

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **041416**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2022.10.21**

(21) Номер заявки  
**202091384**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.07.03**

(51) Int. Cl. **C07C 227/18** (2006.01)  
**C07C 227/40** (2006.01)  
**C07C 229/12** (2006.01)

---

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГАММА-БУТИРОБЕТАИНА И ЕГО ГИДРОХЛОРИДА**

---

(31) **2019120885**

(32) **2019.07.04**

(33) **RU**

(43) **2021.01.29**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УНИТАРНОЕ  
ПРЕДПРИЯТИЕ "НАУЧНО-  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ ГИГИЕНЫ,  
ПРОФПАТОЛОГИИ И ЭКОЛОГИИ  
ЧЕЛОВЕКА" (RU)**

(72) Изобретатель:

**Радилов Андрей Станиславович,  
Кузнецов Виктор Анатольевич,  
Криворотов Денис Викторович,  
Щипалкин Андрей Александрович,  
Мартинovich Николай Николаевич  
(RU)**

(56) FATTORI, D. et al. "Design and synthesis of novel sulfona-mide-containing bradykinin hB2 receptors antagonists. 2. Synthesis and structure-activity relationships of  $\alpha,\alpha$ -cycloalkylglycine sulfonamides", Journal of Medicinal Chemistry, 2007, pages 550-565, scheme 6 (page 555), compound 34 (page 560).

EA-A1-200900836  
US-A-5087745

(57) Изобретение относится к способу получения гамма-бутиробетаина из гамма-аминомасляной кислоты и диметилсульфата, в котором процесс осуществляют при температуре 0-5°C, в присутствии подходящего щелочного агента и диоксида углерода, с образованием соли гамма-бутиробетаина и монометилового эфира серной кислоты, дальнейшей экстракции указанной соли в подходящем растворителе и возможности ее последующего превращения в цвиттер-ион (внутреннюю соль) гамма-бутиробетаина, либо в гидрохлорид гамма-бутиробетаина. Технический результат - разработан новый способ получения гамма-бутиробетаина с высокой чистотой и выходом, который находит свое применение для производства фармацевтических, пищевых и косметических средств и субстанций.

**B1**

**041416**

**041416**

**B1**

Изобретение относится к производству фармацевтических, пищевых и косметических средств и субстанций, а именно способу получения внутренней соли 3-карбокси-N,N,N-триметил-1-пропиламоний гидроксида или  $\gamma$ -бутиробетайна (далее ГББ), а также гидрохлорида  $\gamma$ -бутиробетайна (далее ГББ-ГХ, CAS 6249-56-5).

В организме человека ГББ является биогенным предшественником в процессе биосинтеза аминокислоты L-карнитин, образующейся из него под действием фермента гамма-бутиробетайн-гидроксилазы при участии витаминов C, B3, B6, B9, B12, железа, лизина, метионина и ряда других ферментов. L-карнитин в организме участвует в процессах энергопродукции при утилизации жиров, обеспечивая транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии через внутреннюю мембрану последних для обеспечения выработки АТФ, поэтому, как известно, недостаточность карнитина может приводить к некоторым заболеваниям, в том числе миопатиям. Соответственно, L-карнитин широко используется в качестве биологически активной добавки в составе детского, диетического и спортивного питания, так как способствует естественному метаболизму жиров, ускоряет процесс регенерации тканей, увеличивает выносливость при тренировках, насыщает мышцы энергией. Однако, как показывают исследования, прием L-карнитина может привести к заболеваниям сердечно-сосудистой системы, в частности к атеросклерозу кровеносных сосудов, что опасно для людей с избыточным весом или спортсменом, которые принимают препараты совместно с интенсивными физическими нагрузками. Этот негативный эффект L-карнитина обусловлен тем, что при его биодegradации одним из продуктов является триметиламино-N-оксид, который при высоких концентрациях в организме приводит к ускорению патогенеза атеросклеротических процессов. А также биодоступность препаратов экзогенного L-карнитина весьма низкая.

Альтернативой приема L-карнитина является прием его хорошо усваивающегося естественного биологического предшественника - ГББ, который, как и L-карнитин ускоряет метаболические и ферментативные процессы и обладает хорошим профилем безопасности, в связи с чем ГББ успешно применяют как биологически активную добавку со схожим с L-карнитином действием.

Описано применение ГББ в медицине в качестве терапевтического средства, которое может быть показано для использования в составе комплексного лечения ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, кардиомиопатии, обусловленной гормональными нарушениями, хронической и острой недостаточности мозгового кровообращения, вегетососудистой дисфункции и нейроциркуляторной дистонии.

Впервые фармацевтическая композиция ГББ и терапевтический способ, основанный на ее введении для лечения пациентов с синдромами системного и мышечного дефицита L-карнитина в организме описаны в патенте GB 2091101 (Pharmaceutical composition comprising gammabutyro-betaine for the treatment of syndromes induced by l-carnitine deficiency, заявка, Sigma tau ind farmaceuti, Cavazza Claudio, 06.01.1981). В патенте EP 0845986 (Pharmaceutical composition for treating cardiovascular diseases containing 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate and gamma-butyrobetaine, Kalvinsh Ivars, Veveris Maris, 20.08.1996) раскрыта фармацевтическая композиция мельдония дигидрата и  $\gamma$ -бутиробетайна для лечения заболеваний сердца и сосудов различного генеза и локализации, нарушения кровообращения, стенокардии, инфаркта миокарда, аритмии, гипертонии, миокардита и применяемая при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В изобретении по патенту EA 006675 (Фармацевтическая композиция, содержащая гамма-бутиробетайн, Калвинш И., Веверис М., Бирман А., 07.09.2001) выявлен новый эффект известного вещества, показывающего в комбинации неожиданный уровень фармакологической активности. В частности, представлена фармацевтическая композиция, содержащая активный компонент гамма-бутиробетайн (ГББ) в комбинации с 3-(2,2,2-триметилгидразиний)пропионатом (ТГП, мельдонием) или ингибитором фосфодиэстеразы для нормализации и стимулирования сексуальной активности и потенции у млекопитающих.

ГББ находит применение в косметологии, например, патент JP H0995432 (Preparation for external use for skin, Suzuki Kazuaki; Tokue Wataru; Ito Kenzo, 30.09.1995) - препарат для наружного применения, обладающий хорошим влагоудерживающим эффектом, в качестве одного из активных компонентов, содержит гамма-бутиробетайн.

Таким образом, учитывая растущую потребность применения ГББ во многих областях: медицине, пищевой промышленности, косметологии, важным является разработка новых способов получения данного вещества, применимых в промышленных масштабах, удобных, с получением высокого выхода целевого продукта и высокой степени чистоты.

В указанных областях промышленности востребованными являются формы ГББ в виде его внутренней соли - цвиттер-иона, а также в виде его гидрохлоридной соли. Эти соединения проявляют сходную биологическую активность. Гидрохлоридная соль ГББ обладает меньшей гигроскопичностью, чем цвиттер-ион ГББ, что является более удобным с точки зрения транспортировки, упаковки, хранения готового продукта, а также приготовления готовых лекарственных форм, пищевых и косметических продуктов.

Из уровня техники известно несколько способов получения ГББ. Процесс, который возможен в промышленном масштабе, для производства ГББ описан в патенте US 5087745 (Process for the production

of gamma-butyrobetaine, ЛОНЦА АГ, Hardt Peter, Stravs Andrej, Abgottspon Pius, 21.09.1998). При взаимодействии гамма-бутиролактона с хлористым водородом и спиртом получают гамма-хлормасляную кислоту, которая без выделения превращается с низшим алифатическим спиртом в соответствующий сложный эфир низшего алкила гамма-хлормасляной кислоты. Данный эфир при взаимодействии с триметиламином превращается в триметиламмоний хлористо-водородную масляную кислоту, которая далее омыляется до конечного продукта. Недостатком указанного способа является применение электролиза, что требует специализированного оборудования и делает масштабирование производства затруднительным. Использование триметиламина - легковоспламеняющегося вещества, которое при нормальной температуре является газом, вызывает определенные неудобства: в промышленном производстве его используют либо в виде сжиженного газа, либо в виде водных и спиртовых растворов.

Существуют примеры получения ГББ в виде внутренней соли или гидрохлорида, где в качестве субстрата используют гамма-галогенмасляную кислоту, а в качестве реагента используется триметиламин: CN 101538214 (Method for preparing gamma-butyrobetaine and hydrochloride thereof, Shipu Liu, Guomin Chen, Xingqun, 23.09.2009). Процесс ведут в присутствии катализатора: галогенида калия, либо галогенида натрия. После проведения реакции конечный продукт  $\gamma$ -бутиробетаин концентрируют, фильтруют, промывают и сушат. Далее описан способ получения гидрохлорида  $\gamma$ -бутиробетаина, который заключается в том, что к полученному  $\gamma$ -бутиробетаину добавляют соляную кислоту. Гидрохлорид  $\gamma$ -бутиробетаина выделяют из реакционной массы концентрированием при пониженном давлении, фильтрацией, промывкой и сушкой.

Синтез ГББ осуществляют также, используя в качестве алкилирующего агента йодистый метил или замещая атом хлора на четвертичный амин в  $\gamma$ -Cl (Br, I)-масляной кислоте, а анионный обмен осуществляется на ионно-обменных смолах. (Multiple Isotopic Labels for Quantitative Mass Spectrometry, C. Morano, X. Zhang, and L. D. Flicker, Anal. Chem. 2008, 80, 9298-9309).

Основные недостатки этих методов. Высокая стоимость ионно-обменных смол (ИОС), средний расход которых составляет 60 кг на 1 кг продукта ионного обмена. Необходимость периодической регулярной очистки или замены ИОС. Другим важным недостатком является наличие галогенсодержащих отходов производства, например, йодсодержащих отходов, являющихся серьезным источником загрязнения окружающей среды. Сложность аппаратного исполнения приведенных выше процессов. Данные факты делают эти методы синтеза малоприменимыми и дорогостоящими в производственных условиях.

Существенным недостатком большинства известных и перечисленных здесь методов получения ГББ, в частности, при использовании в качестве реагентов триметиламина или йодистого метила является то, что процессы всегда сопровождаются образованием более токсичных сложных эфиров ГББ. В частности, метилового эфира ГББ (данные о высокой токсичности метилового эфира ГББ приведены в "The cholinergic properties of some aminoacid esters and amides" (B. C. Barrass, R. W. Brimblecombe, D. C. Parkes, P. Rich, Br. J. Pharmac, 1968, 34, 345-357). Учитывая, что ГББ используется при производстве фармакологически активных препаратов, биодобавок, в пищевых и косметических производствах, присутствие даже следовых количеств токсичных веществ в целевом продукте является крайне нежелательным. Таким образом, разработка новых способов производства высокочистого ГББ является важной насущной проблемой.

Способ получения гидрохлорида ГББ описан в "Preparation of 3-carboxy-N,N,N-trimethylpropanaminium chloride ( $\gamma$ -butyrobetaine hydrochloride)" (L. Andersom, Th. Kuehler и M. Nilsson, Synthesis, 1981, V. 6, P. 468-469), где в качестве метилирующего агента используется O-метил-N,N-дициклогексизомочевина, а в качестве субстрата - N,N-диметиламиномасляная кислота. В данном способе разложение промежуточного продукта до ГББ происходит с помощью соляной кислоты, проходит с невысоким выходом и выделение конечного продукта возможно только в виде гидрохлорида. Высокая стоимость и большой расход алкилирующего агента, который необходимо брать с 10% избытком, делают такой способ малоприменимым в промышленном масштабе. Основным недостатком для применения способа в фармацевтической или пищевой промышленности, опять же заключается в образовании в данном процессе в качестве побочного продукта высокотоксичного метилового эфира ГББ.

В статье Zeitschrift fur Biologie Bd.86. J.F. Lehmanns Verlag, Munchen, 1927, p. 187 описано случайное получение ГББ. Авторы исследования обрабатывали ткани рептилии диметилсульфатом, с целью изучения аминокислотного состава. В результате, среди серии опытов, были выделены аминокислотные продукты алкилирования. Проведенный элементный анализ одного из веществ показал наличие органических групп, триметильного фрагмента и карбоксильной группы. На этом основании исследователи сделали предположение, что данная структура может соответствовать ГББ. Параметры ведения процесса не описаны. Не ясно, как можно осуществить выделение готового продукта из реакционной смеси в индивидуальном виде. Какой выход готового продукта, либо степень его чистоты, так как не установлен количественный и качественный состав примесей.

В ЕА 016101 (Способ получения высокочистой внутренней соли 3-карбокси-N,N,N-триметил-1-пропиламмоний гидроксида, 28.02.2012, Кальвинш И., Чернобровый А., Варачева Л., Пугович О.) описано получение ГББ из соли эфира 3-триметиламиниймасляной кислоты с помощью щелочного гидролиза,

с очисткой конечного продукта от неорганических соединений путем насыщения его спиртового раствора диоксидом серы или диоксидом углерода. Сообщается, что данный способ обладает существенными преимуществами над известными, так как не требуется применение для очистки ионообменных смол или электродиализа.

Соль эфира 3-триметиламиниймасляной кислоты является не стабильным, труднодоступным веществом, ее предварительно получают, без выделения в индивидуальном виде, используя существующие методы получения ГББ, при осуществлении реакции замещения галогена триметиламино в гамма-галогенмасляной кислоте, либо алкилированием йодистым метилом гамма-галогенмасляной кислоты. И далее реакционную смесь используют, как исходный субстрат для получения ГББ по патенту ЕА 016101. В таком случае, все недостатки, присущие данным методам получения относятся и к способу получения ГББ, описанного в ЕА 016101. Такие, как использование ИОС при необходимости очистки, в том числе от крайне нежелательного метилового эфира, наличие галогенсодержащих сливов.

Таким образом, в данной области техники существует потребность в усовершенствовании способов получения ГББ. В частности, существует потребность в улучшенном способе, который может быть легко применен в крупномасштабном промышленном производстве. В котором осуществлена возможность получения ГББ из доступного сырья, удобный в аппаратурном исполнении, минимизирующий количество токсичных отходов производства и с получением продукта высокой степени чистоты и качества.

### **Сущность изобретения**

Авторами настоящего изобретения разработан промышленный метод синтеза внутренней соли ГББ или его гидрохлорида из  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК), где в качестве алкилирующего агента применяется диметилсульфат (ДМС).

При алкилировании ГАМК диметилсульфатом ожидается прохождение реакции "N"-алкилирования по атому азота, с образованием четвертичного бетаинового соединения и "O"- алкилирование с образованием метилового эфира при исчерпывающим алкилировании ГАМК. Образование метилового эфира является крайне нежелательным процессом при производстве соединений, которые предполагается использовать в фармацевтических, пищевых и косметических производствах.

Известно, что алкилирующая способность алкилирующих агентов, таких как ДМС сильно зависит от температуры проведения реакции. Предполагается, что при пониженных температурах процесс алкилирования диметилсульфатом идет более селективно. Авторами изобретения экспериментально было установлен температурный диапазон, внутри которого алкилирование ГАМК диметилсульфатом происходит исключительно по атому азота. Так, при температуре от 0 до 5°C в реакции ГАМК и диметилсульфата участвует только одна метальная группа ДМС. В данном диапазоне процесс идет селективно, что в том числе обуславливает высокий выход конечного продукта. При температурах выше 5°C селективность процесса резко снижается и диметилсульфат алкилирует ГАМК уже двумя метальными группами. Также процесс алкилирования является экзотермическим, что способствует еще большему разогреву реакционной массы и приводит к исчерпывающему алкилированию ГАМК и, как следствие, к образованию нежелательного метилового эфира, что в свою очередь приводит к снижению выхода продукта до 40-50%. Ведение процесса при температуре реакции ниже 0°C нецелесообразно, так как не приводит к более высоким выходам целевого продукта.

Таким образом, проведении реакции в диапазоне температур 0-5°C позволяет получать ГББ с высоким выходом и практически полностью избежать образование побочного продукта реакции - токсичного метилового эфира. Хотя нами и предполагалось, что в соответствии с общей концепцией проведения реакций алкилирования диметилсульфатом, для получения высоких выходов целевого продукта процесс следует вести при пониженных температурах, но совершенно неожиданным было то, что данный температурный диапазон, обеспечивающий оптимальные условия и высокий выход конечного продукта, будет лежать в таком узком интервале.

Ранее предпринимались единичные попытки алкилирования ГАМК диметилсульфатом (описано в источнике Journal of Medicinal Chemistry; vol. 50; nb. 3; (2007); p. 550-565). Здесь ГББ является промежуточным продуктом и используется на следующей стадии без выделения в индивидуальном виде для дальнейшего превращения в другие соединения. Сложности выделения химически чистого ГББ из реакционной массы в виде цвиттер-иона (внутренней соли) или гидрохлорида при алкилировании диметилсульфатом связаны с физико-химической особенностью ГББ, а именно, его высокой растворимостью в воде и ограниченной растворимостью в органических растворителях. Так, при алкилировании 1 кг ГАМК диметилсульфатом общее количество водорастворимых неорганических отходов составляет около 6 кг, что делает выделение продукта из реакционной массы, крайне затруднительным и практически невозможным, особенно для применения в промышленном масштабе.

Данная проблема не нашла своего решения какими-либо методами и ее преодоление неизвестно из существующего на данный момент уровня техники.

Решение предложено авторами настоящего изобретения: проводить процесс получения ГББ алкилированием ГАМК диметилсульфатом при пониженной температуре 0-5°C, в присутствии щелочного агента, с последующим подкислением реакционной массы диоксидом углерода. При таких условиях первоначально образуется интермедиат: соль ГАМК соответствующего щелочного металла, что наряду с

пониженной температурой затрудняет дальнейшее "О"-алкилирование. Далее происходит взаимодействие этого интермедиата с диметилсульфатом, в результате чего происходит образование соли ГББ и монометилового эфира серной кислоты. Подкисление реакционной массы диоксидом углерода позволяет нейтрализовать избыток щелочи и непрореагировавшей соли щелочного металла ГАМК, в результате образуются малорастворимые в органических растворителях карбонаты. В качестве щелочного агента может применяться гидроксид калия (KOH), либо гидроксид натрия (NaOH), предпочтительно используется KOH. Образующиеся в ходе процесса калиевые неорганические соли -  $K_2CO_3$ , менее растворимы в органических растворителях, чем натриевые, что облегчает разделение реакционной смеси на последующих стадиях. Для удаления непрореагировавшего диметилсульфата реакционную массу обрабатывают также хлористым метиленом.

Соль ГББ и монометилового эфира серной кислоты оказалась стабильной и была впервые выделена в индивидуальном виде. Авторами изобретения установлено, что данная соль проявила хорошую растворимость в органических растворителях, в том числе спиртах, таких как метанол, этанол, изопропанол. Таким образом, образовавшаяся соль ГББ и монометилового эфира серной кислоты может быть выделена из реакционной массы при помощи экстракции любым подходящим растворителем, выбранным из группы: метанол, этанол, изопропанол, преимущественно используется этанол, как более дешевый и доступный. Образовавшиеся в процессе реакции и находящиеся в реакционной массе карбонаты при экстракции спиртом соли ГББ и монометилового эфира серной кислоты выпадают в осадок и удаляются простым фильтрованием. Спиртовой раствор, содержащий соль ГББ и монометиловый эфир серной кислоты, концентрируют и подвергают сушке от остатка этанола. Строение соли ГББ и монометилового эфира серной кислоты подтверждено ЯМР-спектром  $^1H$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  3.69 (s, 3H), 3.33-3.19 (m, 2H), 3.08 (s, 9H), 2.21 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 2.02-1.91 (m, 2H).

Дальнейшее превращение соли ГББ и монометилового эфира серной кислоты в востребованные промышленностью формы - цвиттер-ион ГББ (внутреннюю соль) или гидрохлорид происходит следующим образом. Соль ГББ и монометилового эфира серной кислоты обрабатывают 35% водной соляной кислотой, гидролизуя, таким образом, анион монометилового эфира серной кислоты до сульфатного аниона, образуя сульфат ГББ. Реакционную массу подвергают обработке щелочным агентом в спиртовом растворе, затем раствор подкисляют диоксидом углерода. Процесс ведут при пониженной температуре 0-5°C. Поддержание температуры в заданном диапазоне необходимо для минимизации образования побочных продуктов реакции. В качестве щелочного агента может применяться гидроксид калия (KOH), либо гидроксид натрия (NaOH), предпочтительно используется KOH. В качестве спирта могут применяться: метанол, этанол, изопропанол, преимущественно используется этанол. При этом, в фильтрате находится образовавшийся ГББ в виде цвиттер-иона (внутренней соли), который после концентрации и сушки может подвергнуться дальнейшему превращению в гидрохлорид ГББ путем обработки соляной кислотой.

Полученный продукт в виде гидрохлорида ГББ, либо в виде цвиттер-иона ГББ при необходимости может быть превращен в форму, соответствующую фармакопейным стандартам и стандартам применения в пищевой промышленности. С этой целью в условиях чистой зоны готовят раствор соответствующей формы ГББ (цвиттер-иона ГББ или гидрохлорида ГББ) с дистиллированной водой, при перемешивании раствор осветляют, добавляя активированный уголь, далее полученную суспензию, продолжают перемешивать и затем фильтруют через мембранный фильтр. Полученный фильтрат замораживают, а затем помещают в лиофильную сушилку. Высушенный продукт тарируют в условиях чистой зоны. Готовый продукт соответствует фармакопейным и пищевым стандартам (см. пример №4).

Получение ГББ и его гидрохлоридной соли в соответствии с одним из вариантов осуществления изобретения демонстрируется схемой, представленной в конце описания изобретения.

Таким образом, предложенный способ получения ГББ и его гидрохлорида по изобретению является легко осуществимым в промышленном масштабе - не требует специальной сложной аппаратуры. Способ предполагает использование легкодоступного сырья: все реагенты, используемые в синтезе (ГАМК, ДМС), являются крупнотонажными, относительно недорогими. Способ, который позволяет эффективно и селективно проводить процесс получения ГББ в промышленных масштабах, с высоким выходом целевого продукта и высокой степенью чистоты, продукта, соответствующего стандартам фармакопейных и пищевых производств. Осуществление способа по изобретению позволяет избежать образование крайне нежелательных примесей, а также избежать образование токсичных отходов производства.

Сущность данного изобретения иллюстрируется, но не ограничивается следующими примерами.

Пример 1.

К охлажденному до 3°C раствору KOH (5 эк., 2720,41 г, 48,49 моль) в воде (15 л) добавляют одной порцией ГАМК (1 эк., 1000 г, 9,70 моль) и при интенсивном перемешивании прикапывают диметилсульфат (5 эк., 6115,70 г, 48,49 моль) так, чтобы температура реакционной массы не поднималась выше 3°C. По окончании добавления диметилсульфата в реактор проверяют pH раствора (pH 8-9), заливают хлористый метилен (3 л) и экстрагируют им непрореагировавший избыток алкилятора. При охлаждении до 3°C и интенсивном перемешивании через реакционную массу барботируют углекислоту, подкисляя среду до pH 7-8 (1-1,5 ч). Водный раствор концентрируют на роторном испарителе, переупаривают с этиловым

спиртом (3×2 л), полученный остаток сушат в вакуумном сушильном шкафу (ВСШ) при 60°C в течении 72 ч. Смесь неорганических солей и получаемой четвертичной соли ГАМК заливают этанолом (5 л) и перемешивают при 50°C и нормальном давлении 2-3 ч, полученную суспензию фильтруют на нутч-фильтре, осадок промывают этанолом (2×1 л). Фильтрат концентрируют до объема 5 л и оставляют при температуре -25°C на 12 ч. Фильтрат при необходимости фильтруют, затем упаривают досуха, переупаривают с водой (5×1 л). Таким образом, получают (1700 г) соли ГББ и монометилового эфира серной кислоты. Далее соль ГББ и монометилового эфира серной кислоты превращают в цвиттер-ион ГББ (внутреннюю соль) (см. пример 2).

#### Пример 2.

Полученную по примеру 1 соль ГББ и монометилового эфира серной кислоты растворяют в воде (4 л) и добавляют при перемешивании водную 35% соляную кислоту (1 л), реакционную массу оставляют перемешиваться 12 ч при комнатной температуре. Контролируют реакцию гидролиза монометилсульфата бетаина до сульфатаниона методом ЯМР по полному исчезновению синглетного пика в районе 3,66 ппм (при необходимости добавляют 0,10-0,20 л соляной кислоты и продолжают перемешивание). Затем реакционную массу концентрируют при 50°C, переупаривают с водой (3×2 л), сушат на роторном испарителе при 60°C 5 ч при минимальном давлении. Полученную неоднородную массу заливают ацетоном (5 л) и перемешивают до формирования твердого однородного осадка. Сформировавшийся осадок отфильтровывают на фильтре Шотта, промывают ацетоном (1 л), сушат в сушильном шкафу (СШ) при 60°C в течении 72 ч. Получают сульфат ГББ, далее сульфат ГББ (1 эк., 1440 г, 3,7 мол) одной порцией добавляют к охлажденному до 3°C раствору КОН (1,5 эк., 311,4 г, 5,56 моль) в этаноле (14 л), перемешивают 2 ч и начинают барботировать CO<sub>2</sub> до pH 7-8. Осадок отфильтровывают на нутч-фильтре, промывают этанолом (1 л). Фильтрат концентрируют до объема 5 л и оставляют на 12 ч при -25°C, фильтруют. Фильтрат концентрируют, переупаривают с водой (3×1 л), (остаточный этанол контролируют по ЯМР). Таким образом, получают техническую внутреннюю соль бетаина в виде желтоватого масла с резким запахом в количестве 950 г (60%), которую используют на стадии получения солянокислой соли ГББ без дополнительной очистки. Для получения химически чистой внутренней соли ГББ проводят осветление активированным углем водного раствора технического продукта с последующим фильтрованием и лиофилизацией (выход продукта составляет 90-95%).

#### Пример 3.

Для получения гидрохлорида ГББ техническую внутреннюю соль бетаина в виде масла с резким запахом растворяют в 4 л воды и переносят в 10 литровый сосуд, при перемешивании добавляют соляную кислоту (1,5 эк., 1 л), при этом раствор незначительно разогревается. Раствор оставляют перемешиваться при комнатной температуре 12 ч. Реакционную массу концентрируют и переупаривают с водой (5×1 л) и сушат при минимальном давлении на роторном испарителе 5 ч. К полученной неоднородной массе добавляют ацетон (4 л) и перемешивают на роторном испарителе до формирования твердого однородного осадка. Сформировавшийся осадок отфильтровывают на фильтре Шотта, промывают ацетоном (1 л), сушат в ВСШ при 60°C 72 ч. Сухой желтоватый осадок (1200 г) растворяют в 5 л воды, добавляют 100 г активированного угля и перемешивают 3 ч. Суспензию отфильтровывают на фильтре Шотта, фильтрат концентрируют и сушат на роторном испарителе 5 ч. К полученной неоднородной массе добавляют ацетон (5 л) и перемешивают на роторном испарителе до формирования твердого однородного осадка. Сформировавшийся осадок отфильтровывают на фильтре Шотта, промывают ацетоном (1 л), сушат в ВСШ при 50°C 72 ч. Получено 1183 г гидрохлорида ГББ (67%).

#### Пример 4. Получение субстанции фармакопейного качества.

Из полученного на предыдущих стадиях продукта в виде гидрохлорида ГББ, либо в виде цвиттер-иона ГББ в условиях чистой зоны готовят водный раствор, состоящий из 500 г субстрата и 1.5 л дистиллированной воды, далее при перемешивании добавляют активированный уголь (10%, 50 г), полученную суспензию перемешивают в течении 20 мин, фильтруют через мембранный фильтр, осветленный фильтр замораживают при -30°C и помещают в лиофильную сушилку. Высушенный продукт тарируют в условиях чистой зоны.

Пример 5. Ведение процесса при t=15°C (вне заявленного диапазона). Демонстрируются более низкие выходы продукта.

К охлажденному до 15°C раствору КОН (5 эк., 2720,41 г, 48,49 моль) в воде (15 л) добавляют одной порцией ГАМК (1 эк., 1000 г, 9,70 моль) и при интенсивном перемешивании прикапывают диметилсульфат (5 эк., 6115,70 г, 48,49 моль). Далее заливают хлористый метилен (3 л) и экстрагируют им непрореагировавший избыток алкилятора. При интенсивном перемешивании через реакционную массу барботируют углекислоту. Водный раствор концентрируют на роторе, переупаривают с этиловым спиртом (3×2 л), полученный остаток сушат в ВСШ при 60°C 72 ч. Заливают этанолом (5 л) и перемешивают при 50°C и нормальном давлении 2-3 ч, полученную суспензию фильтруют на нутч-фильтре, осадок промывают этанолом. Фильтрат концентрируют и оставляют при температуре -25°C на 12 ч, далее фильтруют, затем упаривают досуха, переупаривают с водой (5×1 л). Таким образом, получают 1190 г соли ГББ и монометилового эфира серной кислоты (меньше на 30%, чем в примере №1). Полученную соль растворяют в

воде (4 л) и добавляют водную 35% соляную кислоту (0.7 л), перемешивают 12 ч при комнатной температуре, далее концентрируют при 50°C, переупаривают с водой (3×2 л), сушат на роторе при 60°C 5 ч при минимальном давлении. Полученную массу заливают ацетоном (5 л) и перемешивают до формирования осадка. Осадок отфильтровывают на фильтре Шотта, промывают ацетоном (1 л), сушат в СШ при 60°C 72 ч. Получают сульфат ГББ, далее сульфат ГББ (1 эк., 907 г, 2,33 мол) (получено меньше на 37%, чем по примеру №2) одной порцией добавляют к охлажденному до 15°C раствору КОН (1,5 эк., 196,1 г, 3,5 моль) в этаноле (10 л), перемешивают 2 ч и начинают барботировать CO<sub>2</sub> до pH 7-8. Осадок отфильтровывают на нутч-фильтре, промывают этанолом (1 л), концентрируют до объема 5 л и оставляют на 12 ч при -25°C, фильтруют. Фильтрат концентрируют, переупаривают с водой (3×1 л). Таким образом, получают техническую внутреннюю соль бетаина в количестве 475 г (50%) - на 50% меньше, чем по примеру №2.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения гамма-бутиробетаина из гамма-аминоасляной кислоты и диметилсульфата, отличающийся тем, что процесс осуществляют при температуре 0-5°C, в присутствии подходящего щелочного агента и диоксида углерода, с образованием соли гамма-бутиробетаина и монометилового эфира серной кислоты, дальнейшей экстракции указанной соли в подходящем растворителе и возможности ее последующего превращения в цвиттер-ион (внутреннюю соль) гамма-бутиробетаина, либо в гидрохлорид гамма-бутиробетаина;

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что дальнейшее превращение соли гамма-бутиробетаина и монометилового эфира серной кислоты в цвиттер-ион (внутреннюю соль) гамма-бутиробетаина осуществляют при ее взаимодействии с водной соляной кислотой в присутствии щелочного агента в подходящем растворителе с подкислением реакционной смеси диоксидом углерода;

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что процесс ведут при температуре 0-5°C;

4. Способ по п.2, отличающийся тем, что дальнейшее превращение цвиттер-иона (внутренней соли) гамма-бутиробетаина в гидрохлорид гамма-бутиробетаина осуществляют при его взаимодействии с соляной кислотой в водном растворе;

5. Способ по пп.1, 2, отличающийся тем, что подходящий щелочной агент выбирают из группы: гидроксид калия, гидроксид натрия;

6. Способ по пп.1, 2, отличающийся тем, что подходящий растворитель выбирают из группы: метанол, этанол, пропанол, изопропанол;

7. Способ по пп.1, 2, 4, отличающийся тем, что полученный гамма-бутиробетаин, либо гидрохлорид гамма-бутиробетаина дополнительно может быть очищен следующим способом: гамма-бутиробетаин, либо гидрохлорид гамма-бутиробетаина смешивают с дистиллированной водой в соотношении 1:3, добавляют активированный уголь, перемешивают и фильтруют, далее охлаждают фильтрат и подвергают лиофильной сушке.

Схема получения ГББ и его гидрохлоридной соли

