



(51) МПК
С07С 231/12 (2006.01)
С07С 231/20 (2006.01)
С07С 233/47 (2006.01)
С07С 233/87 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011133749/04, 12.01.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 12.01.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 13.01.2009 CN 200910045210.1

(43) Дата публикации заявки: 20.02.2013 Бюл. № 5

(45) Опубликовано: 20.06.2014 Бюл. № 17

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Yuichiro Yabe et al.: "Analogues of luteinizing hormone-releasing hormone with modification in position" Chemical & pharmaceutical bulletin, 1976, vol.24, no.12, p.3149-3157. Inguibert N. et al.: "In vivo properties of thiol inhibitors of the three vasopeptidases nep, ace and ece are improved by introduction of a 7-azatryptophan in P'2 (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 15.08.2011

(86) Заявка РСТ:
 CN 2010/070144 (12.01.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2010/081410 (22.07.2010)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Большая Спасская, 25, стр. 3, ООО "Юридическая фирма "Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):

Гуолян ЧЖУ (CN),
 Лицзунь ЯН (CN),
 Ин ЛИНЬ (CN),
 Цзи ИН (CN)

(73) Патентообладатель(и):

ЧЖЭЦЗЯН ЦЗЮЧЖОУ
 ФАРМАСЬЮТИКЛ КО., ЛТД. (CN),
 НОВАРТИС АГ (CH)

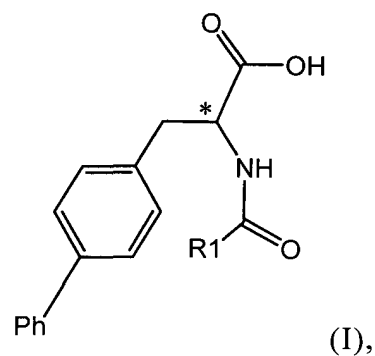
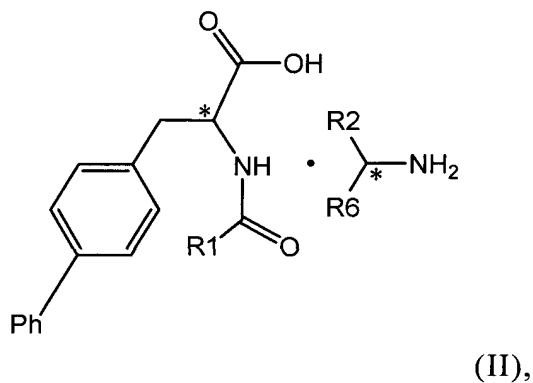
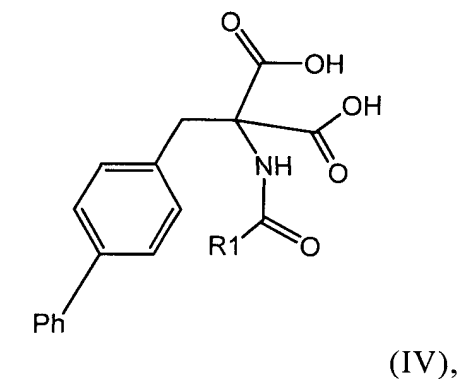
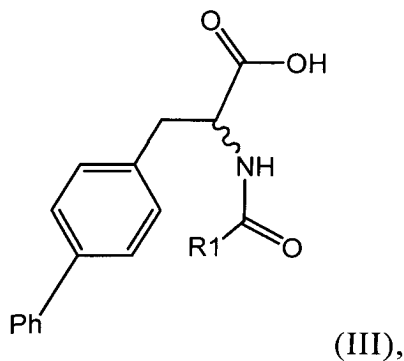
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ И ВЫДЕЛЕНИЯ 2-АЦИЛАМИНО-3-ДИФЕНИЛПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к одностадийному способу получения соединения формулы (III), в которой R1 представляет собой (C₁-C₇)алкил или замещенный или незамещенный (C₆-C₁₀)арил, такой как фенил или пара-хлорфенил. Способ заключается в превращении соединения формулы

(IV) в соединение формулы (II) при нагревании в присутствии растворителя или без него. Также изобретение относится к хиральному соединению формулы (II), к способу его получения, включающему взаимодействие соединения формулы (III) с хиральным амином формулы (V) и разделение полученной смеси диастереомеров

через кристаллизацию, и к применению указанного соединения в синтезе ингибитора НЭП (нейтральной эндопептидазы) или его пролекарства, включающему в качестве остова γ -амино- δ -бифенил- α -метилкарбоновую кислоту или сложный эфир кислоты. Изобретение также включает альтернативные способы получения соединения формулы (I), заключающиеся в обработке соединения формулы (II) кислотным реагентом. Технический результат - новые промежуточные соединения и новые способы получения соединений, применимых в синтезе ингибиторов НЭП. 7 н. и 16 з.п. ф-лы, 4 ил., 34 пр.



(56) (продолжение):

position" *Journal of peptide research*, 2004, vol.63, no.2, p.99-107. Ksander G.M. et al.: "Dicarboxylic acid dipeptide neutral endopeptidase inhibitors" *Journal of medicinal chemistry*, 1995, vol.38, no.10, p.1689-1700. JP 2003261522 A, 19.09.2003. WO 1998/047876 A1, 29.10.1998. RU 2311405 C1, 27.11.2007. RU 2323212 C2, 27.04.2008

RU 2520215 C2

RU 2520215 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07C 231/12 (2006.01)
C07C 231/20 (2006.01)
C07C 233/47 (2006.01)
C07C 233/87 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION(21)(22) Application: **2011133749/04, 12.01.2010**(24) Effective date for property rights:
12.01.2010

Priority:

(30) Convention priority:
13.01.2009 CN 200910045210.1(43) Application published: **20.02.2013** Bull. № 5(45) Date of publication: **20.06.2014** Bull. № 17(85) Commencement of national phase: **15.08.2011**(86) PCT application:
CN 2010/070144 (12.01.2010)(87) PCT publication:
WO 2010/081410 (22.07.2010)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja, 25, str. 3,
OOO "Juridicheskaja firma "Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**Guoljan ChZhU (CN),
Litszun' JaN (CN),
In LIN' (CN),
Tszu IN (CN)**

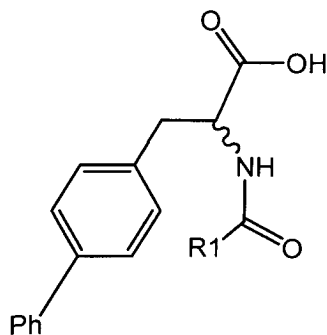
(73) Proprietor(s):

**ChZhEhTsZJaN TsZJuChZhOU
FARMAS'JU'TIKL KO., LTD. (CN),
NOVARTIS AG (CH)****(54) METHOD OF PRODUCING AND EXTRACTING 2-ACYLAMINO-3-DIPHENYLPROPIONIC ACID**

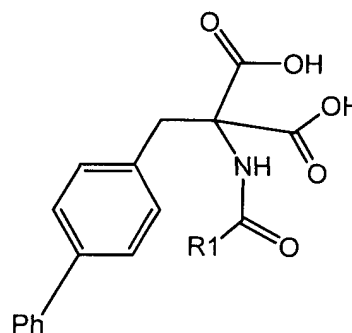
(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a single-step method of producing a compound of formula



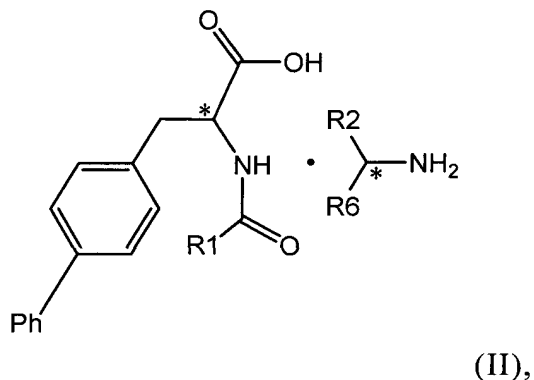
p o u n d o f f o r m u l a



(IV)into

wherein R1 represents (C₁-C₇)alkyl or substituted or unsubstituted (C₆-C₁₀)aryl, such as phenyl or para-chlorophenyl. The method involves converting a com-

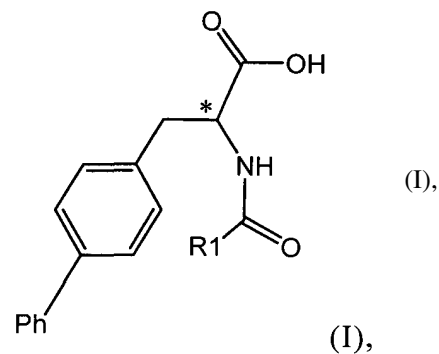
a compound for formula



(II) while heating in the presence or absence of a solvent. The invention also relates to chiral compound of formula (II), a method for production thereof, which involves reaction of a compound of formula (III) with a chiral amine of formula (V) and separation the obtained mixture of diastereomers via crystallisation, and use of said compound in synthesis of a neutral endopeptidase (NEP) inhibitor or prodrug thereof, which in-

cludes γ -amino- δ -biphenyl- α -methylcarboxylic acid or acid ester as a supporting structure. The invention also discloses alternative methods of producing a compound

of formula



involving treating a compound of formula (II) with an acid reagent.

EFFECT: novel intermediate compounds and novel methods of producing compounds used in synthesis of NEP inhibitors.

23 cl, 4 dwg, 34 ex

R U 2 5 2 0 2 1 5 C 2

R U 2 5 2 0 2 1 5 C 2

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к новому способу, новым стадиям способа и новым промежуточным соединениям, применимым в синтезе фармацевтически активных соединений, в частности ингибиторов нейтральной эндопептидазы (НЭП).

5 Предпосылки к созданию изобретения

Настоящее изобретение относится к способу получения N-ацильных производных бифенилаланина. N-ацильные производные бифенилаланина представляют собой ключевые промежуточные соединения в синтезе фармацевтически активных соединений, в частности ингибиторов нейтральной эндопептидазы (НЭП), таких как описанные в
10 патентах США US 4722810, US 5223516, US 4610816, US 4929641, заявке на патент ЮАР 84/0670, заявке на патент Соединенного Королевства UK 69578, патенте США US 5217996, европейском патенте EP 00342850, патенте Великобритании GB 02218983, международной заявке на изобретение WO 92/14706, европейском патенте EP 0034391 1, японском патенте JP 06234754, европейском патенте EP 00361365, международной
15 заявке на изобретение WO 90/09374, японском патенте JP 07157459, международной заявке на изобретение WO 94/15908, патентах США US 5273990, US 5294632, US 5250522, европейском патенте EP 00636621, международной заявке на изобретение WO 93/09101, европейском патенте EP 00590442, международных заявках на изобретение WO 93/10773, WO2008/031567 и патенте США US 5217996.

20 Как правило, способы синтеза для получения производных бифенилаланина используют дорогостоящие исходные материалы, такие как D-тирозин не природного происхождения. Более того, указанные способы требуют применения ангидрида трифторметансульфокислоты, который также является дорогостоящим, для активации фенольной гидроксигруппы, с целью осуществления реакции сочетания арилов, ведущей
25 к искомой бифенильной структуре. Один из примеров подобного подхода к синтезу описан в Journal of Medicinal Chemistry, 1995, том 38 вып.10, стр.1689-1700. Схема 1 иллюстрирует один из этих способов:

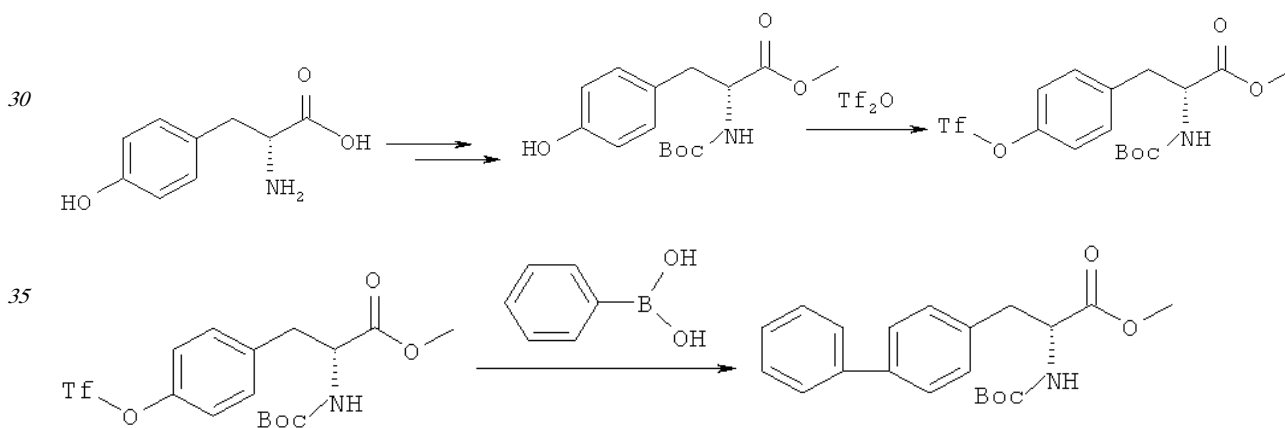
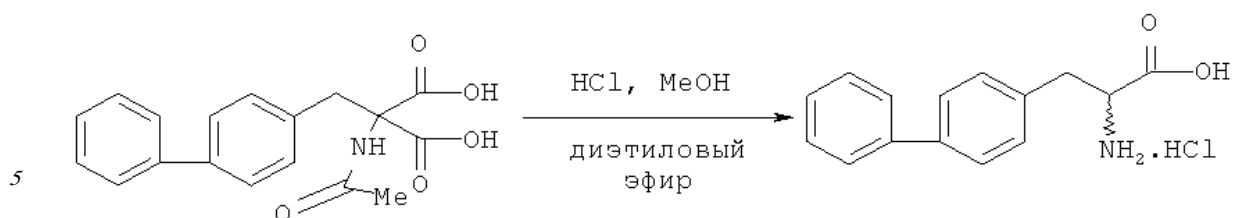


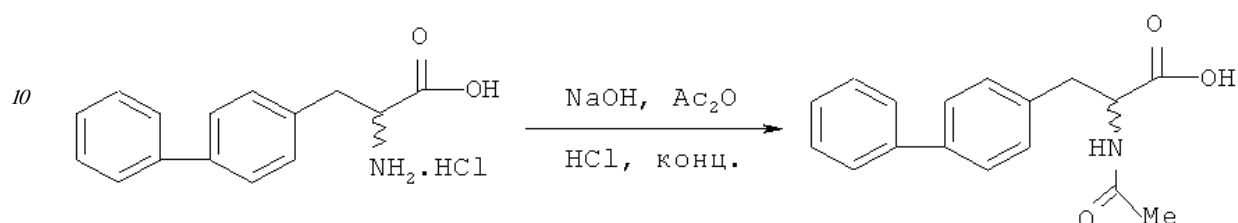
Схема 1

Способ получения 2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты описан в Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1976, 24 (12), 3149-57. Указанный способ включает стадии 1) и 2), схематически представленные ниже:

45 Стадия 1)



Стадия 2)



15 Недостаток этого способа заключается в том, что в реакционных условиях первой стадии ацетильная группа снимается, вследствие чего необходима дополнительная химическая стадия, для того чтобы вернуть ее обратно. Такое нежелательное снятие ацетильной группы делает этот способ непривлекательным как с точки зрения экономии химических усилий, так и в связи со стоимостью реагентов. Более того, этот способ не

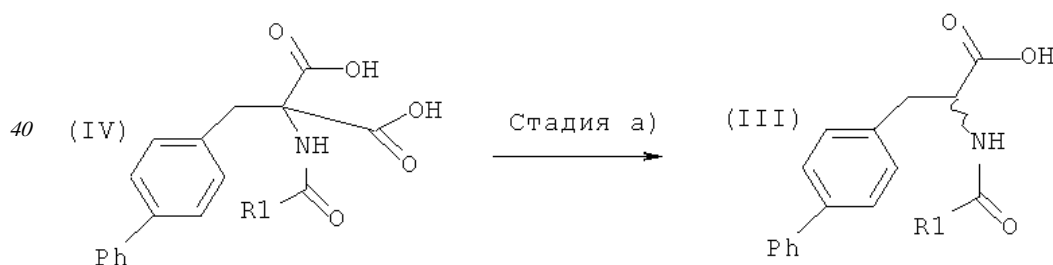
20 предоставляет возможности получения энантимерно чистой 2-ациламино-3-бифенилпропионовой кислоты, в частности, он не позволяет получать (S)- 2-ациламино-3-бифенилпропионовую кислоту, которая, как было указано выше, является ключевым промежуточным соединением в синтезе фармацевтически активных соединений, в частности ингибиторов нейтральной эндопептидазы (НЭП).

25 Таким образом, присутствует существенная потребность в разработке недорогих способов получения производных бифенилаланина. Как было обнаружено, настоящее изобретение удовлетворяет данной цели и, таким образом, предлагает способ, который обладает преимуществами с точки зрения промышленного производства.

Краткое описание изобретения

30 Объектом настоящего изобретения является способ получения N-ацилбифенилаланина формулы (I), как он определен в контексте. Новый способ согласно настоящему изобретению, предназначенный для получения хирального соединения формулы (I), представлен на схеме 2, в которой

- 35
- стадии а), b) и с) отвечают приводимым в контексте определениям,
 - соединения формул (I), (II), (III) и (IV) отвечают приводимым в контексте определениям, а
 - символ "*" обозначает хиральный центр с абсолютной конфигурацией (R) или (S),



45

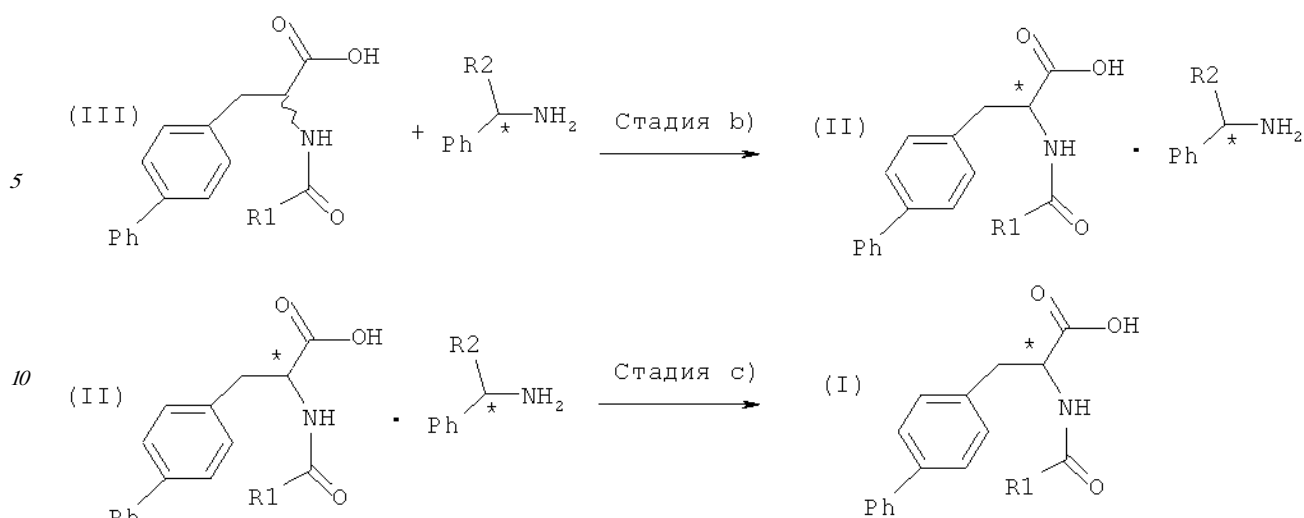


Схема 2

15 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения способ по настоящему изобретению обеспечивает получение соединения формулы (Ia), как это представлено на схеме 3, в которой

- стадии а), б) и с) отвечают приводимым в контексте определениям и

20 - соединения формул (Ia), (IIa), (III) и (IV) отвечают приводимым в контексте определениям.

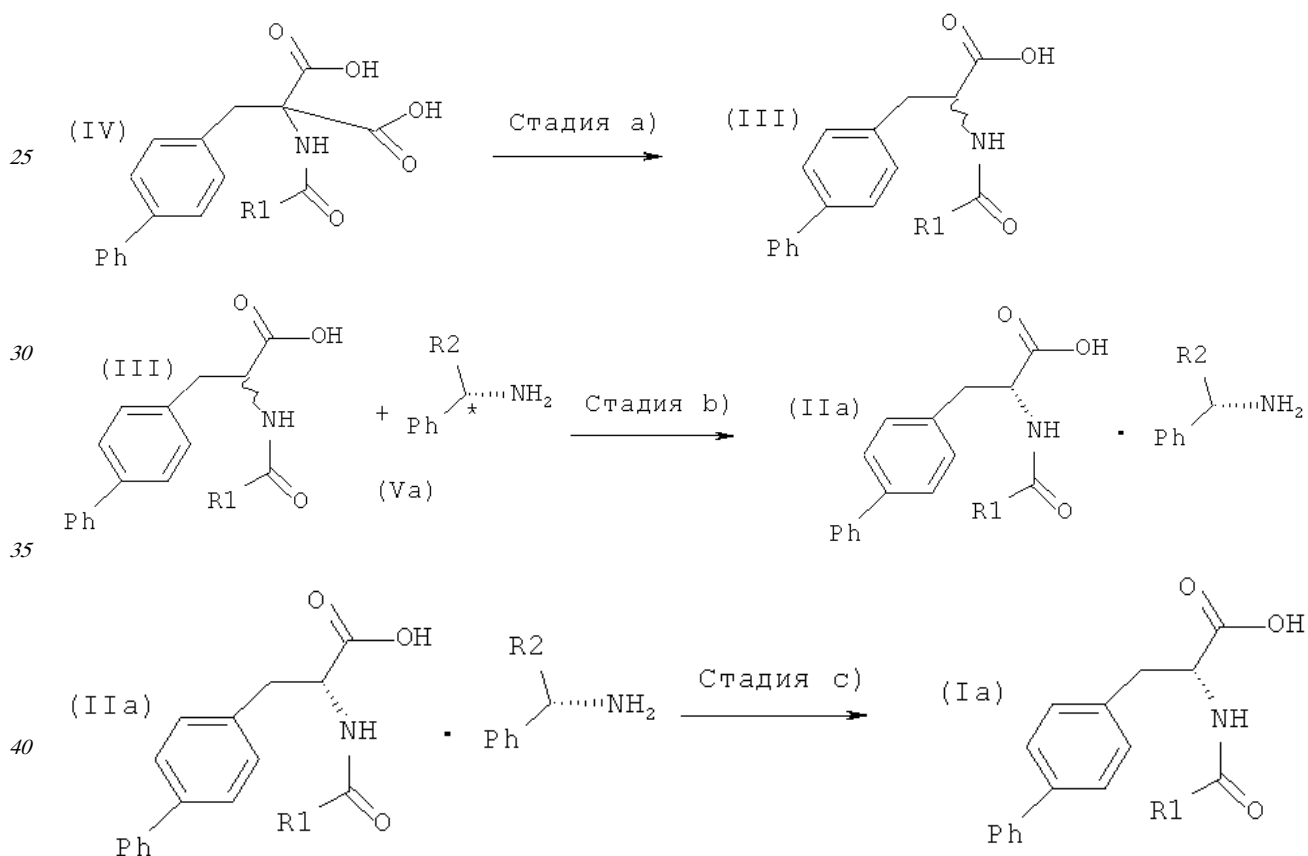


Схема 3

45 В другом варианте осуществления настоящего изобретения способ по настоящему изобретению обеспечивает получение соединения формулы (Ib), как это представлено на схеме 4, в которой

- стадии а), б) и с) отвечают приводимым в контексте определениям и

- соединения формул (Ib), (IIb), (III) и (IV) отвечают приводимым в контексте определениям.

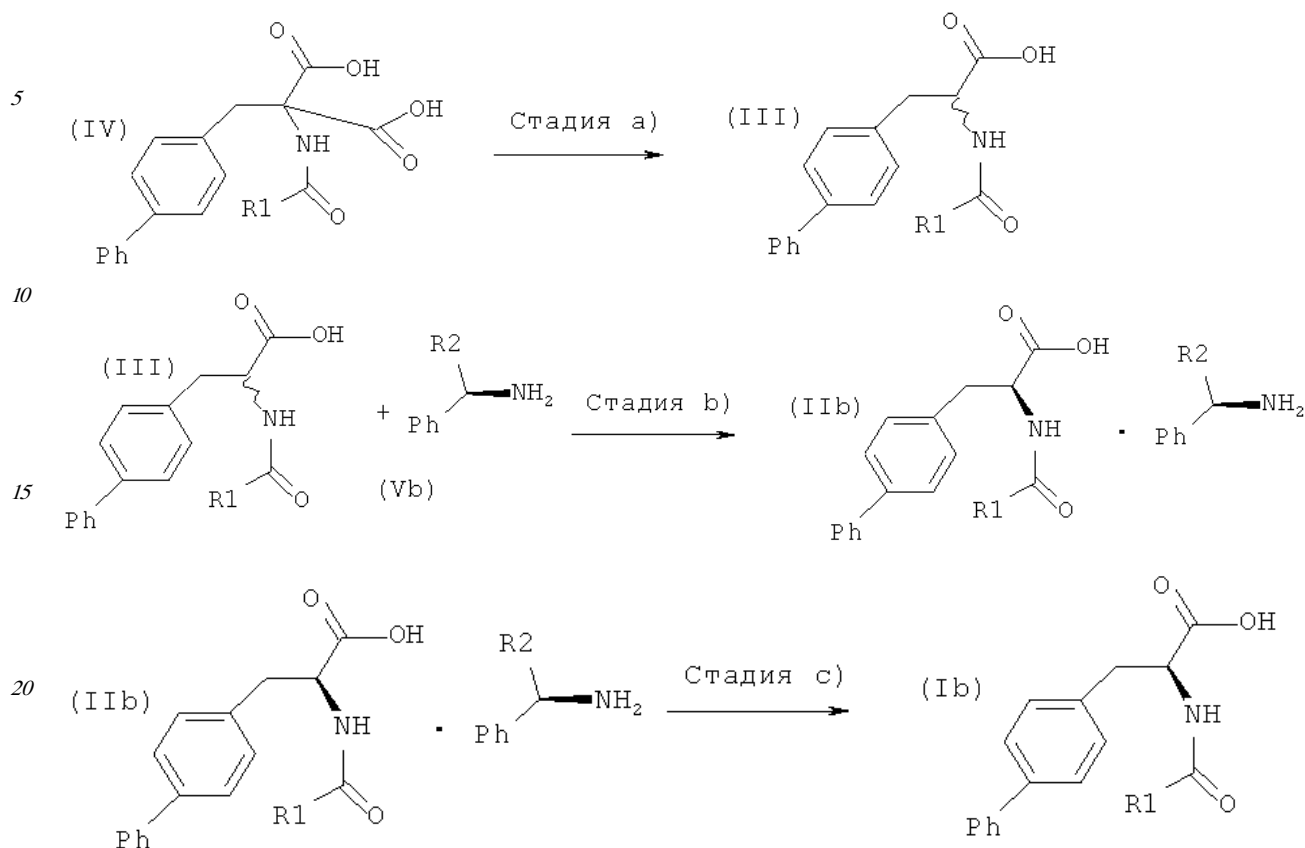


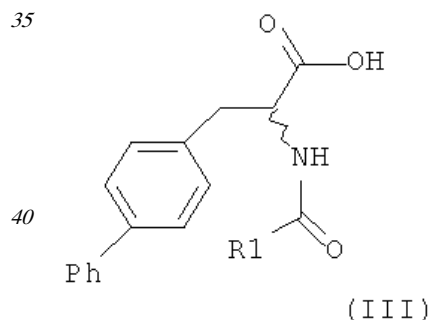
Схема 4

Хиральное соединение формулы (I) может быть преобразовано в ингибиторы нейтральной эндопептидазы (НЭП), например, как это описано в Journal of Medicinal Chemistry, 1995, том 38, вып.10, 1691, и в указанных выше патентных документах, содержание каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки во всей своей полноте.

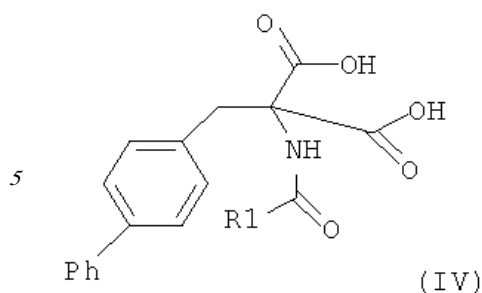
Подробное описание изобретения

Стадия а

В первом варианте осуществления настоящего изобретения его объектом является способ получения соединения формулы (III) или его соли,



в котором R1 представляет собой (C₁-C₇)алкил, такой как метил или этил, или замещенный или незамещенный (C₆-C₁₀)арил, такой как фенил или пара-хлорфенил, включающий осуществления превращения соединения формулы (IV) или его соли



10 в котором R1 соответствует определению, приведенному для соединения формулы (III), в условиях, обеспечивающих протекание декарбоксилирования, с целью получения соединения формулы (III).

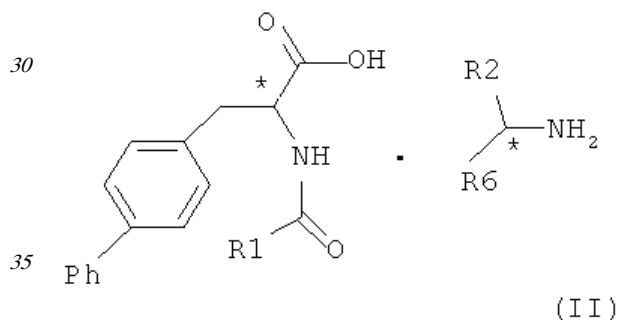
15 Стадия а) может быть осуществлена в общеизвестных в соответствующей области растворителях, например в присутствии растворителя (именуемого «растворитель 1»), выбранного из группы, включающей воду, толуол, ксилол, этилбензол, хлорбензол, дихлорбензол, нитробензол, N,N-диметилформамид (ДМФ) и 1-метил-2-пирролидон (НМП). Количество указанного растворителя 1 может составлять, например, от 0- до 50-кратного избытка над задействуемым количеством (по массе) растворяемого

20 вещества формулы (IV), как оно определено в контексте. Как правило, условия реакции декарбоксилирования достигаются посредством нагревания, в частности, стадию а) осуществляют при температуре реакционной смеси от 80°C до 250°C. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения стадию а) осуществляют при температуре кипения растворителя 1, как он определен в контексте, с обратным холодильником.

25 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения время взаимодействия на стадии а) составляет от 2 до 48 часов.

Стадия б)

В другом варианте осуществления настоящего изобретения его объектом является способ получения хирального соединения формулы (II),



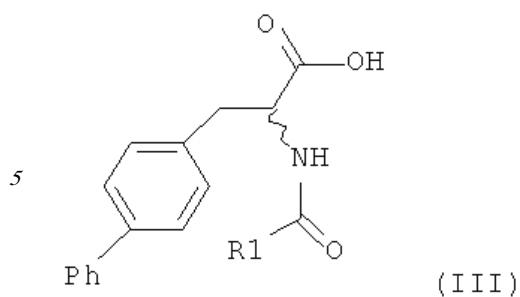
в котором

40 R1 представляет собой (C₁-C₇)алкил, такой как метил или этил, или замещенный или незамещенный (C₆-C₁₀)арил, такой как фенил или пара-хлорфенил,

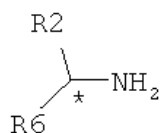
R2 представляет собой (C₁-C₇)алкил, такой как метил, или представляет собой остаток R3R4NC(=O)- или R5OC(=O)-, в котором R3 и R4 независимо выбраны из водорода или (C₁-C₇)алкила, а R5 представляет собой (C₁-C₇)алкил,

45 R6 представляет собой (C₆-C₁₀)арил, такой как фенил, а

символ "*" обозначает хиральный центр с абсолютной конфигурацией (R) или (S), включающий введение соединения формулы (III) или его соли,

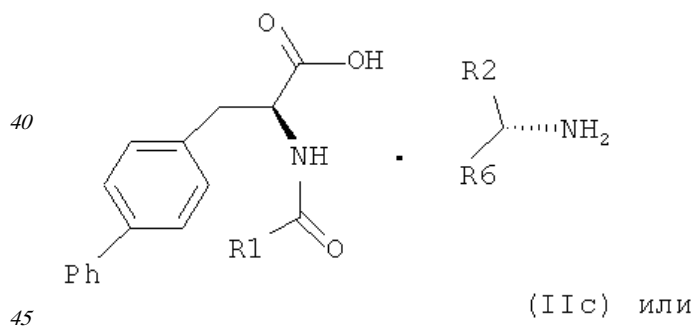
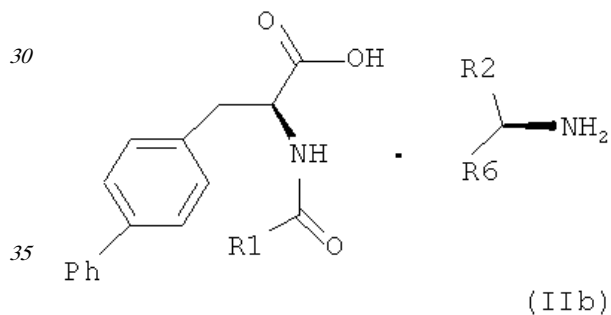
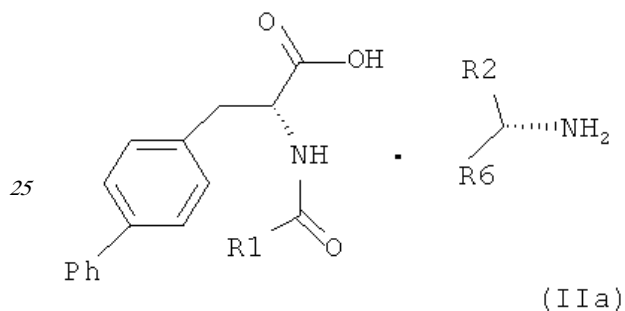


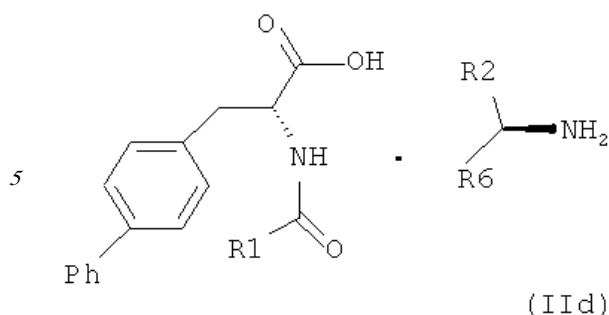
10 в которой радикал R1 отвечает определениям, приведенным для соединения формулы (II), во взаимодействие с хиральным амином формулы (V), R2



15 в котором радикалы R2 и R6 отвечают определениям, приведенным для соединения формулы (II), а символ "*" обозначает хиральный центр с абсолютной конфигурацией (R) или (S), а также разделение получаемой таким образом смеси диастереомеров посредством кристаллизации с целью получения соединения формулы (II).

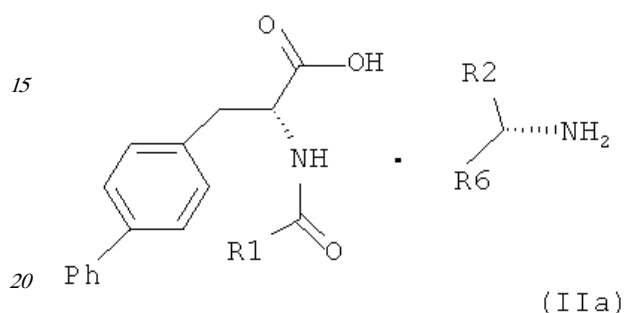
20 Хиральное соединение формулы (II), как оно определено в контексте, представляет собой соединение формулы





10 в котором заместители R1, R2 и R6 отвечают определениям, приведенным для соединения формулы (II).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения его объектом является способ получения хирального соединения формулы (IIa)

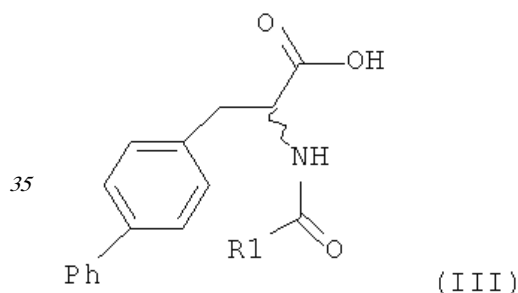


в котором

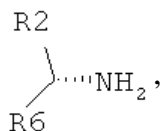
R1 представляет собой (C₁-C₇)алкил, такой как метил или этил, или замещенный или незамещенный (C₆-C₁₀)арил, такой как фенил или пара-хлорфенил,

25 R2 представляет собой (C₁-C₇)алкил, такой как метил, или представляет собой остаток R₃R₄NC(=O)- или R₅OC(=O)-, в котором R₃ и R₄ независимо выбраны из водорода или (C₁-C₇)алкила, а R₅ представляет собой (C₁-C₇)алкил,

30 R6 представляет собой (C₆-C₁₀)арил, такой как фенил, включающий введение соединения формулы (III) или его соли

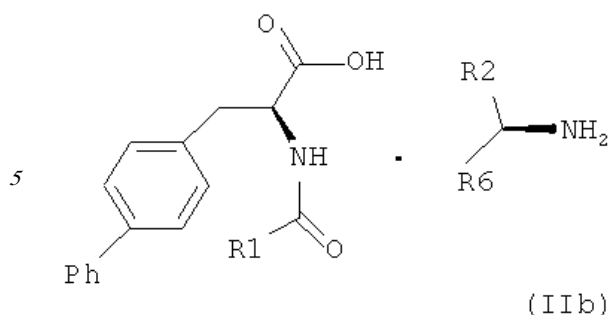


40 в котором R1 отвечает определениям, приведенным для для соединения формулы (IIa), во взаимодействие с хиральным амином формулы (Va)



45 в котором заместители R2 и R6 отвечают определениям, приведенным для соединения формулы (IIa), а также разделение получаемой таким образом смеси диастереомеров посредством кристаллизации с целью получения соединения формулы (II).

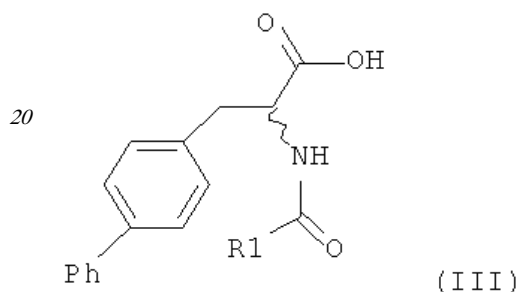
В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения его объектом является способ получения хирального соединения формулы (IIb),



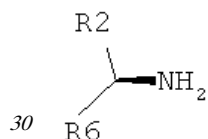
10 в котором R1 представляет собой (C₁-C₇)алкил, такой как метил или этил, или замещенный или незамещенный (C₆-C₁₀)арил, такой как фенил или пара-хлорфенил,

R2 представляет собой (C₁-C₇)алкил, такой как метил, или представляет собой остаток R3R4NC(=O)- или R5OC(=O)-, в котором R3 и R4 независимо выбраны из водорода или (C₁-C₇)алкила, а R5 представляет собой (C₁-C₇)алкил,

15 R6 представляет собой (C₆-C₁₀)арил, такой как фенил, включающий введение соединения формулы (III) или его соли



25 в которой R1 отвечает определениям, приведенным для для соединения формулы (IIb), во взаимодействие с хиральным амином формулы (Vb)



в котором заместители R2 и R6 отвечают определениям, приведенным для соединения формулы (IIb), а также разделение получаемой таким образом смеси диастереомеров посредством кристаллизации с целью получения соединения формулы (IIb).

35 Описанные выше реакции осуществляют в общеизвестных в соответствующей области растворителях. Например, растворитель (именуемый «растворитель 2») выбирают из метанола, этанола, изопропанола и их водных растворов. Растворитель, добавляемый для кристаллизации, может отличаться от растворителя, используемого при получении соединения формулы (III). Задельствуемое количество (по массе) растворителя 2 может составлять, например, от 10 до 50-кратного избытка по отношению к количеству

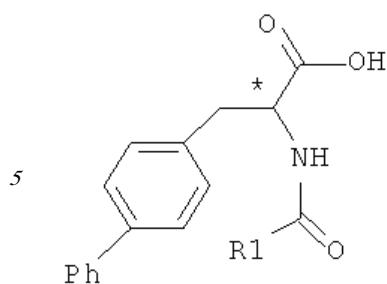
40 соединения формулы (III), как оно определено в контексте.

В частности, стадию b) осуществляют при температуре от -10°C до 40°C. В частности, кристаллизацию осуществляют при температуре от 0°C до 40°C.

45 Как правило, на стадии b) мольное отношение соединения формулы (III), 2-ациламино-3-бифенилпропановой кислоты, как оно определено в контексте, и соединения формулы (V), (Va) или (Vb), как оно определено в контексте, составляет 1,0: (от 0,5 до 3,0).

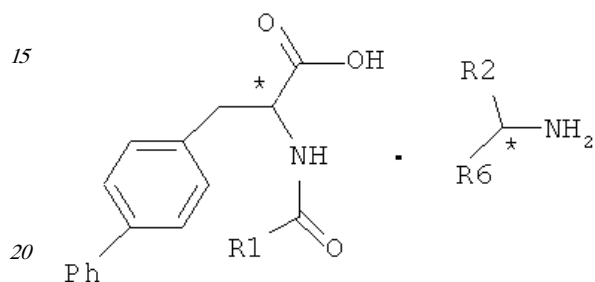
Стадия с:

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения его объектом является способ получения хирального соединения формулы (I) или его соли



(I)

10 в котором R1 представляет собой (C₁-C₇)алкил, такой как метил или этил, или замещенный или незамещенный (C₆-C₁₀)арил, такой как фенил или пара-хлорфенил, а символ "*" обозначает хиральный центр с абсолютной конфигурацией (R) или (S), включающий обработку хирального соединения формулы (II)



(II)

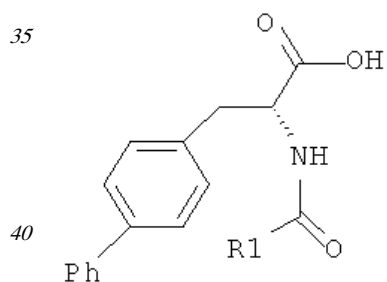
в котором

25 R1 представляет собой (C₁-C₇)алкил, такой как метил или этил, или замещенный или незамещенный (C₆-C₁₀)арил, такой как фенил или пара-хлорфенил,

R2 представляет собой (C₁-C₇)алкил, такой как метил, или представляет собой остаток R₃R₄NC(=O)- или R₅OC(=O)-, в котором R₃ и R₄ независимо выбраны из водорода или (C₁-C₇)алкила, а R₅ представляет собой (C₁-C₇)алкил,

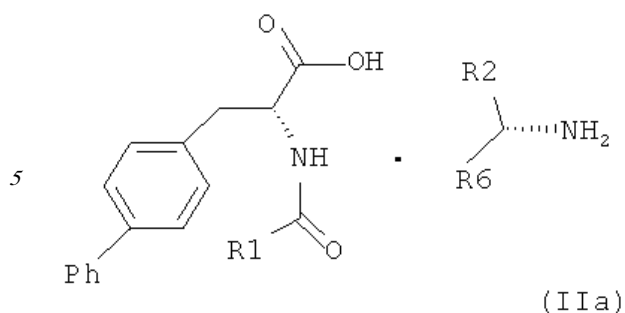
30 R₆ представляет собой (C₆-C₁₀)арил, такой как фенил, а символ "*" обозначает хиральный центр с абсолютной конфигурацией (R) или (S), кислотным реагентом с целью получения соединения формулы (I).

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения его объектом является способ получения соединения формулы (Ia) или его соли



(I a)

45 в котором R1 представляет собой (C₁-C₇)алкил, такой как метил или этил, или замещенный или незамещенный (C₆-C₁₀)арил, такой как фенил или пара-хлорфенил, включающий обработку соединения формулы (IIa),



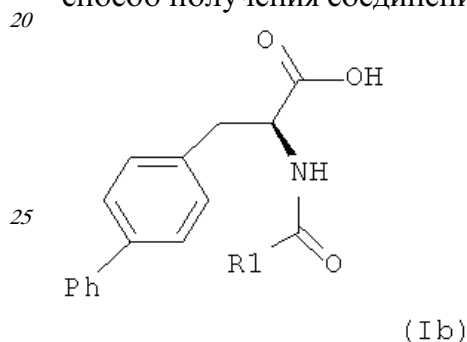
в котором

10 R1 представляет собой (C₁-C₇)алкил, такой как метил или этил, или замещенный или незамещенный (C₆-C₁₀)арил, такой как фенил или пара-хлорфенил,

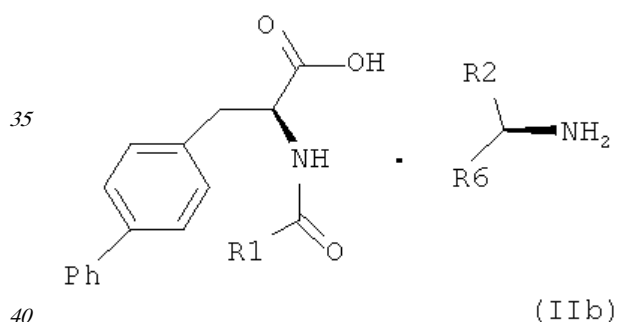
R2 представляет собой (C₁-C₇)алкил, такой как метил, или представляет собой остаток R₃R₄NC(=O)- или R₅OC(=O)-, в котором R₃ и R₄ независимо выбраны из водорода или
15 (C₁-C₇)алкила, а R₅ представляет собой (C₁-C₇)алкил, а

R₆ представляет собой (C₆-C₁₀)арил, такой как фенил, кислотным реагентом с целью получения соединения формулы (I).

Веще одном варианте осуществления настоящего изобретения его объектом является способ получения соединения формулы (Ib) или его соли



30 в котором R1 представляет собой (C₁-C₇)алкил, такой как метил или этил, или замещенный или незамещенный (C₆-C₁₀)арил, такой как фенил или пара-хлорфенил, включающий обработку соединения формулы (Ib)



в котором

R1 представляет собой (C₁-C₇)алкил, такой как метил или этил, или замещенный или незамещенный (C₆-C₁₀)арил, такой как фенил или пара-хлорфенил,

45 R2 представляет собой (C₁-C₇)алкил, такой как метил, или представляет собой остаток R₃R₄NC(=O)- или R₅OC(=O)-, в котором R₃ и R₄ независимо выбраны из водорода или (C₁-C₇)алкила, а R₅ представляет собой (C₁-C₇)алкил, а

R₆ представляет собой (C₆-C₁₀)арил, такой как фенил, кислотным реагентом с целью

получения соединения формулы (Ib).

Как правило, кислотный реагент представляет собой неорганическую кислоту или органическую кислоту, такую как соляная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, щавелевая кислота, лимонная кислота, муравьиная кислота или уксусная кислота.

5 Как правило, стадию с) осуществляют в общеизвестных в соответствующей области растворителях. Например, растворитель (именуемый «растворитель 3») выбирают из воды, метанола, этанола, изопропанола и тетрагидрофурана. Количество указанного растворителя 3 может, например, составлять от 2 до 20-кратного избытка по отношению к задействуемому количеству (по массе) соединения формулы (II), как оно определено

10 в контексте.

В частности, стадию с) осуществляют при температуре от 10°C до 95°C.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения время взаимодействия на стадии с) составляет от 10 минут до 5 часов.

15 Как правило, на стадии с) мольное отношение соединения формулы (II), как оно определено в контексте, и кислотного реагента составляет 1,0:(от 1,0 до 4,0).

Дальнейшие варианты осуществления настоящего изобретения

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения его объектом является способ получения соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), как оно определено в контексте, или его соли, включающий

- 20 1) стадию а), как она описана выше,
2) стадию б), как она описана выше, и
3) стадию с), как она описана выше.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения его объектом является способ получения соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), как оно определено в контексте,

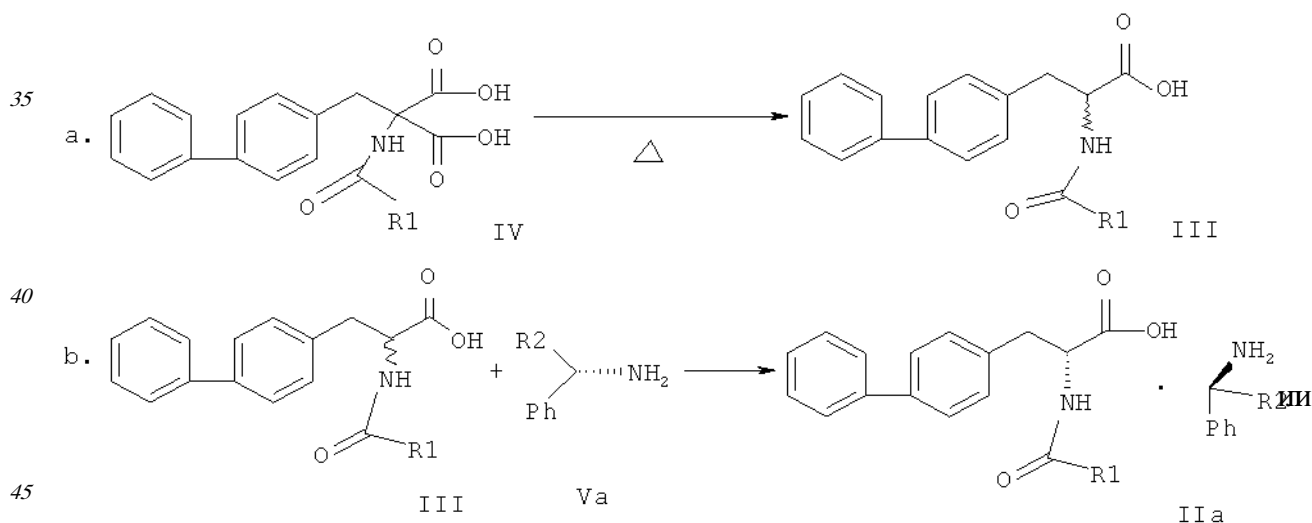
25 или его соли, включающий

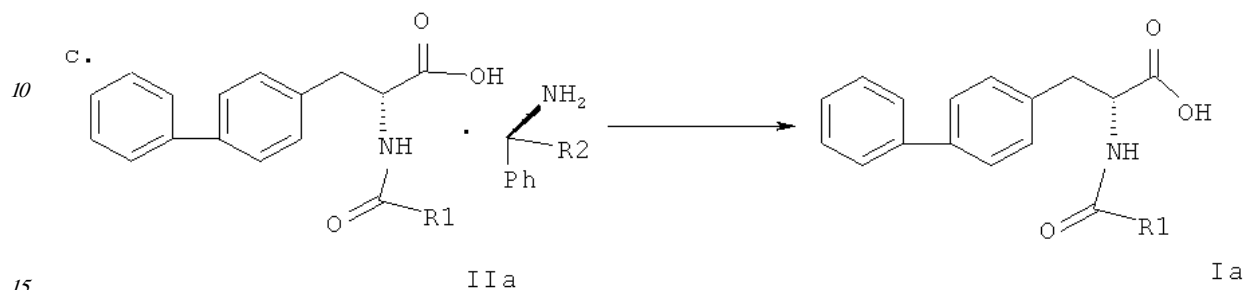
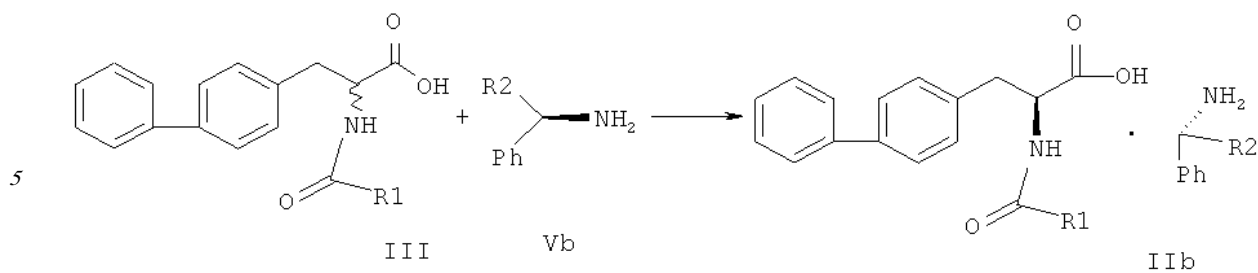
- 4) стадию б), как она описана выше, и
5) стадию с), как она описана выше.

Предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения:

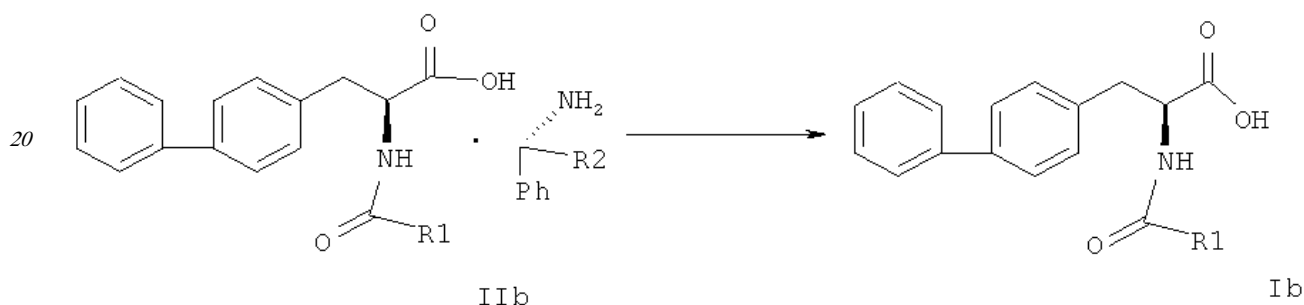
Вариант 1

30 Способ получения и выделения соединения формулы (III), 2-ациламино-3-бифенилпропионовой кислоты, который отличается тем, что включает следующие стадии:



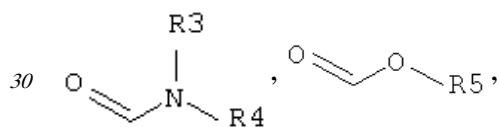


или



25 где R1 представляет собой алкильную группу, фенил или фенилсодержащий заместитель,

R2 представляет собой метил или группу со следующей структурой:



где R3 и R4 представляют собой водород или алкильную группу, а R5 представляет собой алкильную группу.

Вариант 2

35 Способ получения и выделения соединения, 2-ациламино-3-бифенилпропионовой кислоты, по варианту 1, который отличается тем, что указанный алкил предпочтительно представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, а указанный фенилсодержащий заместитель предпочтительно представляет собой пара-хлорфенил.

Вариант 3

40 Способ получения и выделения соединения, 2-ациламино-3-бифенилпропионовой кислоты, по варианту 1 или 2, который отличается тем, что стадию а) осуществляют при температуре от 80°C до 250°C.

Вариант 4

45 Способ получения и выделения соединения, 2-ациламино-3-бифенилпропионовой кислоты, по варианту 1 или 2, который отличается тем, что на стадии а) соединение формулы (IV) взаимодействует при температуре кипения с обратным холодильником в растворителе 1, с целью получения указанного соединения, 2-ациламино-3-бифенилпропионовой кислоты.

Вариант 5

Способ получения и выделения соединения, 2-ациламино-3-бифенилпропионовой кислоты, по варианту 4, который отличается тем, что указанный растворитель 1 выбран из воды, толуола, ксилола, этилбензола, хлорбензола, дихлорбензола, нитробензола, N,N-диметилформамида и 1-метил-2-пирролидона.

Вариант 6

Способ получения и выделения соединения, 2-ациламино-3-бифенилпропионовой кислоты, по варианту 1, который отличается тем, что на стадии b) указанное соединение, 2-ациламино-3-бифенилпропионовая кислота, взаимодействует с соединением формулы (Va) или (Vb) в растворителе 2, с целью получения соединения формулы (IIa) или (IIb) в виде неочищенного влажного продукта.

Вариант 7

Способ получения и выделения соединения, 2-ациламино-3-бифенилпропионовой кислоты, по варианту 1, который отличается тем, что на стадии b) указанное соединение, 2-ациламино-3-бифенилпропионовая кислота, взаимодействует с соединением формулы (Va) или (Vb) в растворителе 2 при определенной температуре с целью получения соединения формулы (IIa) или (IIb) в виде неочищенного влажного продукта.

Вариант 8

Способ получения и выделения соединения, 2-ациламино-3-бифенилпропионовой кислоты, по варианту 7, который отличается тем, что указанная реакция протекает при температуре от -10°C до 40°C .

Вариант 9

Способ получения и выделения соединения, 2-ациламино-3-бифенилпропионовой кислоты, по варианту 7, который отличается тем, что к неочищенному влажному соединению формулы IIa или IIb добавляют растворитель 2 с целью обеспечения его кристаллизации при определенной температуре и получения соединения формулы IIa или IIb в твердом виде.

Вариант 10

Способ получения и выделения соединения, 2-ациламино-3-бифенилпропионовой кислоты, по варианту 9, который отличается тем, что указанная кристаллизация протекает при температуре от 0°C до 40°C .

Вариант 11

Способ получения и выделения соединения, 2-ациламино-3-бифенилпропионовой кислоты, по любому из вариантов 6, 7, 8, 9 или 10, который отличается тем, что указанный растворитель 2 может представлять собой метанол, этанол, изопропанол или их соответствующие водные растворы.

Вариант 12

Способ получения и выделения соединения, 2-ациламино-3-бифенилпропионовой кислоты, по вариантам 1 или 2, который отличается тем, что на стадии b) мольное отношение соединения, 2-ациламино-3-бифенилпропионовой кислоты, и соединения формулы Va или Vb составляет 1,0:(от 0,5 до 3,0).

Вариант 13

Способ получения и выделения соединения, 2-ациламино-3-бифенилпропионовой кислоты, по варианту 1 или 2, который отличается тем, что посредством добавления кислотного реагента осуществляют стадию c) с целью получения соединения формулы Ia или Ib.

Вариант 14

Способ получения и выделения соединения, 2-ациламино-3-бифенилпропионовой

кислоты, по варианту 13, который отличается тем, что кислотный реагент выбран из соляной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, щавелевой кислоты, лимонной кислоты, муравьиной кислоты или уксусной кислоты.

Вариант 15

5 Способ получения и выделения соединения, 2-ациламино-3-бифенилпропионовой кислоты, по варианту 14, который отличается тем, что мольное отношение соединения формулы Ia или Ib и кислотного реагента составляет 1,0:(от 1,0 до 4,0).

Общие понятия


10 Ниже перечислены определения различных терминов, используемых для описания настоящего изобретения. Данные определения предпочтительно применяются к терминам, как они употребляются на всем протяжении данного описания, посредством замены одного, более одного, или же всех общих выражений или символов, употребляемых в настоящем изобретении, что приводит, таким образом, к предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения, за исключением
15 тех конкретных случаев, когда эти термины ограничены иным образом, как по отдельности, так и в составе большей группы.


Алкил, являющийся радикалом или частью радикала, представляет собой неразветвленную или разветвленную (один раз или, если это желательно и возможно, более) углеродную цепь и, в частности, может представлять собой (C₁-C₇)алкил, такой
20 как (C₁-C₄)алкил, в особенности разветвленный (C₁-C₄)алкил, такой как изопропил. Термин «низший» или "C₁-C₇" определяет остаток, содержащий до, как максимум, включительно 7, в особенности, до, как максимум, включительно 4, углеродных атомов, причем указанный фрагмент может быть разветвленным (один или более раз) или
25 неразветвленным и присоединяться через концевой или не концевой атом углерода. Низший или (C₁-C₇)алкил может являться, например, н-пентилом, н-гексилом или н-гептилом, или, предпочтительно, (C₁-C₄)алкилом, таким как метил, этил, н-пропил, втор-пропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, в частности, метил, этил, н-пропил, втор-пропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил. В частности,
30 (C₁-C₇)алкил может являться метилом, этилом, пропилом или изопропилом. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения (C₁-C₇)алкил является метилом или этилом.


Арил, являющийся радикалом или частью радикала, представляет собой, например,
35 моно- или бициклический арил, содержащий от 6 до 22 атомов углерода, такой как фенил, инденил, инданил или нафтил, в частности, фенил. Замещенный (C₆-C₁₀)арил представляет собой, например, (C₆-C₁₀)арил, замещенный одним или более заместителями (например, одним-тремя заместителями), независимо выбранными из, например, (C₁-C₇)алкила, (C₁-C₇)алкокси(C₁-C₇)алкила, (C₁-C₇)алкоксигруппы и галоида.
40 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения замещенный (C₆-C₁₀)арил представляет собой (C₆-C₁₀)арил, замещенный галоидом, такой как пара-хлорфенил.

Алкоксигруппа, являющаяся радикалом или частью радикала, представляет собой, например, (C₁-C₇)алкоксигруппу и может являться, например, метоксигруппой,
45 этоксигруппой, н-пропилоксигруппой, изопропилоксигруппой, н-бутилоксигруппой, изобутилоксигруппой, втор-бутилоксигруппой, трет-бутилоксигруппой, а также включают соответствующие пентилоксильные, гексилоксильные и гептилоксильные радикалы. Предпочтительной является (C₁-C₄)алкоксигруппа.

Галоид или галоген представляет собой предпочтительно фтор, хлор, бром или йод, наиболее предпочтительно, хлор.

В формулах настоящей заявки символ  на sp^3 -атоме углерода указывает на абсолютную стереохимию (R) или (S) типа.

В формулах настоящей заявки символ  на sp^3 -атоме углерода указывает на абсолютную стереохимию (R) или (S) типа.

В формулах настоящей заявки символ  на sp^3 -атоме углерода обозначает рацемическую смесь, то есть обозначает хиральный центр, для которого (S) и (R) стереоизомеры представлены в отношении 50:50.

В формулах настоящей заявки символ "Ph" обозначает фенил.

Термин «хиральный», как он употребляется в контексте, относится к молекулам, которые обладают свойством несовместимости со своим зеркальным отображением, в то время как термин «ахиральный» относится к молекулам, которые являются совместимыми со своим зеркальным отображением. Любой возможный чистый энантиомер или смесь энантиомеров, чистый диастереоизомер или смесь диастереомеров входят в объем настоящего изобретения. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения термин «хиральный» относится к энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров. Термин «энантиомерно обогащенный», как он употребляется в контексте, относится к смеси энантиомеров, в которой количество одного из энантиомеров составляет более 50%. В другом варианте осуществления настоящего изобретения термин «хиральный» относится к диастереомерно обогащенной смеси диастереомеров. Термин «диастереомерно обогащенный», как он употребляется в контексте, относится к смеси диастереомеров, в которой количество одного из диастереомеров составляет более 50%.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения термин «хиральный», как он употребляется в контексте, относится к «диастереомерной смеси», в частности к смеси диастереомеров (R, R*) и (S, R*), или (R, S*) и (S, S*), где R и S относятся к абсолютной конфигурации асимметрического атома углерода в молекуле, содержащей карбоксильную группу, а R* и S* относятся к абсолютной конфигурации асимметричного углерода в молекуле, содержащей аминогруппу. Соединение формулы (II) может, таким образом, быть диастереомерной смесью, как она определена в контексте.

Термин «кристаллизация», как он употребляется в контексте, относится к процессу, с помощью которого единственный диастереоизомер преимущественно кристаллизуется из диастереоизомерной смеси, как она определена в контексте. Таким образом, термин «кристаллизация» относится, в одном из вариантов осуществления настоящего изобретения, к процессу преимущественной кристаллизации диастереомера (R, R*) или (S, R*) из смеси (R, R*) и (S, R*), как она определена выше. В другом варианте осуществления настоящего изобретения термин «кристаллизация» относится к процессу преимущественной кристаллизации диастереомера (R, S*) или (S, S*) из смеси (R, S*) и (S, S*), как она определена выше.

Термин «разделение» («выделение»), как он употребляется в контексте, относится к преобразованию смеси диастереоизомеров (R, R*) и (S, R*) или (R, S*) и (S, S*) состава 50:50, как она определена выше, в смесь, обогащенную любым одним из диастереомеров. Обогащенной смесью называется, таким образом, смесь, содержащая большее количество или соотношение одного из диастереоизомеров по отношению к другому.

Термин «кипение с обратным холодильником» относится к температуре, при которой реакционная смесь кипит, предпочтительно, к температуре до 180°C, предпочтительно, до 140°C.

5 Термины «комнатная температура» и «температура внешней среды», как они употребляются в контексте, обозначают температуру от 20°C до 35°C, например, температуру от 20°C до 25°C.

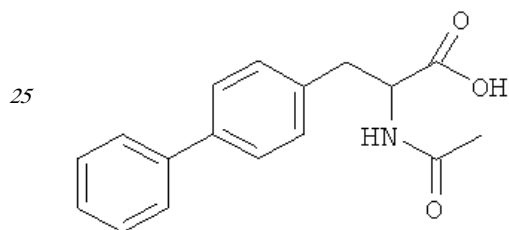
Ввиду тесной связи между соединениями и промежуточными соединениями в свободной форме и в форме их солей, включая те соли, которые могут быть использованы в качестве промежуточных соединений, например, для очистки или
10 идентификации соединений или их солей, любую ссылку на «соединения», «исходные вещества» и «промежуточные соединения», присутствующую здесь выше и ниже, следует понимать как относящуюся также и к одной или более их солям или к смеси соответствующего соединения в свободной форме, промежуточного соединения или
15 исходного вещества и одной или более их солей, причем подразумевается, что каждое из таких веществ также включает любой сольват, метаболический прекурсор, такой как сложный эфир или амид, или соль любого одного или нескольких из таких, как то будет подходящим и целесообразным, если иное не оговорено в явном виде. Могут быть получены различные кристаллические формы, которые, соответственно, также включены сюда. Соли могут быть образованы в тех случаях, если присутствуют
20 солеобразующие группы, такие как основные или кислотные группы, которые могут существовать в диссоциированной форме хотя бы частично, например, в диапазоне рН от 4 до 10 в водных растворах, либо они могут быть выделены, в особенности в твердом виде, в особенности в кристаллической форме. В присутствии основных групп (например, имино- или аминогрупп), соли могут образовываться предпочтительно с органическими
25 или неорганическими кислотами. Подходящими неорганическими кислотами являются, например, галогеноводородные кислоты, такие как соляная кислота, серная кислота или фосфорная кислота. Подходящими органическими кислотами являются, например, карбоновые кислоты, фосфонокислоты, сульфокислоты или сульфаминовые кислоты, например, уксусная кислота, пропионовая кислота, молочная кислота, фумаровая
30 кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, аминокислоты, такие как глутаминовая кислота или аспарагиновая кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, метилмалеиновая кислота, бензойная кислота, метан- или этансульфонокислота, этан-1,2-дисульфокислота, бензолсульфонокислота, 2-нафталинсульфонокислота, 1,5-нафталиндисульфокислота, N-циклогексилсульфаминовая кислота, N-метил-, N-этил-
35 или N-пропилсульфаминовая кислота или другие органические протонные кислоты, такие как аскорбиновая кислота. В присутствии отрицательно заряженных радикалов, таких как карбоксильные или сульфогруппы, могут образовываться соли с основаниями, например соли металлов или аммония, такие как соли щелочных или щелочноземельных металлов, например соли натрия, калия, магния или кальция, или аммонийные соли с
40 аммонием или подходящими органическими аминами, такими как третичные моноамины, например триэтиламин или три(2-гидроксиэтил)амин, либо с гетероциклическими основаниями, например, N-этилпиперидином или N-N'-диметилпиперазином. В том случае, если в одной молекуле присутствуют основная группа и кислотная группа, могут также образовываться внутренние соли. Особенно
45 полезные соли включают соли соединений формулы (I), (II) или (III) и им подобных с соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, азотной кислотой, фосфорной кислотой, молочной кислотой, фумаровой кислотой, янтарной кислотой, щавелевой кислотой, яблочной кислотой, малоновой кислотой, винной кислотой,

толилвинной кислотой, бензоилвинной кислотой, оротовой кислотой, никотиновой кислотой, метансульфокислотой или 4-метилбензолсульфокислотой, получаемые в результате взаимодействия с вышеперечисленными реагентами. Способы получения кислотно-аддитивных солей описаны в литературе, например в соответствующих главах справочника "CRC Handbook of Optical Resolutions via Diastomeric Salt Formation" (Справочник по оптическому разделению через образование диастереомерных солей), D.Kozma, CRC Press 2002, а также в Acta Cryst, 2006, B62, 498-505, и Synthesis, 2003, 13, 1965-1967.

В тех случаях, когда в отношении соединений, исходных веществ, промежуточных соединений, солей, фармацевтических препаратов, заболеваний, расстройств и тому подобного употребляется форма множественного числа, предполагается, что это подразумевает одно (предпочтительное) или более отдельное соединение (соединения), соль (соли), фармацевтический препарат (препараты), заболевание (заболевания), расстройство (расстройства) или тому подобное, в тех же случаях, когда употребляется форма единственного числа, это не подразумевает исключения множественного числа, однако предпочтительно означает «один».

Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения приведены в нижеследующих примерах. Эти примеры служат для иллюстрации изобретения, не ограничивая его объема, но при этом, с другой стороны, представляют собой предпочтительные варианты осуществления реакционных стадий, промежуточных соединений и/или способа по настоящему изобретению.

Пример 1: получение 2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты

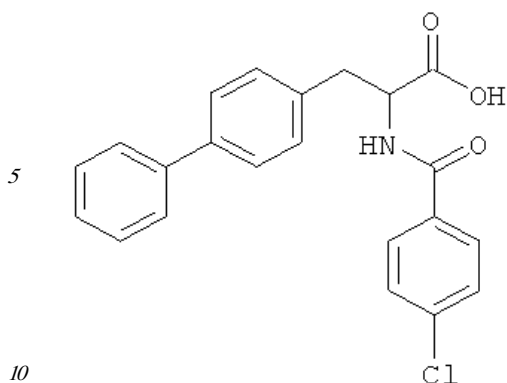


30 В сухой и чистый реакционный сосуд помещают 40 г 2-ацетиламино-2-(4-фенилбензил) малоновой кислоты. Добавляют 1000 мл воды и кипятят с обратным холодильником в течение 48 часов. Проверяют полноту протекания реакции с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). После этого охлаждают реакционную смесь до комнатной температуры и фильтруют под вакуумом. Фильтрат сушат в печи при температуре от 90°C до 100°C и нормальном давлении. После сушки 35 получают 31,1 г 2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты. Выход: 89,9%.

¹H ЯМР (протонный ядерный магнитный резонанс) (500 МГц, ДМСО-d₆ (пердеутерированный диметилсульфоксид)): 1,82, 2,89-2,93, 3,08-3,12, 4,45-4,50, 7,33-7,37, 7,44-7,47, 7,58-7,60, 7,64-7,66, 8,26~8,28, 12,75. Масс-спектр (МС) (m/z): 224,07(100), 167,14(56), 165,16(26), 282,94 ([MН⁺],1).

40 Пример 2: получение 2-(N-пара-хлорбензоил)амино-3-бифенилпропионовой кислоты

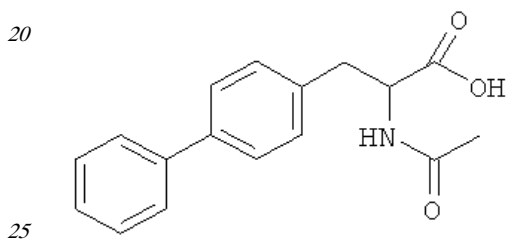
45



Берут 20 г 2-(N-пара-хлорбензоил)амино-2-(4-фенилбензил)малоновой кислоты и помещают в сушильную печь при 105°C и нормальном давлении на 12 часов. Проверяют полноту протекания реакции с помощью ВЭЖХ. Получают 16,4 г сухого продукта, 2-

15 (N-пара-хлорбензоил)амино-3-бифенилпропионовой кислоты. Выход: 94,8%. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): 3,12-3,17, 3,25-3,29, 4,66-4,71, 7,32-7,35, 7,42-7,45, 7,54-7,57, 7,58-7,60, 7,62-7,64, 7,86-7,88, 8,89-8,91, 12,963. МС (m/z): 224,0(100), 167,1(55), 165,1(21), 139,1(10), 111,1(5), 378,8([MН⁺],1).

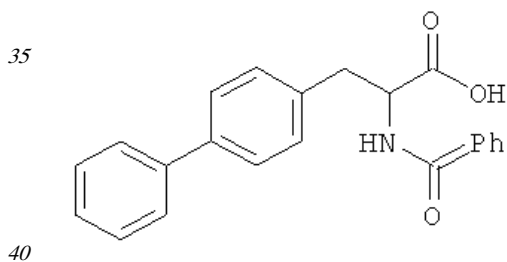
Пример 3: получение 2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты



В сухой и чистый реакционный сосуд помещают 20 г 2-ацетиламино-2-(4-фенилбензил)малоновой кислоты. Добавляют 100 мл ксилола и кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов. Проверяют полноту протекания реакции с помощью ВЭЖХ. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют под вакуумом.

30 Фильтрат сушат в печи при температуре от 90°C до 100°C и нормальном давлении. После сушки получают 15,6 г 2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты. Выход: 90,2%. Спектроскопические данные такие же, как в примере 1.

Пример 4: получение 2-(N-формилфенил)амино-3-бифенилпропионовой кислоты

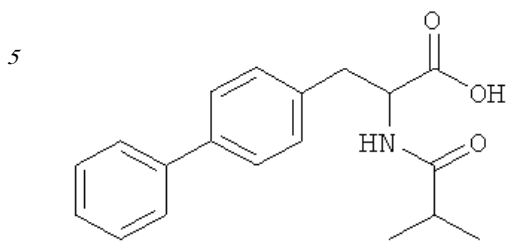


В сухой и чистый реакционный сосуд помещают 40 г 2-(N-формилфенил)амино-2-(фенилбензил)малоновой кислоты. Добавляют 2100 мл N,N-диметилформамида (ДМФ) и кипятят реакционную смесь с обратным холодильником в течение 40 часов. Проверяют полноту протекания реакции с помощью ВЭЖХ. Затем реакционную смесь охлаждают

45 до комнатной температуры и фильтруют под вакуумом. Фильтрат сушат в печи при температуре от 90°C до 100°C и нормальном давлении. После сушки получают 32,8 г 2-(N-формилфенил)амино-3-бифенилпропионовой кислоты. Выход: 92,8%. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): 3,12-3,17, 3,23-3,27, 4,65-4,70, 7,31-7,33, 7,34-7,45, 7,46-7,48, 7,58-

7,60, 7,62-7,64, 7,83-7,84, 8,77-8,79, 12,85. МС (m/z): 224,0(100), 167,1(34), 165,1(15), 105,1(10), 77,2(18), 344,8([МН+],1).

Пример 5: получение 2-(N-изопропилформил)амино-3-бифенилпропионовой кислоты



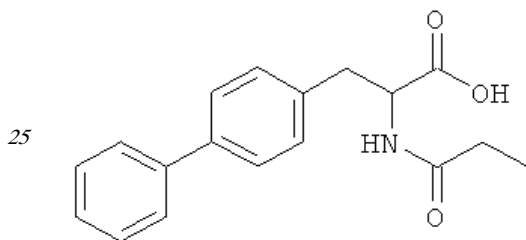
В сухой и чистый реакционный сосуд помещают 20 г (2-(N-изопропилформил)амино-2-(фенилбензил)малоновой кислоты. Добавляют 200 мл 1,3-дихлорбензола, нагревают до температуры кипения с обратным холодильником и поддерживают температуру в течение 25 часов. Проверяют полноту протекания реакции с помощью ВЭЖХ. После этого реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют под вакуумом. Фильтрат сушат в печи при температуре от 90°C до 100°C и нормальном давлении. После сушки получают 16,3 г 2-(N-изопропилформил)амино-3-

15

бифенилпропионовой кислоты. Выход: 94,2%. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): 0,87-0,88, 2,37-2,43, 2,89-2,94, 3,09-3,13, 4,44-4,48, 7,31-7,36, 7,43-7,46, 7,57-7,59, 7,63-7,65, 8,01-8,08, 12,71. МС (m/z): 224,0(100), 167,1(38), 165,2(16), 310,9([МН+],1).

20

Пример 6: получение 2-пропиониламино-3-бифенилпропионовой кислоты



В сухой и чистый реакционный сосуд помещают 20 г 2-пропиониламино-2-(4-бензифенил)малоновой кислоты. Добавляют 100 мл нитробензола, нагревают смесь до кипения с обратным холодильником и поддерживают температуру в течение 2 часов. Проверяют полноту протекания реакции с помощью ВЭЖХ. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют под вакуумом. Затем фильтрат сушат в печи при температуре от 90°C до 100°C и нормальном давлении. После сушки получают 15,8 г 2-пропиониламино-3-бифенилпропионовой кислоты. Выход: 92,1%.

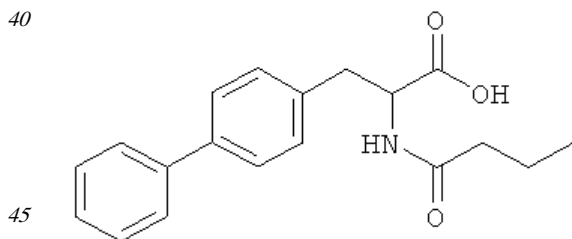
30

35

¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): 0,93, 2,06-2,11, 2,88-2,93, 3,08-3,12, 4,44-4,49, 7,32-7,36, 7,44-7,47, 7,58-7,59, 7,64-7,66, 8,15-8,16, 12,72. МС (m/z): 224,0(100), 167,1(45), 165,1(20), 296,9([МН+],1).

Пример 7: получение 2-бутириламино-3-бифенилпропионовой кислоты

40

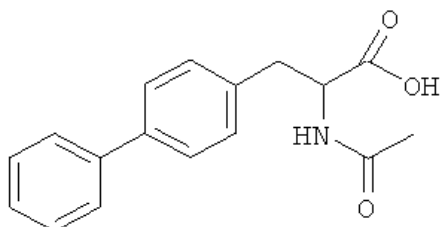


В сухой и чистый реакционный сосуд помещают 20 г 2-бутириламино-2-(4-бензилфенил)малоновой кислоты. Добавляют 100 мл 1-метил-2-пирролидона (НМП), нагревают смесь до кипения с обратным холодильником и поддерживают температуру

в течение 15 часов. Проверяют полноту протекания реакции с помощью ВЭЖХ. После этого реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют под вакуумом. Фильтрат сушат в печи при температуре от 90°C до 100°C и нормальном давлении. После сушки получают 16,0 г 2-бутириламино-3-бифенилпропионовой

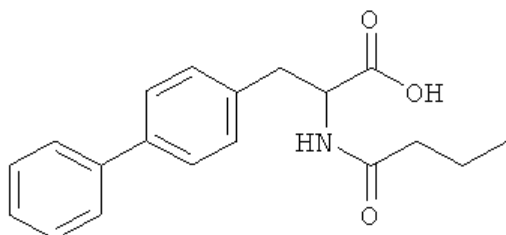
5 кислоты. Выход: 93,5%. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): 0,74-0,77, 1,42-1,46, 2,03-2,06, 2,87-2,92, 3,09-3,12, 4,46-4,51, 7,32-7,36, 7,43-7,47, 7,56-7,59, 7,63-7,65, 8,16-8,18, 12,70. MS (m/z): 224,0(100), 167,1(39), 165,2(16), 310,9([MН⁺],1).

Пример 8: получение 2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты



В сухой и чистый реакционный сосуд помещают 40 г 2-ацетиламино-2-(4-бензифенил) малоновой кислоты. Добавляют 5 мл этилбензола и поддерживают температуру 80°C в течение 48 часов. Проверяют полноту протекания реакции с помощью ВЭЖХ. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют под вакуумом. 20 Фильтрат сушат в печи при температуре от 90°C до 100°C и нормальном давлении. После сушки получают 30,5 г 2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты. Выход: 87,6%. Спектроскопические данные такие же, как в примере 1.

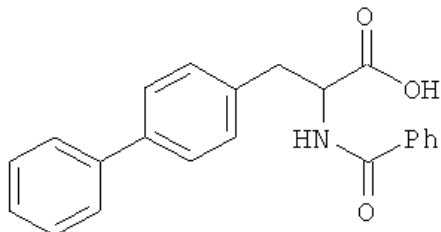
Пример 9: получение 2-бутириламино-3-бифенилпропионовой кислоты



Берут 20 г 2-бутириламино-2-(4-фенилбензил)малоновой кислоты и помещают в сушильную печь при температуре 165°C и нормальном давлении на 18 часов. Затем проверяют полноту протекания реакции с помощью ВЭЖХ. Получают 14,3 г сухого продукта, 2-бутириламино-3-бифенилпропионовой кислоты. Выход: 90,3%.

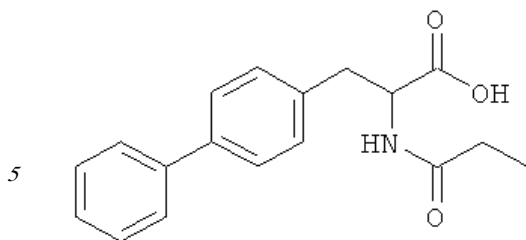
Спектроскопические данные такие же, как в примере 7.

Пример 10: получение 2-(N-формилфенил)амино-3-бифенилпропионовой кислоты



Берут 20 г 2-(N-формилфенил)амино-2-(4-фенилбензил)малоновой кислоты и помещают в сушильную печь при температуре 80°C и нормальном атмосферном давлении на 12 часов. Проверяют полноту протекания реакции с помощью ВЭЖХ. Получают 12,7 г продукта, 2-(N-формилфенил)амино-3-бифенилпропионовой кислоты. Выход: 91,7%. Спектроскопические данные такие же, как в примере 4.

Пример 11: получение 2-пропиониламино-3-бифенилпропионовой кислоты



10 Берут 20 г 2-пропиониламино-2-(4-фенилбензил)малоновой кислоты и помещают в сушильную печь при температуре 250°C и нормальном атмосферном давлении на 12 часов. Проверяют полноту протекания реакции с помощью ВЭЖХ. Получают 15,4 г сухого продукта? 2-пропиониламино-3-бифенилпропионовой кислоты. Выход: 89,8%. Спектроскопические данные такие же, как в примере 6.

Полученные в вышеприведенных примерах 1-11 продукты используются как реагенты на последующей стадии реакции (стадии b).

15 Пример 12: получение соли (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (S)-1-фенилэтиламина

20 В сухой и чистый реакционный сосуд помещают 300 мл этанола и 10 г 2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты. Нагревают для увеличения температуры и растворения соединения. Добавляют 4 г (S)-1-фенилэтиламина. Медленно охлаждают смесь до температуры 10°C. Поддерживают температуру в течение получаса. После этого фильтруют под вакуумом. Получают неочищенный влажный продукт, соль (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (S)-1-фенилэтиламина.

25 Затем полученный неочищенный влажный продукт, соль (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (S)-1-фенилэтиламина, помещают в сухой и чистый реакционный сосуд. Добавляют 100 мл этанола. Нагревают смесь до кипения с обратным холодильником. Затем медленно охлаждают до температуры 0°C. После этого фильтруют под вакуумом. Сушат в сушильной печи в течение 8 часов при температуре 50-60°C. Получают 5,7 г продукта. Выход: 39,9%.

30 Пример 13: получение соли (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (S)-1-фенилэтиламина

35 В сухой и чистый реакционный сосуд помещают 300 мл метанола и 10 г 2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты. Нагревают для повышения температуры и растворения соединения. Добавляют 3 г (S)-1-фенилэтиламина. Медленно охлаждают до температуры 30°C. Поддерживают температуру в течение получаса. Фильтруют под вакуумом. Таким образом получают неочищенный влажный продукт, соль (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (S)-1-фенилэтиламина.

40 Затем неочищенный влажный продукт, соль (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (S)-1-фенилэтиламина, помещают в сухой и чистый реакционный сосуд. Добавляют 100 мл метанола. Нагревают смесь до кипения с обратным холодильником. Затем медленно охлаждают до 30°C. Фильтруют под вакуумом. Сушат в сушильной печи в течение 8 часов при температуре 50-60°C. Получают 5,5 г продукта. Выход: 38,5%.

Пример 14: получение соли (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (S)-1-фенилэтиламина

45 В сухой и чистый реакционный сосуд помещают 300 мл этанола, 30 мл водопроводной воды и 10 г 2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты. Нагревают для увеличения температуры и растворения соединения. Добавляют 3 г (S)-1-фенилэтиламина. Медленно охлаждают смесь до температуры 35°C. Поддерживают температуру в течение 1 часа.

Фильтруют под вакуумом. Получают неочищенный влажный продукт, соль (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (S)-1-фенилэтиламина.

Затем неочищенный влажный продукт, соль (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (S)-1-фенилэтиламина, помещают в сухой и чистый реакционный сосуд. Добавляют 100 мл этанола. Нагревают смесь до кипения с обратным холодильником. Затем медленно охлаждают до 35°C. Фильтруют под вакуумом. Сушат в сушильной печи в течение 8 часов при температуре 50-60°C. Получают 5,8 г продукта. Выход: 40,6%.

Пример 15: получение соли (L)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (R)-1-фенилэтиламина

В сухой и чистый реакционный сосуд помещают 634 мл этанола и 10 г 2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты. Нагревают для повышения температуры и растворения соединения. Добавляют 12,7 г (R)-1-фенилэтиламина. Медленно охлаждают смесь до температуры 15°C. Поддерживают температуру в течение получаса. Фильтруют под вакуумом. Получают неочищенный влажный продукт, соль (L)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (R)-1-фенилэтиламина.

Затем неочищенный влажный продукт, соль (L)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (R)-1-фенилэтиламина, помещают в сухой и чистый реакционный сосуд. Добавляют 200 мл метанола. Нагревают смесь до кипения с обратным холодильником. Затем медленно охлаждают до температуры 20°C. Фильтруют под вакуумом. Сушат в сушильной печи в течение 8 часов при температуре 50-60°C. Получают 6,0 г продукта. Выход: 42,0%.

Пример 16: получение соли (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (S)-2-амино-2-фенилацетамида

В сухой и чистый реакционный сосуд помещают 380 мл метанола и 10 г 2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты. Нагревают для повышения температуры и растворения соединения. Добавляют 9,2 г (S)-2-амино-2-фенилацетамида. Медленно охлаждают смесь до температуры 40°C. Поддерживают температуру в течение получаса. Фильтруют под вакуумом. Получают неочищенный влажный продукт, соль (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (S)-2-амино-2-фенилацетамида.

Затем неочищенный влажный продукт, соль (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (S)-2-амино-2-фенилацетамида, помещают в сухой и чистый реакционный сосуд. Добавляют 100 мл этанола. Нагревают смесь до кипения с обратным холодильником. Затем медленно охлаждают до температуры 30°C. Фильтруют под вакуумом. Сушат в сушильной печи в течение 8 часов при температуре 50-60°C. Получают 5,7 г продукта. Выход: 39,8%.

Пример 17: получение соли (L)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (R)-2-амино-N-метил-2-фенилацетамида

В сухой и чистый реакционный сосуд помещают 127 мл изопропанола и 10 г 2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты. Нагревают для повышения температуры и растворения соединения. Добавляют 2,9 г (R)-2-амино-N-метил-2-фенилацетамида. Медленно охлаждают смесь до температуры -10°C. Поддерживают температуру в течение 1 часа. Фильтруют под вакуумом. Получают неочищенный влажный продукт, соль (L)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (R)-2-амино-N-метил-2-фенилацетамида.

Затем неочищенный неочищенный влажный продукт, соль (L)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (R)-2-амино-N-метил-2-фенилацетамида, помещают в сухой и чистый реакционный сосуд. Добавляют 100 мл этанола. Нагревают смесь до

кипения с обратным холодильником. После этого медленно охлаждают смесь до температуры 40°C. Фильтруют под вакуумом. Сушат в сушильной печи в течение 8 часов при температуре 50-60°C. Получают 6,1 г продукта. Выход: 42,7%.

5 Пример 18: получение соли (L)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (R)-2-амино-N,N-диметил-2-фенилацетамида

В сухой и чистый реакционный сосуд помещают 400 мл этанола и 10 г 2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты. Нагревают для увеличения температуры и растворения соединения. Добавляют 5 г (R)-2-амино-N,N-диметил-2-фенилацетамида. Медленно охлаждают смесь до температуры 25°C. Поддерживают температуру в течение получаса.
10 Фильтруют под вакуумом. Получают неочищенный влажный продукт, соль (L)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (R)-2-амино-N,N-диметил-2-фенилацетамида.

Затем неочищенный влажный продукт, соль (L)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (R)-2-амино-N,N-диметил-2-фенилацетамида, помещают
15 в сухой и чистый реакционный сосуд. Добавляют 100 мл этанола. Нагревают смесь до кипения с обратным холодильником. Затем медленно охлаждают смесь до температуры 0°C. Фильтруют под вакуумом. Сушат в сушильной печи в течение 8 часов при температуре 50-60°C. Получают 4,9 г продукта. Выход: 38,7%.

20 Пример 19: получение аминной соли (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (S)-аминофенилэтилацетата

В сухой и чистый реакционный сосуд помещают 300 мл изопропанола, 100 мл водопроводной воды и 10 г 2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты. Нагревают для повышения температуры и растворения соединения. Добавляют 3,5 г (S)-аминофенилуксусного эфира. Медленно охлаждают смесь до температуры 0°C.
25 Поддерживают температуру в течение получаса. Фильтруют под вакуумом. Получают неочищенный влажный продукт, аминную соль (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (S)-аминофенилэтилацетата.

Затем неочищенный влажный продукт, аминную соль (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (S)-аминофенилэтилацетата, помещают в сухой и
30 чистый реакционный сосуд. Добавляют 100 мл метанола. Нагревают смесь до кипения с обратным холодильником. Затем медленно охлаждают смесь до температуры 30°C. Фильтруют под вакуумом. Сушат в сушильной печи в течение 8 часов при температуре 50-60°C. Получают 5,6 г продукта. Выход: 39,0%.

35 Пример 20: получение аминной соли (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (S)-аминофенилэтилацетата

Помещают в сухой и чистый реакционный сосуд 300 мл метанола, 30 мл водопроводной воды и 10 г 2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты. Нагревают для повышения температуры и растворения соединения. Добавляют 10 г (S)-аминофенилметилацетата. Медленно охлаждают смесь до температуры -5°C.
40 Поддерживают температуру в течение 1 часа. Фильтруют под вакуумом. Получают неочищенный влажный продукт, аминную соль (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (S)-аминофенилэтилацетата.

Затем неочищенный влажный продукт, аминную соль (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (S)-аминофенилэтилацетата, помещают в сухой и
45 чистый реакционный сосуд. Добавляют 100 мл этанола. Нагревают смесь до кипения с обратным холодильником. Затем медленно охлаждают смесь до температуры 35°C. Фильтруют под вакуумом. Сушат в сушильной печи в течение 8 часов при температуре 50-60°C. Получают 6,0 г продукта. Выход: 41,5%.

Пример 21: получение аминной соли (L)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (R)-аминофенилизопропилацетата

Помещают в сухой и чистый реакционный сосуд 300 мл этанола и 10 г 2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты. Нагревают для увеличения температуры и растворения соединения. Добавляют 15 г (R)-аминофенилизопропилацетата. Медленно охлаждают смесь до температуры 20°C. Поддерживают температуру в течение получаса. Фильтруют под вакуумом. Получают неочищенный влажный продукт, аминную соль (L)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (R)-аминофенилизопропилацетата.

Затем неочищенный влажный продукт, аминную соль (L)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (R)-аминофенилизопропилацетата, помещают в сухой и чистый реакционный сосуд. Добавляют 100 мл этанола. Нагревают смесь до кипения с обратным холодильником. Затем медленно охлаждают смесь до температуры 20°C. Фильтруют под вакуумом. Сушат в сушильной печи в течение 8 часов при температуре 50-60°C. Получают 5,2 г продукта. Выход: 36,5%.

Пример 22: получение соли (L)-2-пропиониламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (R)-2-амино-N,N-диметил-2-фенилацетамида

В сухой и чистый реакционный сосуд помещают 400 мл этанола и 10 г 2-пропиониламино-3-бифенилпропионовой кислоты. Нагревают для увеличения температуры и растворения соединения. Добавляют 5 г (R)-2-амино-N,N-диметил-2-фенилацетамида. Медленно охлаждают смесь до температуры 25°C. Поддерживают температуру в течение получаса. Фильтруют под вакуумом. Получают неочищенный влажный продукт, соль (L)-2-пропиониламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (R)-2-амино-N,N-диметил-2-фенилацетамида.

Затем неочищенный влажный продукт, соль (L)-2-пропиониламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (R)-2-амино-N,N-диметил-2-фенилацетамида, помещают в сухой и чистый реакционный сосуд. Добавляют 100 мл этанола. Нагревают смесь до кипения с обратным холодильником. Затем медленно охлаждают смесь до температуры 0°C. Фильтруют под вакуумом. Сушат в сушильной печи в течение 8 часов при температуре 50-60°C. Получают 4,8 г продукта. Выход: 32,7%.

Пример 23: получение аминной соли (D)-2-бутириламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (S)-аминофенилэтилацетата

В сухой и чистый реакционный сосуд помещают 300 мл изопропанола, 100 мл водопроводной воды и 10 г 2-бутириламино-3-бифенилпропионовой кислоты. Нагревают для повышения температуры и растворения соединения. Добавляют 3,5 г (S)-аминофенилэтилацетата. Затем медленно охлаждают до температуры 0°C. Поддерживают температуру в течение получаса. Фильтруют под вакуумом. Получают неочищенный влажный продукт, аминную соль (D)-2-бутириламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (S)-аминофенилэтилацетата.

Затем неочищенный влажный продукт, аминную соль (D)-2-бутириламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (S)-аминофенилэтилацетата, помещают в сухой и чистый реакционный сосуд. Добавляют 100 мл метанола. Нагревают смесь до кипения с обратным холодильником. Затем медленно охлаждают до температуры 30°C. Фильтруют под вакуумом. Сушат в сушильной печи в течение 8 часов при температуре 50-60°C. Получают 4,3 г продукта. Выход: 31,5%.

Пример 24: получение аминной соли (D)-2-(N-формилфенил)амино-3-бифенилпропионовой кислоты и (S)-аминофенилметилацетата

В сухой и чистый реакционный сосуд помещают 300 мл метанола, 30 мл водопроводной воды и 10 г 2-(N-формилфенил)амино-3-бифенилпропионовой кислоты.

Нагревают для повышения температуры и растворения соединения. Добавляют 10 г (S)-аминофенилметилацетата. Затем медленно охлаждают до температуры -5°C . Поддерживают температуру в течение 1 часа, после чего фильтруют под вакуумом. Получают неочищенный влажный продукт, аминную соль (D)-2-(N-формилфенил)амино-3-бифенилпропионовой кислоты и (S)-аминофенилметилацетата.

Затем неочищенный влажный продукт, аминную соль (D)-2-(N-формилфенил)амино-3-бифенилпропионовой кислоты и (S)-аминофенилметилацетата, помещают в сухой и чистый реакционный сосуд. Добавляют 100 мл этанола. Нагревают смесь до кипения с обратным холодильником. Затем медленно охлаждают до температуры 35°C .

Фильтруют под вакуумом. Сушат в сушильной печи в течение 8 часов при температуре $50-60^{\circ}\text{C}$. Получают 5,0 г продукта. Выход: 38,6%.

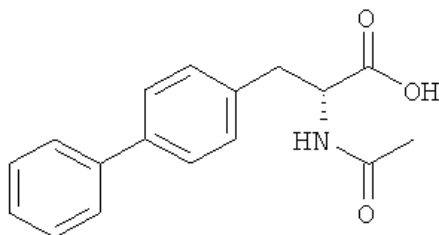
Пример 25: получение аминной соли (L)-2-(N-пара-хлорбензоил)амино-3-бифенилпропионовой кислоты и (R)-аминофенилизопропилацетата

В сухой и чистый реакционный сосуд помещают 300 мл этанола и 10 г 2-(N-пара-хлорбензоил)амино-3-бифенилпропионовой кислоты. Нагревают для повышения температуры и растворения соединения. Добавляют 15 г (R)-аминофенилизопропилацетата. Затем медленно охлаждают до температуры 20°C . Поддерживают температуру смеси в течение получаса, после чего фильтруют под вакуумом. Таким образом получают неочищенный влажный продукт, аминную соль (L)-2-(N-пара-хлорбензоил)амино-3-бифенилпропионовой кислоты и (R)-аминофенилизопропилацетата.

Затем неочищенный влажный продукт, аминную соль (L)-2-(N-пара-хлорбензоил)амино-3-бифенилпропионовой кислоты и (R)-аминофенилизопропилацетата, помещают в сухой и чистый реакционный сосуд. Добавляют 100 мл этанола. Нагревают смесь до кипения с обратным холодильником. Затем медленно охлаждают до температуры 20°C , и фильтруют под вакуумом. Сушат в сушильной печи в течение 8 часов при температуре $50-60^{\circ}\text{C}$. Получают 4,5 г продукта. Выход: 30,5%.

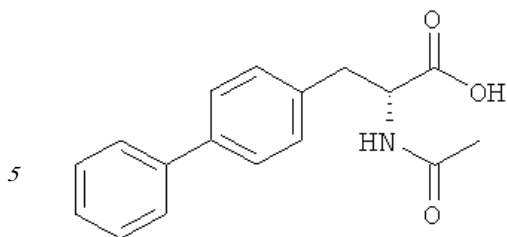
Соединения из вышеприведенных примеров 12-25 используются в качестве реагентов на следующей реакционной стадии (стадии с).

Пример 26: получение (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты



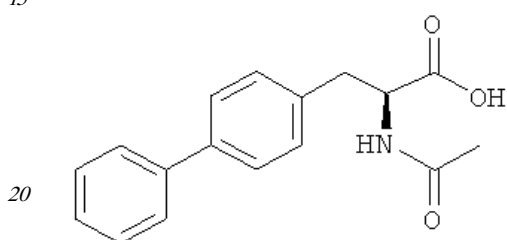
В сухой и чистый реакционный сосуд помещают 200 мл этанола и 10 г соли (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (8)-1-фенилэтиламина. Повышают температуру до 50°C . Прикапывают 3,5 г соляной кислоты. Поддерживают температуру в течение 1 часа. Охлаждают смесь до температуры $0-5^{\circ}\text{C}$. Фильтруют под вакуумом. Получают 6,5 г продукта, (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты. Выход: 93,7%. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): 1,81, 2,87-2,92, 3,07-3,11, 4,43-4,48, 7,32-7,36, 7,44-7,47, 7,58-7,60, 7,64-7,66, 8,25-8,26, 12,74. МС (m/z): 224,0(100), 167,1(56), 165,2(26), 282,9 ([MН+], 1).

Пример 27: получение (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты



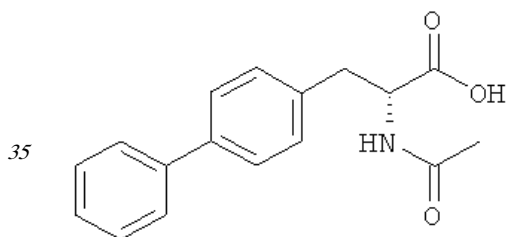
10 В сухой и чистый реакционный сосуд помещают 100 мл водопроводной воды и 10 г соли (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (S)-1-фенилэтиламина. Повышают температуру до 60°C. Прикапывают 2,5 г серной кислоты. Поддерживают температуру в течение 10 минут. Затем медленно охлаждают до температуры 0-5°C, после чего фильтруют под вакуумом. Получают 6,5 г продукта, (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты. Выход: 92,9%. Спектроскопические данные такие же, как в примере 26.

15 Пример 28: получение (L)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты



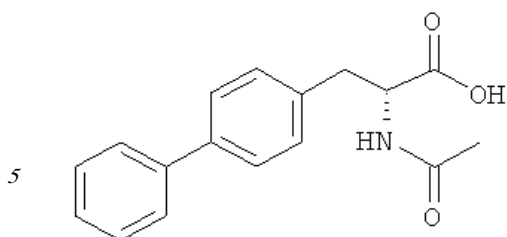
25 В сухой и чистый реакционный сосуд помещают 50 мл тетрагидрофурана и 10 г соли (L)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (R)-1-фенилэтиламина. Повышают температуру до 40°C. Прикапывают 3,5 г соляной кислоты. Поддерживают температуру в течение 1 часа. Охлаждают смесь до температуры 10-20°C. Фильтруют под вакуумом. Получают 6,4 г продукта, (L)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты. Выход: 91,4%. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): 1,82, 2,88-2,93, 3,08-3,12, 4,45-4,50, 7,33-7,36, 7,44-7,47, 7,58-7,60, 7,65-7,66, 8,26-8,28, 12,76. MS (m/z): 224,0(100), 167,1(54), 165,1(26), 282,9 ([MН⁺],1).

30 Пример 29: получение (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты



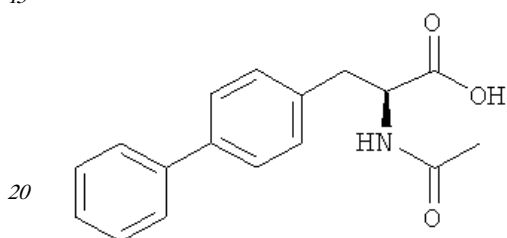
40 В сухой и чистый реакционный сосуд помещают 253 мл метанола и 10 г соли (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (S)-1-фенилэтиламина. Повышают температуру до 95°C. Прикапывают 9,8 г фосфорной кислоты. Поддерживают температуру смеси в течение 5 часов. Охлаждают смесь до температуры 0-5°C, после чего фильтруют под вакуумом. Получают 6,3 г продукта, (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты. Выход: 90,7%. Спектроскопические данные такие же, как в примере 26.

45 Пример 30: получение (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты



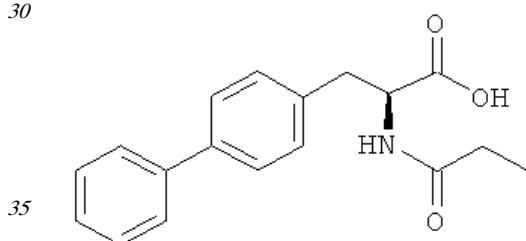
10 В сухой и чистый реакционный сосуд помещают 25 мл изопропанола и 10 г соли (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (S)-1-фенилэтиламина. Повышают температуру до 10°C. Вводят малыми порциями 4,5 г щавелевой кислоты. Поддерживают температуру в течение 10 минут. Медленно охлаждают реакционную смесь до температуры 0-5°C, после чего фильтруют под вакуумом. Получают 6,7 г продукта, (D)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты. Выход: 95,7%. Спектроскопические данные такие же, как в примере 26.

15 Пример 31: получение (L)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты



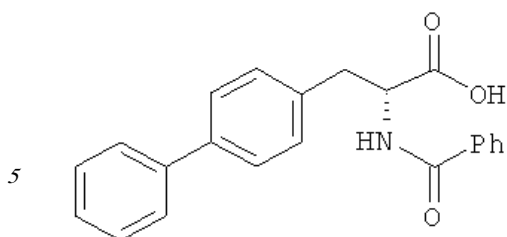
25 В сухой и чистый реакционный сосуд помещают 100 мл тетрагидрофурана и 10 г соли (L)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (R)-1-фенилэтиламина. Повышают температуру до 40°C. Прикапывают 3,5 г соляной кислоты. Поддерживают температуру смеси в течение 4 часов. Охлаждают смесь до температуры 10-20°C. Фильтруют под вакуумом. Получают 6,6 г продукта (L)-2-ацетиламино-3-бифенилпропионовой кислоты. Выход: 94,3%. Спектроскопические данные такие же, как в примере 28.

30 Пример 32: получение (L)-2-пропиониламино-3-бифенилпропионовой кислоты



40 В сухой и чистый реакционный сосуд помещают 200 мл метанола и 10 г соли (L)-2-пропиониламино-3-бифенилпропионовой кислоты и (R)-2-амино-(N,N-диметил-2-фенилацетамида. Повышают температуру до 90°C. Вводят малыми порциями 15 г лимонной кислоты. Поддерживают температуру смеси в течение 5 часов. Охлаждают смесь до температуры 0-5°C, после чего фильтруют под вакуумом. Получают 6,4 г продукта, (L)-2-пропиониламино-3-бифенилпропионовой кислоты. Выход: 91,8%. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6): 0,91-0,94, 2,06-2,11, 2,88-2,93, 3,08-3,12, 4,44-4,49, 7,32-7,36, 7,44-7,47, 7,57-7,59, 7,64-7,66, 8,15-8,16, 12,72. МС (m/z): 224,1(100), 167,1(46), 165,1(20), 296,9([MН⁺],1).

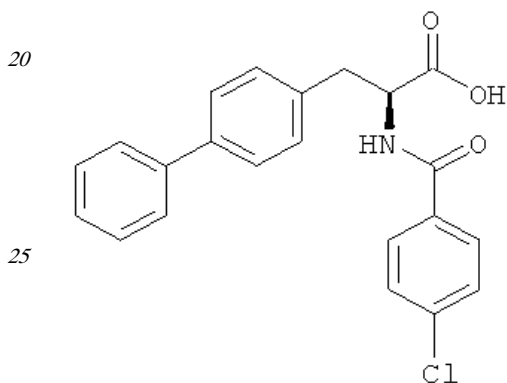
45 Пример 33: получение (D)-2-(N-формилфенил)амино-3-бифенилпропионовой кислоты



10 В сухой и чистый реакционный сосуд помещают 25 мл изопропанола и 10 г аминной соли (D)-2-(N-формилфенил)амино-3-бифенилпропионовой кислоты и (S)-аминофенилметилацетата. Повышают температуру до 10°C. Вводят малыми порциями 4 г уксусной кислоты. Поддерживают температуру в течение 30 минут. Затем медленно охлаждают реакционную смесь до температуры 0-5°C. Фильтруют под вакуумом. Получают 6,0 г продукта, (D)-2-(N-формилфенил)амино-3-бифенилпропионовой кислоты.

15 Выход: 89,7%. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): 3,11-3,16, 3,23-3,26, 4,64-4,69, 7,31-7,33, 7,34-7,45, 7,46-7,48, 7,58-7,60, 7,62-7,64, 7,82-7,84, 8,77-8,78, 12,83. МС (m/z): 224,0(100), 167,1(30), 165,1(16), 105,1(7), 77,1(15), 344,8([MН⁺],1).

Пример 34: получение (L)-2-(N-пара-хлорбензоил)амино-3-бифенилпропионовой кислоты



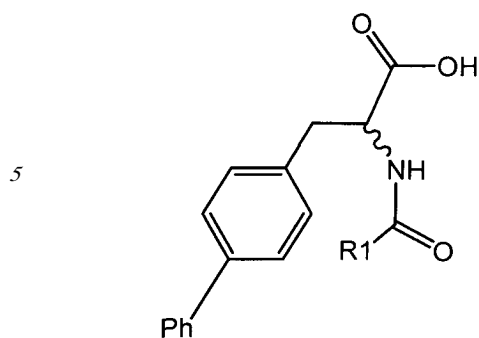
30 В сухой и чистый реакционный сосуд помещают 100 мл тетрагидрофурана и 10 г аминной соли (L)-2-(N-пара-хлорбензоил)амино-3-бифенилпропионовой кислоты и (R)-аминофенилпропионата. Повышают температуру до 40°C. Вводят малыми порциями 5 г муравьиной кислоты. Поддерживают температуру смеси в течение 2,5 часа. Охлаждают смесь до 10-20°C, после чего фильтруют под вакуумом. Получают 5,3 г продукта, (L)-2-(N-пара-хлорбензоил)амино-3-бифенилпропионовой кислоты.

35 Выход: 87,6%. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): 3,10-3,14, 3,26-3,30, 4,61-4,66, 7,13-7,34, 7,39-7,44, 7,52-7,56, 7,61-7,63, 7,84-7,86, 8,75-8,77. МС (m/z): 224,1(100), 167,1(40), 165,1(15), 139,1(5), 111,1(6), 378,9([MН⁺],1).

Формула изобретения

40 1. Способ получения соединения формулы (III) или его соли в одну стадию

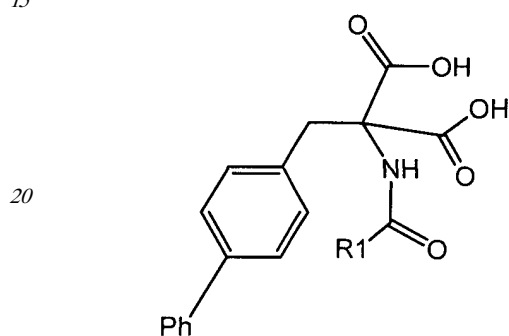
45



(III),

в которой R1 представляет собой (C₁-C₇)алкил, такой как метил или этил, или представляет собой замещенный или незамещенный (C₆-C₁₀)арил, такой как фенил или пара-хлорфенил,

15 состоящий из превращения соединения формулы (IV) или его соли



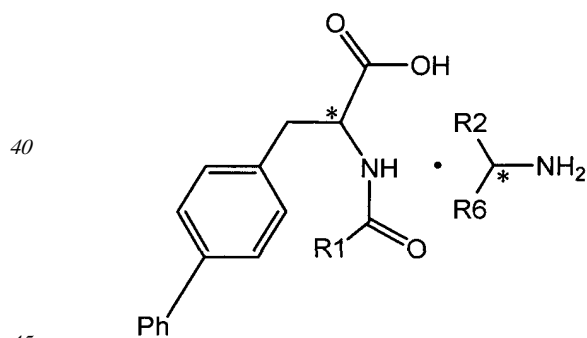
(IV),

в которой R1 отвечает определениям, приведенным для соединения формулы (III), в условиях, обеспечивающих протекание реакции декарбоксилирования, которые достигаются посредством нагревания, с получением соединения формулы (III).

2. Способ по п.1, в котором условия, обеспечивающие протекание декарбоксилирования, достигаются путем нагревания до температуры от 80°C до 250°C.

3. Способ по п.2, в котором реакция декарбоксилирования осуществляется (i) без растворителя, или (ii) в растворителе, выбранном из воды, толуола, ксилола, этилбензола, хлорбензола, дихлорбензола, нитробензола, N,N-диметилформамида (DMF) и 1-метил-2-пирролидона (НМП), и при температуре кипения указанных растворителей.

4. Способ получения хирального соединения формулы (II)



(II),

в котором

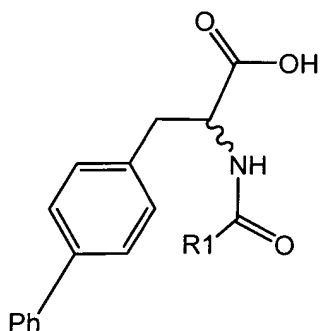
R1 представляет собой (C₁-C₇)алкил, такой как метил или этил, или замещенный

или незамещенный (C₆-C₁₀)арил, такой как фенил или пара-хлорфенил,

R2 представляет собой (C₁-C₇)алкил, такой как метил, или представляет собой остаток R₃R₄NC(=O)- или R₅OC(=O)-, в котором R₃ и R₄ независимо выбраны из водорода или (C₁-C₇)алкила, а R₅ представляет собой (C₁-C₇)алкил,

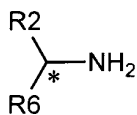
R6 представляет собой (C₆-C₁₀)арил, такой как фенил, а

символ "*" обозначает хиральный центр с абсолютной конфигурацией (R) или (S), включающий взаимодействие соединения формулы (III) или его соли



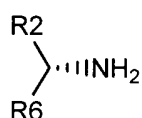
(III),

в котором R1 отвечает определениям, приведенным для соединения формулы (II), с хиральным амином формулы (V)



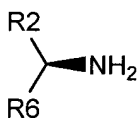
в котором R2 и R6 отвечают определениям, приведенным для соединения формулы (II), а символ "*" обозначает хиральный центр с абсолютной конфигурацией (R) или (S), а также разделение полученной смеси диастереомеров через кристаллизацию с получением соединения формулы (II).

5. Способ по п.4, в котором хиральный амин формулы (V) соответствует формуле (Va)



(Va)

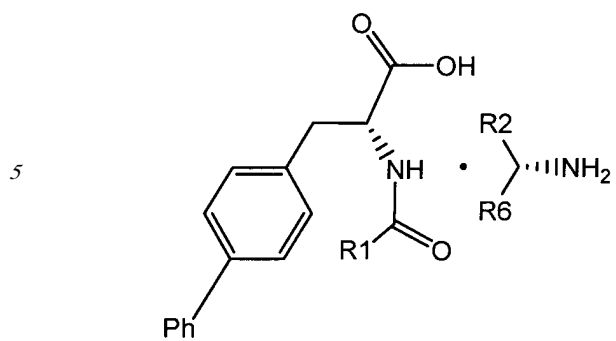
или формуле (Vb)



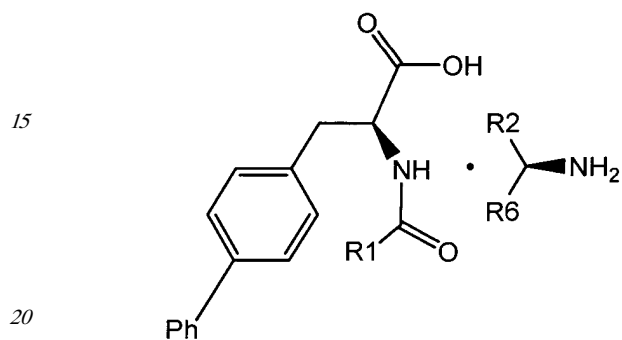
(Vb),

в которых R2 и R6 отвечают определениям, приведенным в п.4.

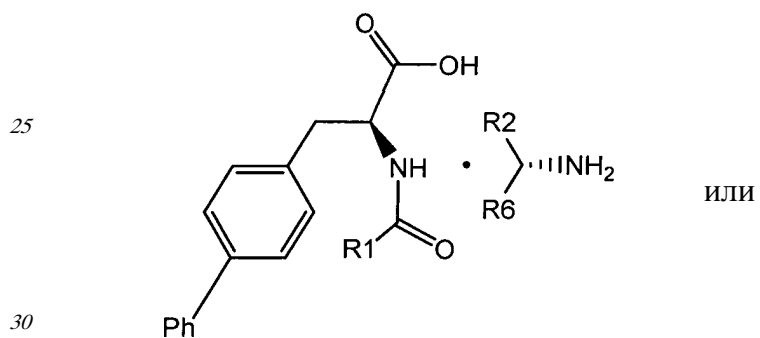
6. Способ по п.4, в котором хиральное соединение формулы (II) соответствует формуле



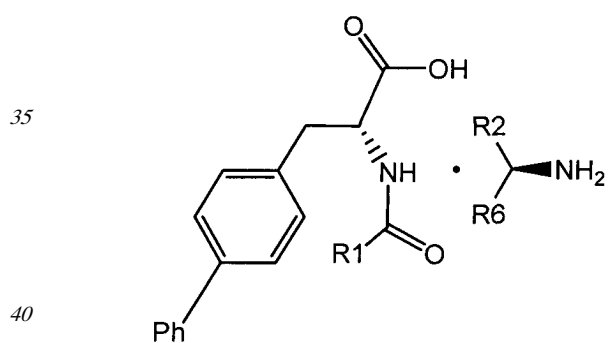
(IIa),



(IIb),



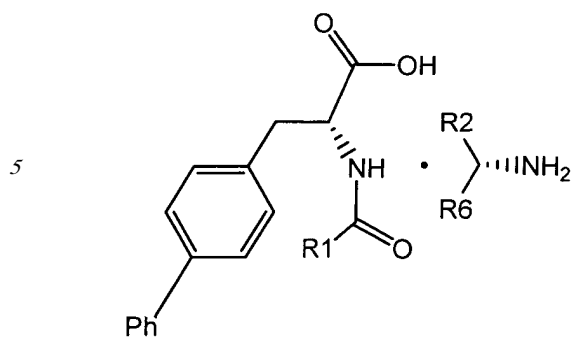
(IIc)



(IIId),

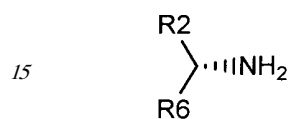
в которых R1, R2 и R6 отвечают определениям, приведенным в п.4.

45 7. Способ по п.4, в котором хиральное соединение формулы (II) соответствует формуле (IIa)



(IIa)

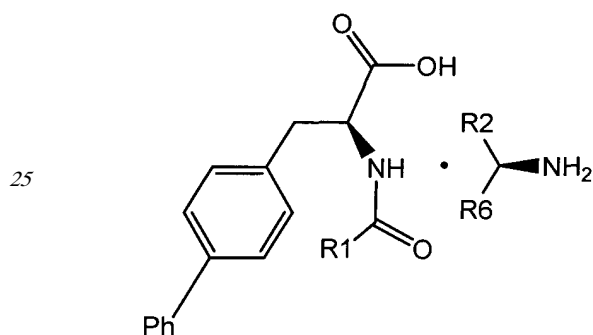
10 в которой радикалы R1, R2 и R6 отвечают определениям, приведенным в п.4, а хиральный амин формулы (V) соответствует формуле (Va)



(Va),

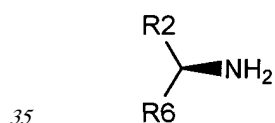
в которой R1, R2 и R6 отвечают определениям, приведенным в п.4.

20 8. Способ по п.4, в котором хиральное соединение формулы (II) соответствует формуле (IIb)



(IIb)

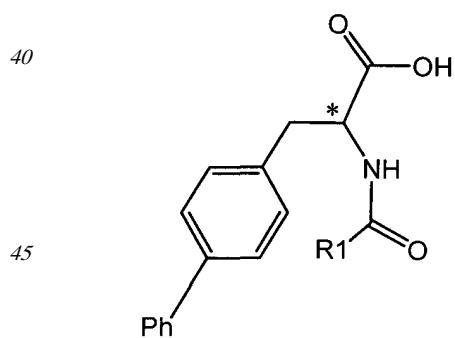
30 в которой радикалы R1, R2 и R6 отвечают определениям, приведенным в п.4, а хиральный амин формулы (V) соответствует формуле (Vb)



(Vb),

в которой R2 и R6 отвечают определениям, приведенным в п.4.

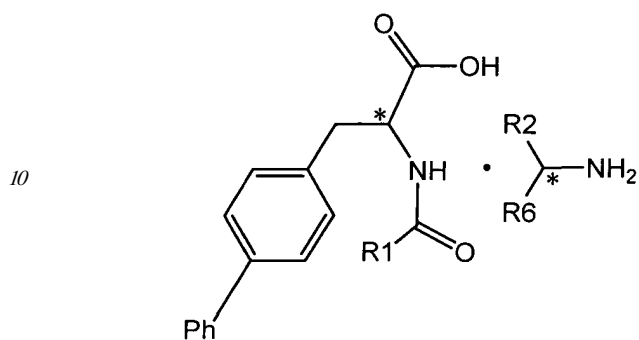
40 9. Способ получения соединения (I) или его соли



(I),

в котором R1 представляет собой (C₁-C₇)алкил, такой как метил или этил, или замещенный или незамещенный (C₆-C₁₀)арил, такой как фенил или пара-хлорфенил, а символ "*" обозначает хиральный центр с абсолютной конфигурацией (R) или (S) типа, включающий обработку соединения формулы (II)

5



10

15

(II)

в котором

R1 представляет собой (C₁-C₇)алкил, такой как метил или этил, или замещенный или незамещенный (C₆-C₁₀)арил, такой как фенил или пара-хлорфенил,

20

R2 представляет собой (C₁-C₇)алкил, такой как метил, или представляет собой остаток R3R4NC(=O)- или R5OC(=O)-, в котором R3 и R4 независимо выбраны из водорода или (C₁-C₇)алкила, а R5 представляет собой (C₁-C₇)алкил,

R6 представляет собой (C₆-C₁₀)арил, такой как фенил, а

25

символ "*" обозначает хиральный центр с абсолютной конфигурацией (R) или (S), кислотным реагентом с получением соединения формулы (I).

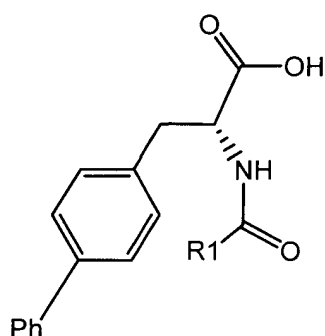
10. Способ по п.9, в котором кислотный реагент представляет собой неорганическую кислоту или органическую кислоту, такую как соляная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, щавелевая кислота, лимонная кислота, муравьиная кислота или уксусная кислота.

30

11. Способ по п.9 или 10, в котором хиральное соединение формулы (I) соответствует формуле (Ia)

35

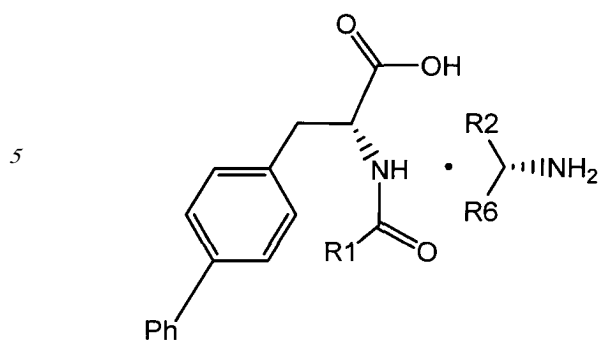
40



(Ia),

в которой R1 отвечает определениям, приведенным в п.9, а хиральное соединение формулы (II) соответствует формуле (IIa)

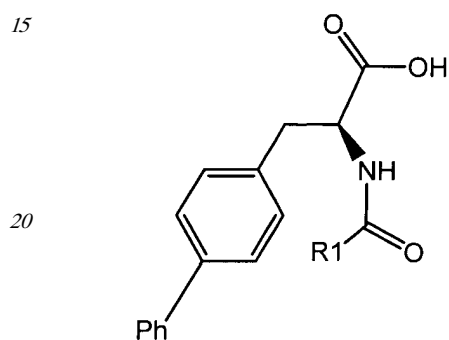
45



(IIa),

в которой R1, R2 и R6 отвечают определениям, приведенным в п.9.

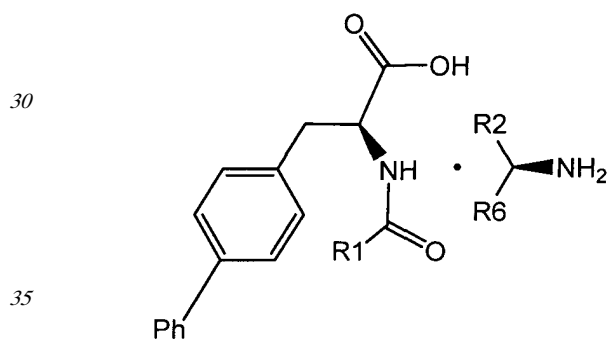
12. Способ по п.9 или 10, в котором хиральное соединение формулы (I) соответствует формуле (Ib)



(Ib),

в которой R1 отвечает определениям, приведенным в п.9, а

хиральное соединение формулы (II) соответствует формуле (IIb)



(IIb),

в которой R1, R2 и R6 отвечают определениям, приведенным в п.9.

13. Способ получения соединения формулы (I), как оно определено в п.9, включающий следующие стадии:

1) получение соединения формулы (III), как оно определено в п.1, согласно способу, определенному в п.1, 2 или 3,

2) получение соединения формулы (II), как оно определено в п.4, согласно любому из способов, определенных в пп.4-8, и

3) получение соединения формулы (I) согласно любому из способов, определенных в пп.9-12.

14. Способ получения соединения формулы (I) по п.13, включающий следующие стадии:

1) получение соединения формулы (III), как оно определено в п.1, согласно способу, определенному в пп.1-3,

2) получение соединения формулы (II), как оно определено в п.4, согласно способу, определенному в п.7, и

3) получение соединения формулы (I) согласно способу, определенному в п.11.

15. Способ получения соединения формулы (I), как оно определено в п.9, включающий следующие стадии:

1) получение соединения формулы (II), как оно определено в п.4, согласно любому из способов, определенных в пп.4-8, и

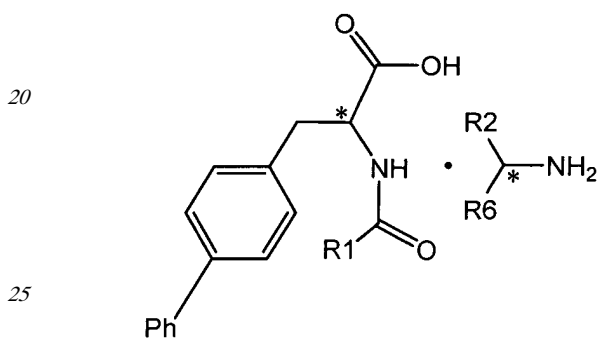
2) получение соединения формулы (I) согласно любому из способов, определенных в пп.9-12.

16. Способ получения соединения формулы (I) по п.15, включающий следующие стадии:

1) получение соединения формулы (II), как оно определено в п.4, согласно способу, определенному в п.6, и

2) получение соединения формулы (I) согласно способу, определенному в п.11.

17. Хиральное соединение формулы (II)



в котором

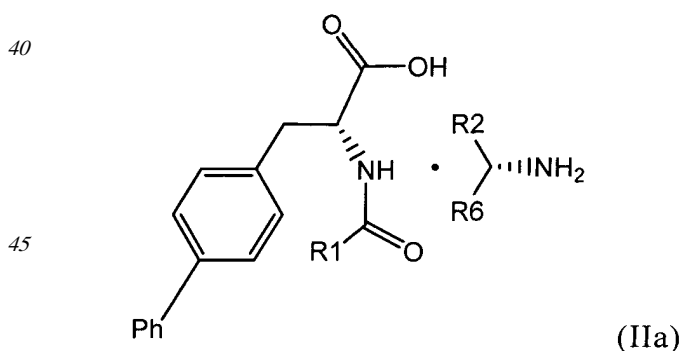
R1 представляет собой (C₁-C₇)алкил, такой как метил или этил, или замещенный или незамещенный (C₆-C₁₀)арил, такой как фенил или пара-хлорфенил,

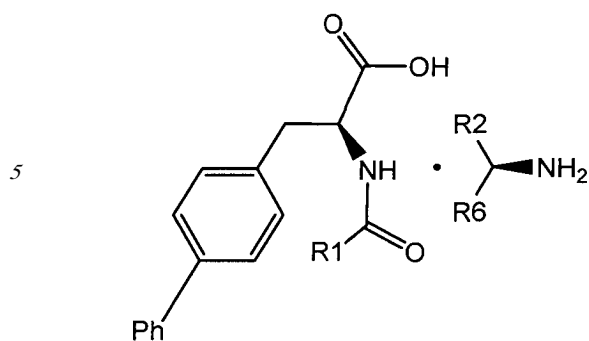
R2 представляет собой (C₁-C₇)алкил, такой как метил, или представляет собой остаток R₃R₄NC(=O)- или R₅OC(=O)-, в котором R₃ и R₄ независимо выбраны из водорода или (C₁-C₇)алкила, а R₅ представляет собой (C₁-C₇)алкил,

R6 представляет собой (C₆-C₁₀)арил, такой как фенил, и

символ "*" обозначает хиральный центр с абсолютной конфигурацией (R) или (S).

18. Соединение по п.17, где соединение формулы (II) соответствует формуле (IIa) или (IIb)





(IIb),

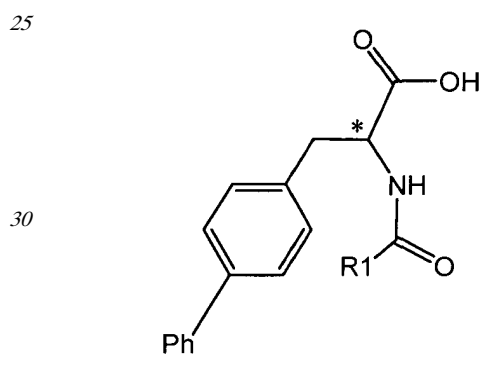
в которых значения R1, R2 и R6 соответствуют значениям, как определено в п.17. 19. Соединение по п.17 или 18, в котором R6 представляет собой фенил.

20. Применение соединения по п.17 или 18 в синтезе ингибитора НЭП или его пролекарства, такого как ингибитор НЭП или его пролекарство, включающий в качестве остова γ -амино- δ -бифенил- α -метилкарбоновую кислоту или сложный эфир кислоты.

21. Применение по п.20, в котором ингибитор НЭП представляет собой N-(3-карбокси-1-оксопропил)-(4S)-пара-фенилфенилметил-4-амино-(2R)-метилмасляную кислоту или ее соль или пролекарство.

22. Применение по п.20, в котором пролекарство ингибитора НЭП представляет собой этиловый эфир N-(3-карбоксил-1-оксопропил)-(4S)-(пара-фенилфенилметил-4-амино-(2R)-метилмасляной кислоты или его соль.

23. Способ по п.9 или 13-16, в котором полученное соединение формулы (I) или его соль



35 в которой R1 представляет собой (C₁-C₇)алкил, такой как метил или этил, или замещенный или незамещенный (C₆-C₁₀)арил, такой как фенил или пара-хлорфенил, а символ "*" обозначает хиральный центр с абсолютной конфигурацией (R) или (S) типа, дополнительно взаимодействует с получением ингибитора НЭП N-(3-карбокси-1-оксопропил)-(4S)-(пара-фенилфенилметил)-4-амино-(2R)-метилмасляной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли или пролекарства ингибитора НЭП этилового эфира N-(3-карбоксил-1-оксопропил)-(4S)-(пара-фенилфенилметил)-4-амино-(2R)-метилмасляной кислоты или его фармацевтически приемлемой соли.

45