

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043550**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.05.31

(21) Номер заявки
202191161

(22) Дата подачи заявки
2019.10.25

(51) Int. Cl. **C07C 231/12** (2006.01)
C07C 231/24 (2006.01)
C07C 235/34 (2006.01)

(54) **НОВЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ (S)-2-(2-(4-ГИДРОКСИФЕНИЛ)АЦЕТАМИДО)-3-ФЕНИЛПРОПАНОВОЙ КИСЛОТЫ**

(31) **2018138021**

(32) **2018.10.29**

(33) **RU**

(43) **2021.07.26**

(86) **PCT/RU2019/050200**

(87) **WO 2020/091633 2020.05.07**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ" (RU)**

(72) Изобретатель:

**Небольсин Владимир Евгеньевич,
Кромова Татьяна Александровна (RU)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) **RU-C2-2309144**

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, p. 5398-5402, с. 5400, table 2, lines 3, 4

(57) 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%, не содержащей единичной примеси выше 0,1%, пригодной для использования в качестве фармацевтической субстанции в производстве различных видов лекарственных форм.

B1

043550

043550

B1

Область техники

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%, не содержащей единичной примеси выше 0,1%, пригодной для использования в качестве фармацевтической субстанции в производстве различных видов лекарственных форм.

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 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 - WO 2008/62379, 2008, A2);

б) гидролиз бензиловых эфиров в кислых средах, например, под действием раствора бромистого водорода в уксусной кислоте (Bayer Healthcare AG - WO 2008/25509, 2008, A1., Actelion Pharmaceuticals Ltd - WO 2007/17828, 2007, A2);

в) гидролиз бензиловых эфиров с использованием кислот Льюиса; например, использование безводного хлорида алюминия (III) (Gerona-Navarro, Guillermo; Bonache, MaAngeles; Rejero, Nuria; Garcia-Lopez, MaTeresa; Gonzalez-Muiz, Rosario - Heterocycles, 2002, vol. 57, #3, p. 501-513), бромид бора (III) (Merck Sharp and Dohme Corp.; Cackalamannil, Samuel; Chelliah, Marriappan; Xia, Yan - EP 2301930, 2016, B1) или хлорида железа (III) (Hansen, Stinne W.; Erichsen, Mette N.; Fu, Bingru; Bjørn-Yoshimoto, Walden E.; Abrahamsen, Bjarke; Hansen, 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);

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);

е) каталитическое дебензилирование с использованием в качестве восстанавливающего агента муравьиной кислоты и палладия на угле в качестве катализатора (Mittapalli, Gopi Kumar; Osornio, 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).

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, Cédric; Winter, Matthias; Neudörfel, Jörg-Martin; Schlörer, Nils; Kühne, Ronald; Schmalz, Hans-Günther - 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);

з) гидрирование бензиловых эфиров карбоновых кислот в атмосфере водорода с использованием в качестве катализатора скелетного никеля (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC - EP 1082127, 2005, B1., 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, Tzyu-Wen - Marine Drugs, 2015, vol. 13, #5, p. 3029-3045), липазы из *Candida Antarctica* (Barbayanni, 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, так как требования к химической чистоте фармацевтических субстанций особенно высоки. По этой причине оптимизация метода синтеза является важной задачей для технологии производства фармацевтических субстанций.

Очевидно также, 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 - WO 2015/66612, 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. 11226-11227) в присутствии нескольких эквивалентов 1,4-циклогексадиена. Реакцию проводят как при комнатной температуре, так и при температуре кипения растворителя.

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 - US 2012/202821, 2012, A1), вода (Jenkins, Thomas E.; Husfeld, Craig O.; Seroogy, Julie D.; Wray, Jonathan W. - US 2011/262355, 2011, A1), а также этанол (Atomic Energy Council-Institute of Nuclear Energy Research; LI, QINGYUN; LU, GUILIN; ZHANG, YU; XU, CHENG-FANG -TW2017/13632, 2017, A) и тетрагидрофуран (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LTMTTED - WO 2004/56748, 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 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 - WO 2005/30184, 2005, A2. 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 мас. %.

Таким образом, на основании анализа литературных источников было показано, что для получения (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-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 (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты из соответствующего бензолового эфира (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты, позволяющего получать (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановую кислоту чистотой выше 99,0%, не содержащую 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 (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановую кислоту (соединение II) чистотой выше 99,0%, 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, бензилового эфира (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты (в частности, 3-25% раствора) (соединения I) в изопропаноле при 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.

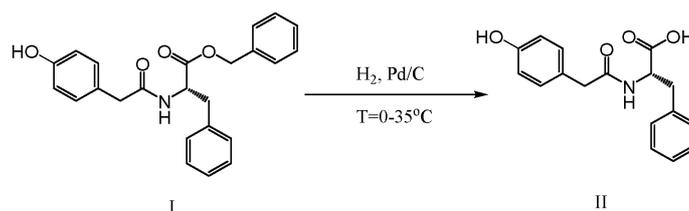


Схема получения (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетидами)-3-фенилпропановой кислоты опционально может включать стадию очистки путем превращения (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетидами)-3-фенилпропановой кислоты (соединения II) в соль под действием основания (например, бикарбоната натрия, бикарбоната аммония, водного раствора аммиака, бикарбоната калия и других) и последующую экстракцию нейтральных примесей органическим растворителем с последующим 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 органического растворителя.

Соединение (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетидами)-3-фенилпропановая кислота и ее способ получения описаны в патенте на изобретение RU 2309144. В патенте RU 2309144 для получения (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетидами)-3-фенилпропановой кислоты предлагается использовать гидрирование бензильного эфира (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетидами)-3-фенилпропановой кислоты (соединения I) в растворе метанола с использованием 10%-ного 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 53% до более чем 85%. Более того, в патенте RU 2309144 не описано способа выделения (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетидами)-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. 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 циклогексанола также 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 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. Также стоит отметить, что согласно руководству ICH Q3C, изопропанол является более безопасным растворителем.

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

Описание фигур

На фиг. 1 показаны кривые ВЭЖХ анализа образца (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетидами)-3-фенилпропановой кислоты, полученной методом гидрирования бензильного эфира (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетидами)-3-фенилпропановой кислоты на палладии, нанесенном на активированный уголь с использованием метанола в качестве растворителя после дополнительной перекристаллизации из воды.

На фиг. 2 показаны кривые ВЭЖХ анализа образца (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетидами)-3-фенилпропановой кислоты, полученной методом гидрирования бензильного эфира (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетидами)-3-фенилпропановой кислоты на палладии, нанесенном на активированный уголь с использованием метанола в качестве растворителя после дополнительной перекристаллизации из эфира.

На фиг. 3 показаны кривые ВЭЖХ анализа образца (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетидами)-3-фенилпропановой кислоты, полученной методом гидрирования бензильного эфира (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетидами)-3-фенилпропановой кислоты на палладии, нанесенном на активированный уголь с использованием этанола в качестве растворителя после дополнительной перекристаллизации из воды.

На фиг. 4 показаны кривые ВЭЖХ анализа образца (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетидами)-3-фенилпропановой кислоты, полученной методом гидрирования бензильного эфира (S)-2-(2-(4-

гидроксифенил)ацетидами)-3-фенилпропановой кислоты на палладии, нанесенном на активированный уголь с использованием этанола в качестве растворителя после дополнительной перекристаллизации из эфира.

На фиг. 5 показаны кривые ВЭЖХ анализа образца (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетидами)-3-фенилпропановой кислоты, полученной методом гидрирования бензилового эфира (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетидами)-3-фенилпропановой кислоты на палладии, нанесенном на активированный уголь с использованием диметилформамида в качестве растворителя после дополнительной перекристаллизации из воды.

На фиг. 6 показаны кривые ВЭЖХ анализа образца (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетидами)-3-фенилпропановой кислоты, полученной методом гидрирования бензилового эфира (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетидами)-3-фенилпропановой кислоты на палладии, нанесенном на активированный уголь с использованием диметилформамида в качестве растворителя после дополнительной перекристаллизации из эфира.

На фиг. 7 показаны кривые ВЭЖХ анализа образца (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетидами)-3-фенилпропановой кислоты, полученной методом гидрирования бензилового эфира (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетидами)-3-фенилпропановой кислоты на палладии, нанесенном на активированный уголь с использованием изопропанола в качестве растворителя.

На фиг. 8 показан спектр ядерного магнитного резонанса ^1H (Bruker DRX500,13, 500,13 МГц, DMSO-d_6) образца (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетидами)-3-фенилпропановой кислоты.

[^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 12.69 (s, 1H, C^7OONH), 9.17 (s, 1H, $\text{C}^{13}\text{-OH}$), 8.21 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, C^8ONH), 7.25 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, C^3H), 7.22-7.16 (m, 3H, C^2H , C^4H), 6.91 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, C^{11}H), 6.62 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, C^{12}H), 4.42 (ddd, $J=9.4$, 8.1, 4.9 Hz, 1H, C^6H), 3.30 (d, $J=14.1$ Hz, 1H, C^5H_a), 3.25 (d, $J=14.1$ Hz, 1H, C^5H_b), 3.05 (dd, $J=13.8$, 4.8 Hz, 1H, H_a), 2.86 (dd, $J=13.8$, 9.4 Hz, 1H, H_b).]

На фиг. 9 показан спектр ядерного магнитного резонанса ^{13}C (Bruker DRX500,13 125,76 МГц, DMSO-d_6) образца (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетидами)-3-фенилпропановой кислоты.

[^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ : 173.0 (C^7OONH), 170.6 (C^8ONH), 155.8 (C^{13}), 137.5 (C^1), 129.9 (C^{11}), 129.2 (C^2), 128.1 (C^3), 126.4 (C^4), 126.2 (C^{10}), 114.9 (C^{12}), 53.4 (C^6), 41.2 (C^9), 36.8 (C^5).]

На фиг. 10 показан масс-спектр высокого разрешения для образца (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетидами)-3-фенилпропановой кислоты.

Подробное раскрытие изобретения

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

Анализ образцов методом ВЭЖХ осуществляли на жидкостном хроматографе с автосэмплером, УФ-детектором, оснащенный колонкой Gemini C18, 4,6×250 мм, 5 μm .

Анализ образцов методом ЯМР осуществляли на приборе Bruker DRX с рабочей частотой 500,13, 500,13 МГц, в DMSO-d_6 .

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

Реализация каждого способа получения в отдельности.

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

Поскольку молекула исходного бензилового эфира (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетидами)-3-фенилпропановой кислоты (соединение I) содержит амидный фрагмент, также 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%-ному раствору бензилового эфира (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетидами)-3-фенилпропановой кислоты в соответствующем растворителе прибавляли 2.1 эквивалента гидроксида лития в виде 1 М водного раствора. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре контролируя протекание реакции методом ВЭЖХ. Результаты проведенных экспериментов приведены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты экспериментальных исследований получения (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетидами)-3-фенилпропановой кислоты методом щелочного гидролиза под действием 1 М 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	Тetraгидрофуран	30	2	37	<1
4	Тetraгидрофуран	25	8	100	>15

Как видно из полученных данных, метод щелочного гидролиза под действием 1 М водного раствора гидроксида лития не позволяет получать целевое соединение с высоким выходом, так как скорости гидролиза амидной и сложноэфирной связей в данной молекуле оказались сопоставимы. Также нужно отметить, что согласно результатам анализа реакционной смеси методом ВЭЖХ были обнаружены не только значительное образование п-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 также 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 также отметить, что попытки провести реакцию при комнатной температуре оказались не эффективны, так как в ходе экспериментов была зафиксирована низкая (~30%) конверсия исходного вещества. Результаты проведенных экспериментов приведены в табл. 2. Совокупность полученных экспериментальных данных делает данный метод неприменимым для получения целевого продукта чистой 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 (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановой кислоты на палладии, нанесенном на активированный уголь в присутствии 1,4-циклогексадиена

№	Растворитель	Температура, °C	Время		Сумма примесей, %
			реакции, часы	Конверсия, %	
5	Этанол	Кипячение	4	<30	>5
6	ТГФ:этанол 1:1 (об./об.)	Кипячение	4	35	>5
7	ТГФ: изопропанол 1:1 (об./об.)	Кипячение	4	<20	>5
8	Изопропанол	Кипячение	4	<20	>5
9	Диметилформамид	30	6	34	>5

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

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

Как видно из приведенных в табл. 3 данных, использование 2-5 мас.% катализатора не позволяет достигнуть приемлемой конверсии исходного соединения в целевую (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетамидо)-3-фенилпропановую кислоту.

Использование же 10 мас.% катализатора хоть и позволяет достичь удовлетворительных показателей конверсии, не допускает повторного использования катализатора без специальной регенерации. Также стоит отметить не соответствующее требованиям содержание палладия в полученных образцах, для удаления которого требуется применение специальных сорбентов, таких как ISOLUTE® Si-TMT или SiliaMetS® Thiol, что в сочетании с необходимостью регенерации катализатора после проведения реакции приведет к существенному удорожанию продукта.

Таблица 3

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

№	Растворитель	Массовая доля катализатора, %		Время реакции, часы	Конверсия, %	Сумма примесей, %
		от массы исх. вещества				
10	Этанол	2		24	35	>5
11	Этанол	5		24	79	>5
12	Этанол	10		6	10	>5 (Pd 167 м.д.)
13	Метанол	2		24	42	>5
14	Метанол	5		24	92	>5%
15	Метанол	10		6	100	>5 (Pd 313 м.д.)
16	Этилацетат	2		24	28	>5
17	Этилацетат	5		24	65	>5
18	Этилацетат	10		6	100	>5 (Pd 149 м.д.)

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

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 ч во всех использованных растворителях. Результаты проведенных экспериментов приведены в табл. 4.

Таблица 4

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

№	Растворитель	Температура, °С	Время		Сумма примесей, %
			реакции, часы	Конверсия, %	
19	Метанол	25	4	100	>5 (Ni 2400 м.д.)
20	Этанол	25	4	100	>5% (Ni 2670 м.д.)
21	Изопропанол	25	4	100	>5 (Ni 2600 м.д.)
22	Этилацетат	25	4	100	>5 (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)ацетамидо)-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 ч во всех использованных растворителях, а содержание палладия в полученных образцах составило меньше 5 м.д.,

что соответствует регуляторным требованиям. Результаты проведенных экспериментов приведены в табл. 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 трудноудаляемых примесей
24	Этанол	25	4	100	<5 (Pd <5 м.д.) Образование трудноудаляемых примесей
25	Изопропанол	25	4	100	<5 (Pd <5 м.д.) Трудноудаляемые примеси не образуются
26	Диметил-формамид	25	4	100	<5 (Pd <5 м.д.) Образование трудноудаляемых 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, табл. 5) образуются родственные примеси способные к ионизации в щелочной среде, что усложняет выделение продукта. Было также показано, что данные примеси не могут быть удалены путем кристаллизации полученной (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиламино)-3-фенилпропановой кислоты из воды (см. табл. 6). 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 6

Результаты экспериментальных исследований поиска путей очитки (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиламино)-3-фенилпропановой кислоты, полученной методом гидрирования бензилового эфира (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиламино)-3-фенилпропановой кислоты на палладии, нанесенном на активированный уголь в атмосфере водорода

№	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

Как видно из приведенных на фиг. 1 данных, после перекристаллизации из воды образца, полученного путем гидрирования бензилового эфира (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиламино)-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-(2-(4-гидроксифенил)ацетиламино)-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 ч.

По данным анализа методом ВЭЖХ образца (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиламино)-3-фенилпропановой кислоты перекристаллизованного из диэтилового эфира (фиг. 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 (фиг. 5 и 6, табл. 6).

Как видно из приведенных на фиг. 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 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 0.91, 1.63 и 2.09.

В результате проведенных исследований было показано, что для получения (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиламино)-3-фенилпропановой кислоты оптимально проводить реакцию в следующих условиях. К 10%-ному (по массе) раствору бензилового эфира (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиламино)-3-фенилпропановой кислоты в изопропанол добавляют 5 массовых процентов относительно массы исходного бензилового эфира катализатора в виде палладия на активированном угле содержащего 10 мас.% 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 порциями гидрокарбонат натрия или водный раствор аммиака до pH>7,5 и полученную смесь перемешивают до образования гомогенного раствора, дважды экстрагируют нейтральные примеси ди-хлорметаном (2×0,2 объема смеси), водную фазу отделяют, подкисляют до pH~2-3, выпавшее масло реагируют 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 (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиламино)-3-фенилпропановой кислоты можно проводить реакцию также в следующих условиях.

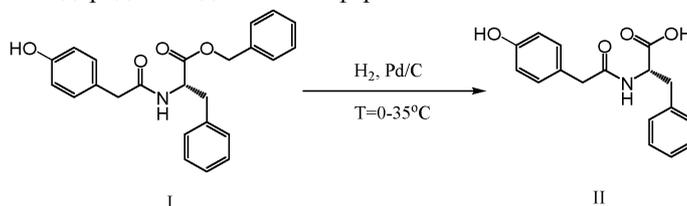
К 10%-ному (по массе) раствору бензилового эфира (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиламино)-3-фенилпропановой кислоты в метаноле добавляют 0,5 массовых процентов относительно массы исходного бензилового эфира катализатора в виде палладия на активированном угле содержащего 10 мас.% металла, и полученную смесь гидрируют в атмосфере водорода 1-45 атм до 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 (2×0,2 объема смеси), 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 эфира (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиламино)-3-фенилпропановой кислоты в изопропанол на палладии, нанесенном на активированный уголь в атмосфере водорода позволяет получать (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиламино)-3-фенилпропановую кислоту чистотой выше 99,0%, не содержащую единичной примеси выше 0,1% (см. фиг. 7), пригодную для использования в качестве фармацевтической субстанции в производстве различных видов лекарственных форм. Выход целевого продукта составляет 80-85%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



2. Способ по п.1, дополнительно включающий стадию очистки путем превращения (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиламино)-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.

3. Способ по п.2, где основание выбирают из бикарбоната натрия, бикарбоната аммония, водного раствора аммиака, бикарбоната калия.

4. Способ по п.2 или 3, где кислоту выбирают из соляной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты или лимонной кислоты.

5. Способ по п.2 или 3, дополнительно включающий стадию очистки полученной кислоты с использованием кристаллизации кислоты из воды или органического растворителя.

6. Способ по любому из пп.1-5, включающий гидрирование 3-25%-ного раствора бензилового эфира (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиламино)-3-фенилпропановой кислоты в изопропанол.

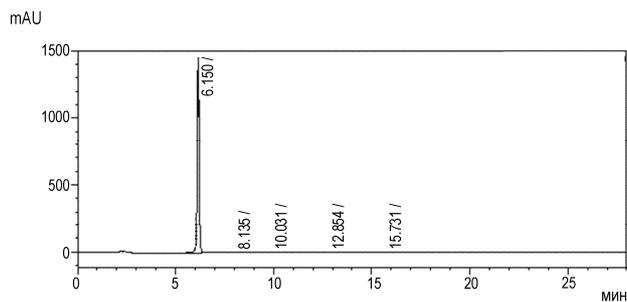
7. Способ по любому из пп.1-6, включающий использование в качестве растворителя для экстракции нейтральных примесей дихлорметана, хлороформа, этилацетата, бутилацетата, диэтилового эфира, метил-трет-бутилового эфира, толуола, бензола, ксилолов, метилизобутилкетона.

8. Способ по любому из пп.1-7, включающий использование в качестве растворителей для кристаллизации диэтилового эфира, дихлорметана, трихлорметана, толуола, водных растворов этанола, ацетона, метилизобутилкетона.

9. Способ по п.1, где к 10%-ному (по массе) раствору бензилового эфира (S)-2-(2-(4-гидроксифенил)ацетиламино)-3-фенилпропановой кислоты в изопропанол прибавляют 5 мас.% катализатора относительно массы исходного бензилового эфира в виде палладия на активированном угле, содержащего 10 мас.% 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 порциями гидрокарбонат натрия или водный раствор аммиака до pH>7,5, полученную смесь перемешивают до образования гомогенного раствора, дважды экстрагируют нейтральные примеси дихлорметаном (2×0,2 объема смеси), затем водную фазу отделяют, подкисляют до pH~2-3 и полученное выпавшее масло растирают, в результате чего происходит кристаллизация продукта, затем продукт отделяют фильтрованием и промывают водой до нейтральной реакции промывных вод, полученный продукт сушат.

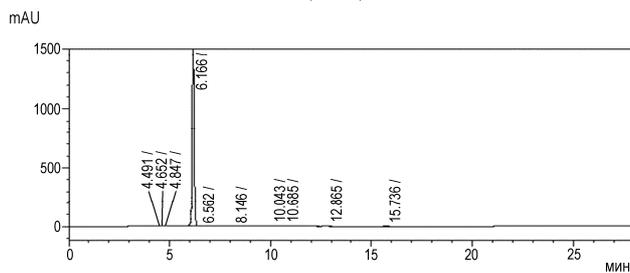
043550

PDA хроматограмма



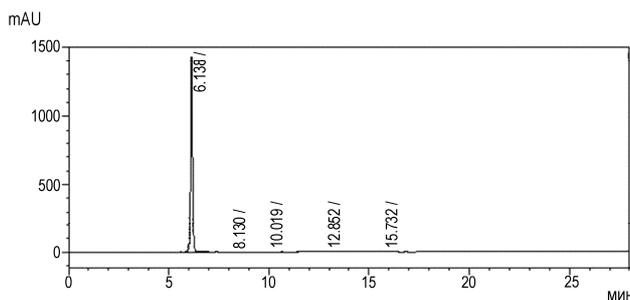
Фиг. 1

PDA хроматограмма



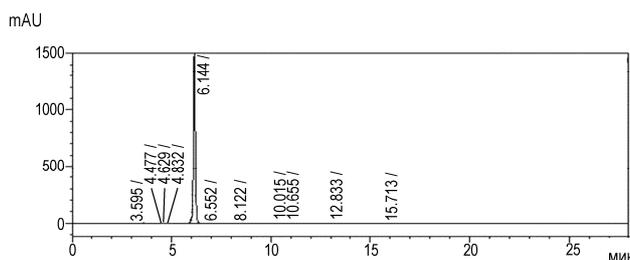
Фиг. 2

PDA хроматограмма



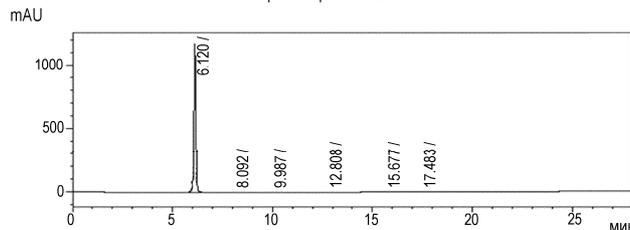
Фиг. 3

PDA хроматограмма



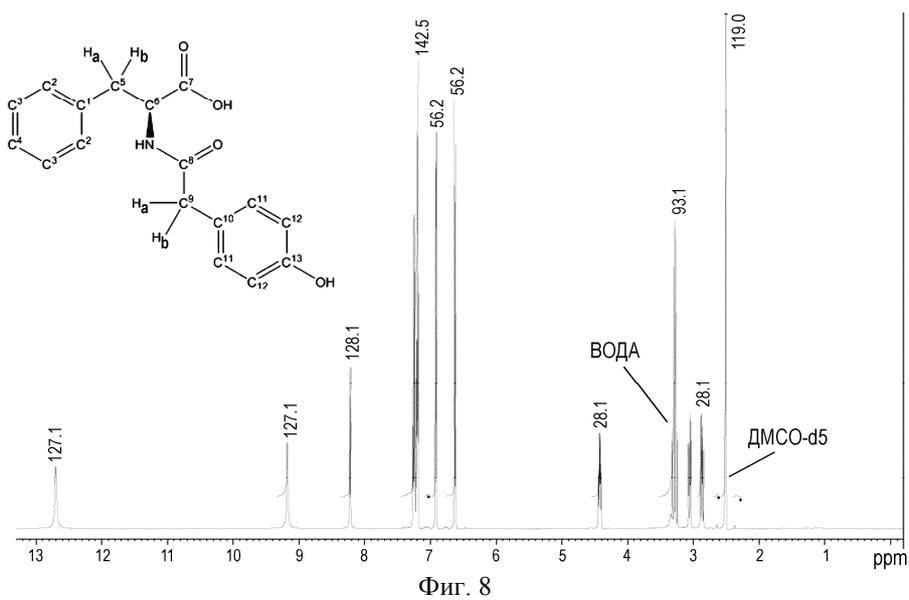
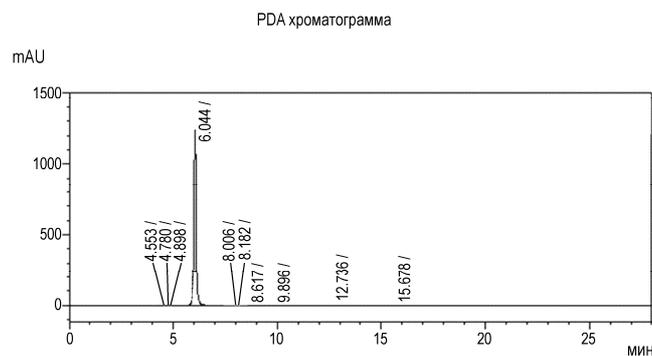
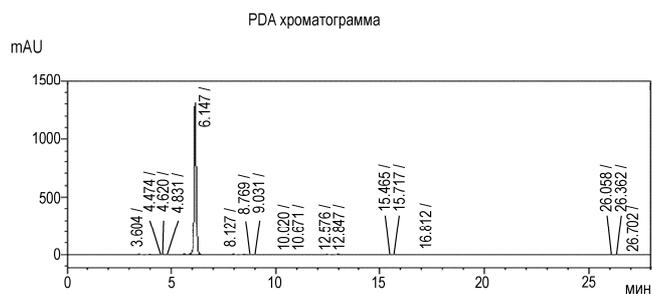
Фиг. 4

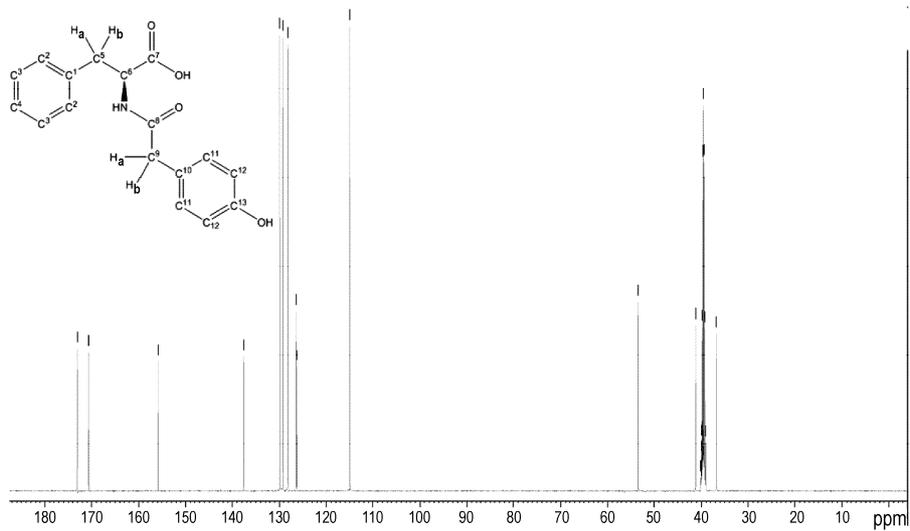
PDA хроматограмма XC155



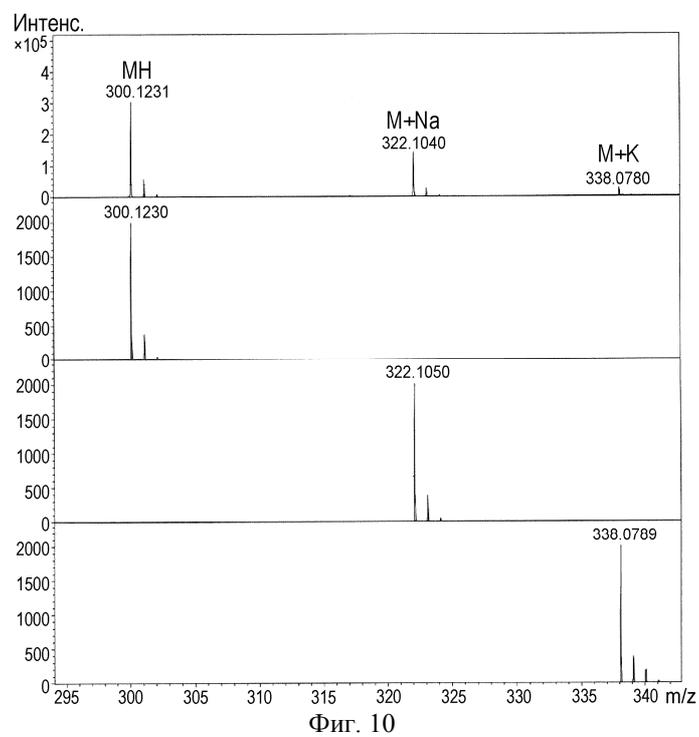
Фиг. 5

043550





Фиг. 9



Фиг. 10

