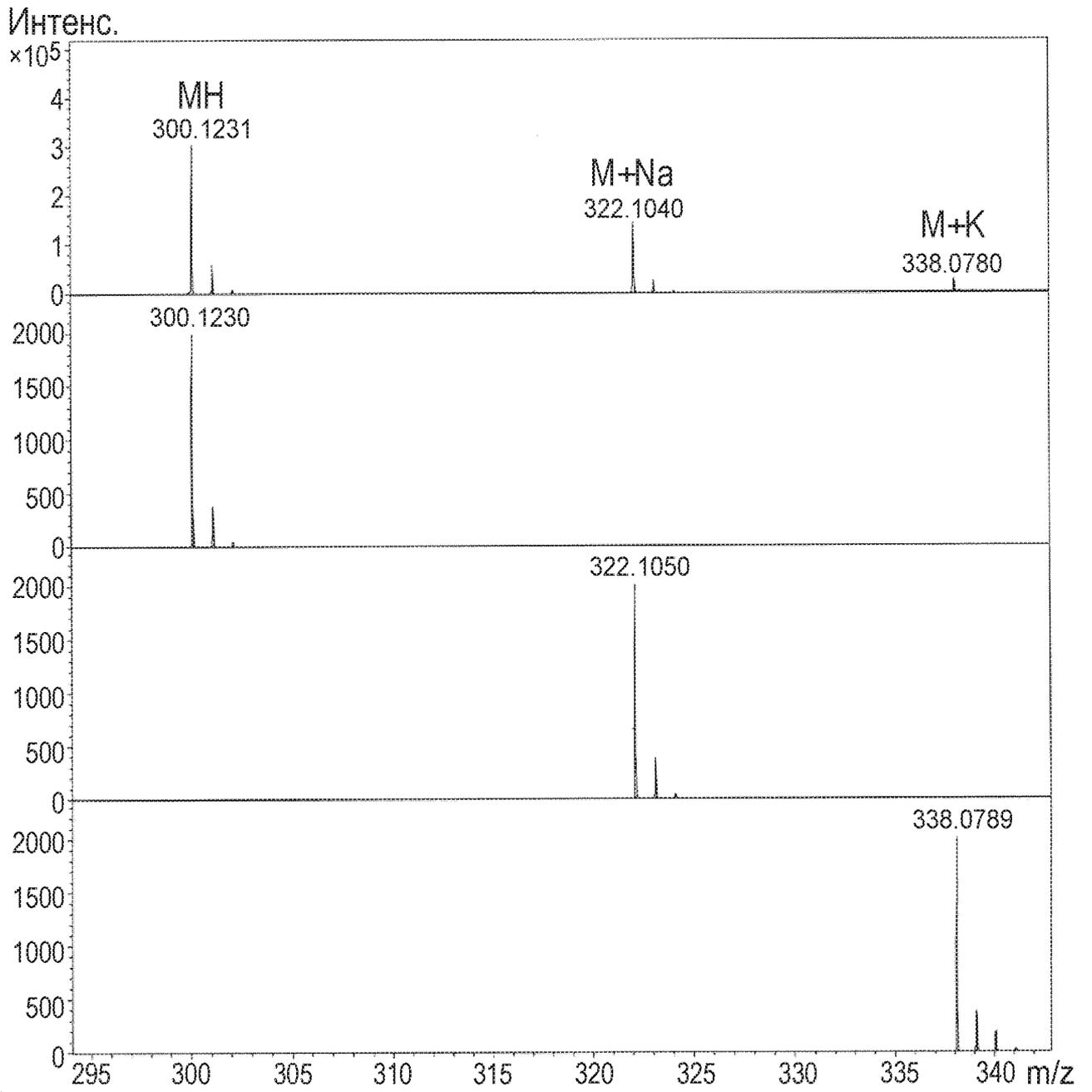


ФИГ. 8

9/10



ФИГ. 9



ФИГ.10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2019/050200

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07C 231/12 (2006.01); C07C 231/24 (2006.01); C07C 235/34 (2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
|--|---|--|
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C 231/12, 231/24, 235/34 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatSearch (RUPTO internal), USPTO, PAJ, Esp@cenet, Information Retrieval System of FIPS | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| D, X A A | RU 2309144 C2 (OBSHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTJU "FARMINTERPRAISEZ ") 27.10.2007, p. 22, example 13, lines 28-40, compound (III) X. GONG et al. Alcaligenes faecalis penicillin G acylase-catalyzed enantioselective acylation of DL-phenylalanine and derivatives in aqueous medium, TETRAHEDRON LETTERS, 2011, Vol. 52, pp. 5398-5402, c. 5400, table 2, lines 3, 4 | 2 1, 3, 4, 10 1-4, 10 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 24 January 2020 (24.01.2020) | | Date of mailing of the international search report 30 January 2020 (30.01.2020) |
| Name and mailing address of the ISA/ RU | | Authorized officer |
| Facsimile No. | | Telephone No. |

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/RU 2019/050200**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: **5-9**
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2019/050200

| <p>A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ</p> <p style="text-align: right;"><i>C07C 231/12 (2006.01)</i> <i>C07C 231/24 (2006.01)</i> <i>C07C 235/34 (2006.01)</i></p> <p>Согласно Международной патентной классификации МПК</p> | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---|--|----------------------|------|--|---|---|--|-------------|---|---|---------|
| <p>B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА</p> <p>Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)</p> <p style="text-align: center;">C07C 231/12, 231/24, 235/34</p> <p>Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки</p> <p>Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)</p> <p style="text-align: center;">PatSearch (RUPTO internal), USPTO, PAJ, Esp@cenet, Information Retrieval System of FIPS</p> | | | | | | | | | | | | | |
| <p>C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Категория*</th> <th>Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей</th> <th>Относится к пункту №</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>D, X</td> <td>RU 2309144 C2 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ") 27.10.2007, с. 22, пример 13, строки 28-40, соединение (III)</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>1, 3, 4, 10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>X. GONG et al. Alcaligenes faecalis penicillin G acylase-catalyzed enantioselective acylation of DL-phenylalanine and derivatives in aqueous medium, TETRAHEDRON LETTERS, 2011, Vol. 52, pp. 5398-5402, с. 5400, табл. 2, строки 3, 4</td> <td>1-4, 10</td> </tr> </tbody> </table> | | Категория* | Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей | Относится к пункту № | D, X | RU 2309144 C2 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ") 27.10.2007, с. 22, пример 13, строки 28-40, соединение (III) | 2 | A | | 1, 3, 4, 10 | A | X. GONG et al. Alcaligenes faecalis penicillin G acylase-catalyzed enantioselective acylation of DL-phenylalanine and derivatives in aqueous medium, TETRAHEDRON LETTERS, 2011, Vol. 52, pp. 5398-5402, с. 5400, табл. 2, строки 3, 4 | 1-4, 10 |
| Категория* | Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей | Относится к пункту № | | | | | | | | | | | |
| D, X | RU 2309144 C2 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ") 27.10.2007, с. 22, пример 13, строки 28-40, соединение (III) | 2 | | | | | | | | | | | |
| A | | 1, 3, 4, 10 | | | | | | | | | | | |
| A | X. GONG et al. Alcaligenes faecalis penicillin G acylase-catalyzed enantioselective acylation of DL-phenylalanine and derivatives in aqueous medium, TETRAHEDRON LETTERS, 2011, Vol. 52, pp. 5398-5402, с. 5400, табл. 2, строки 3, 4 | 1-4, 10 | | | | | | | | | | | |
| <p><input type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы C. <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении</p> | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>* Особые категории ссылочных документов:</p> <p>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</p> <p>“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</p> <p>“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</p> <p>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</p> <p>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>“T” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</p> <p>“X” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</p> <p>“Y” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</p> <p>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</p> </td> </tr> </table> | | <p>* Особые категории ссылочных документов:</p> <p>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</p> <p>“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</p> <p>“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</p> <p>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</p> <p>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</p> | <p>“T” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</p> <p>“X” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</p> <p>“Y” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</p> <p>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</p> | | | | | | | | | | |
| <p>* Особые категории ссылочных документов:</p> <p>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</p> <p>“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</p> <p>“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</p> <p>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</p> <p>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</p> | <p>“T” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</p> <p>“X” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</p> <p>“Y” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</p> <p>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</p> | | | | | | | | | | | | |
| <p>Дата действительного завершения международного поиска</p> <p style="text-align: center;">24 января 2020 (24.01.2020)</p> | <p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске</p> <p style="text-align: center;">30 января 2020 (30.01.2020)</p> | | | | | | | | | | | | |
| <p>Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., 30-1, Москва, Г-59, ГСП-3, Россия, 125993 Факс: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37</p> | <p>Уполномоченное лицо: Заварзина О.В.</p> <p>Телефон №</p> | | | | | | | | | | | | |

Графа II Замечания для случая, когда некоторые пункты формулы не подлежат поиску
(Продолжение пункта 2 первого листа)

Настоящий отчет о международном поиске не был подготовлен в отношении некоторых пунктов формулы в соответствии со статьей 17(2)(a) по следующим причинам:

1. пункты №:
т.к. они относятся к объектам, по которым данный Международный поисковый орган не обязан проводить поиск, а именно:

2. пункты №:
т.к. они относятся к частям международной заявки, настолько не соответствующим установленным требованиям, что по ним нельзя провести полноценный международный поиск, а именно:

3. пункты №: 5-9
т.к. они являются зависимыми пунктами и не составлены в соответствии со вторым и третьим предложениями Правила 6.4(a).

Графа III Замечания для случая несоблюдения единства изобретения
(Продолжение пункта 3 первого листа)

Настоящий Международный поисковый орган обнаружил несколько групп изобретений в данной международной заявке, а именно:

1. Т.к. все необходимые дополнительные пошлины были уплачены своевременно, настоящий отчет о международном поиске охватывает все пункты формулы изобретения, по которым можно провести поиск.
2. Т.к. все пункты формулы, по которым можно провести поиск, могут быть рассмотрены без затрат, оправдывающих дополнительную пошлину, Международный поисковый орган не требовал оплаты дополнительной пошлины.
3. Т.к. только некоторые из требуемых дополнительных пошлин были уплачены заявителем своевременно, настоящий отчет о международном поиске охватывает лишь те пункты формулы, за которые была произведена оплата, а именно пункты №:
4. Необходимые дополнительные пошлины своевременно не были уплачены заявителем. Следовательно, настоящий отчет о международном поиске ограничивается группой изобретений, упомянутой первой в формуле изобретения; а именно пунктами №:

Замечания по возражению

- Уплата дополнительных пошлин за поиск сопровождалась возражением заявителя и, если применимо, уплатой пошлины за возражение.
- Уплата дополнительных пошлин за поиск сопровождалась возражением заявителя, но соответствующие пошлины за возражение не были уплачены в течение срока, указанного в предложении.
- Уплата дополнительных пошлин за поиск не сопровождалась возражением заявителя.