



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75584 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07C 227/00

C07C 253/30 (2006.01)

C07C 255/23 (2006.01)

C07C 255/19 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПРЕГАБАЛІНУ ТА ПРОМІЖНИХ СПОЛУК, ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ

1

2

(21) 2002065143

(22) 11.01.2001

(24) 15.05.2006

(86) PCT/IB01/00024, 11.01.2001

(31) 60/178,359

(32) 27.01.2000

(33) US

(31) 60/190,427

(32) 17.03.2000

(33) US

(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.

(72) Берк Марк Джозеф, US, Гоел Ом Пракаш, US, Гекстра Марвін Саймон, US, Міч Томас Фредерік, GB, Малгерн Томас Артур, US, Ремсден Джеймс Ендрю, GB

(73) ВОРНЕР-ЛАМБЕРТ КОМПАНІ, US

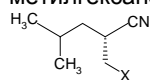
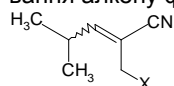
(56) Sechoing Lin et al., J. Liquid Chromatography & Related Technologies., V. 19, No. 16, 1996. P. 2699-2708

WO 96 38405, A, 05.12.1996

WO 96 40617, A, 19.12.1996

EP 0380463, A, 01.08.1990

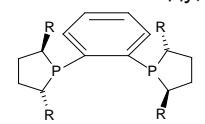
(57) 1. Спосіб одержання похідної (S)-3-ціано-5-метилгексанової кислоти формули

де X є CO₂H або CO₂-Y, а Y є катіоном, що включає асиметричне каталітичне гідрогенування алкену формули

у присутності хірального каталізатора.

2. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що X є CO₂-Y.

3. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що хіральним каталізатором є родієвий комплекс (R,R)-DuPHOS ліганду, який має формулу

де R є C₁-C₆ алкілом.4. Спосіб за п.3, який відрізняється тим, що хіральним каталізатором є [Rh(ліганд)(COD)]BF₄.

5. Спосіб за п.3, який відрізняється тим, що R є метилом або етилом.

6. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що алкеном є E ізомер або Z ізомер, або суміш E та Z ізомерів.

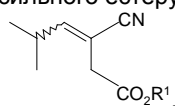
7. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що катіоном є лужний метал або лужноземельний метал.

8. Спосіб за п.7, який відрізняється тим, що лужним металом є калій.

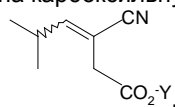
9. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що катіоном є протонований первинний амін або протонований вторинний амін.

10. Спосіб за п.9, який відрізняється тим, що аміном є трет-бутиламін.

11. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що додатково включає спочатку перетворення карбоксильного естеру формули

де R¹ є C₁-C₆ алкілом,

на карбоксильну сіль формули



де Y є катіоном.

12. Спосіб за п.11, який відрізняється тим, що R¹ є етилом.

13. Спосіб за п.11, який відрізняється тим, що карбоксильну сіль виділяють перед гідрогенуванням.

14. Спосіб за п.11, який відрізняється тим, що карбоксильну сіль одержують in situ перед гідрогенуванням.

15. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що включає окиснення карбоксильної солі (S)-3-ціано-5-метилгексанової кислоти для утворення (S)-3-ціано-5-метилгексанової кислоти.

16. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що катіон Y вибирають з протонованого первинного амі-

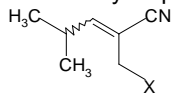
(13) C2

(11) 75584

(19) UA

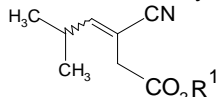
ну, протонованого вторинного аміну, лужного металу і лужноземельного металу.

17. Сполука формули

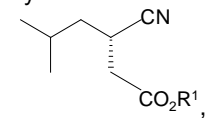


де X є CO₂H або CO₂-Y, а Y є катіоном.

18. Спосіб одержання прегабаліну, що включає взаємодію алкену формули

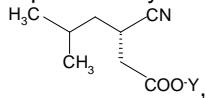


у присутності хірального каталізатора з водородом з одержанням естеру карбоксильної кислоти формули



де R¹ є C₁-C₆ алкілом;

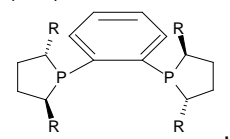
перетворення естеру карбоксильної кислоти на карбоксильну сіль формули



де Y є катіоном;

відновлення ціаногрупи карбоксильної солі з утворенням аміносполуки та, коли Y є іншим, ніж H⁺, аміносполуку піддають дії кислоти.

19. Спосіб за п.18, який відрізняється тим, що хіральним каталізатором є родієвий комплекс (S,S)-DuPHOS ліганду, який має формулу



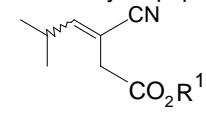
де R є C₁-C₆ алкілом.

20. Спосіб за п.19, який відрізняється тим, що хіральним каталізатором є [Rh(ліганд)(COD)]BF₄.

21. Спосіб за п.19, який відрізняється тим, що R є метилом або етилом.

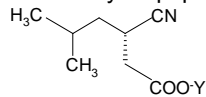
22. Спосіб за п.21, який відрізняється тим, що R¹ є етилом.

23. Сполука формули



де R¹ є C₁-C₆ алкілом.

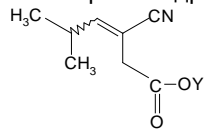
24. Сполука формули



де Y є катіоном.

25. Спосіб одержання прегабаліну, який включає відновлення ціаногрупи похідної (S)-3-ціано-5-метилгексанової кислоти, одержаної за способом за п.1, з утворенням аміногрупи, та, коли Y є іншим, ніж H⁺, протонування взаємодією з кислотою.

26. Спосіб одержання прегабаліну, який включає асиметричне гідрогенування



де Y є катіоном,

у присутності хірального каталізатора;

наступне відновлення ціаногрупи та протонування до вільної кислоти.

Винахід стосується способу одержання (S)-(+)-3-(амінометил)-5-метилгексанової кислоти (прегабаліну) в асиметричному синтезі. Прегабалін придатний для лікування і запобігання приступів, болю та психотичних розладів.

(S)-(+)-3-(амінометил)-5-метилгексанова кислота відома в загальному як прегабалін. Цю сполуку також називають (S)-(+)-β-ізобутил-γ-аміномасляна кислота (ГАМК), (S)-ізобутил-ГАМК, та CI-1008. Прегабалін пов'язаний з ендogenousним інгібіторним нейротрансмітером γ-аміномасляною кислотою або ГАМК, яка приймає участь у регуляції нейронної активності мозку. Прегабалін має активність, що стримує приступи, [як описано Silverman et al, Патент США №5, 563, 175]. Інші ознаки прегабаліну також було нещодавно виявлено [див., наприклад, Guglietta et al., Патент США №6,127,418; та Singh et al., Патент США №6, 001, 876].

Приступ - це надлишкова несинхронізована нейронна активність, що руйнує нормальну функцію мозку. Раніше вважали, що приступи можна

контролювати регуляцією концентрації нейротрансмітера ГАМК. Коли концентрація ГАМК знижується нижче порогового рівня у мозку, починаються приступи [Karlsson et al., Biochem. Pharmacol, 1974; 23:3053], коли рівень ГАМК підвищується у мозку під час конвульсії, приступи завершуються [Hayashi. Physiol (London), 1959; 145: 570].

Через важливість ГАМК як нейротрансмітеру, і через її дію на конвульсивні стани, та інші моторні дисфункції, різноманітні способи було отримано для підвищення концентрації ГАМК у мозку. Згідно з одним з підходів, сполуки, що активують декарбоксилазу L-глутамінової кислоти (ДГК), було використано для підвищення концентрації ГАМК, оскільки концентрації ДГК та ГАМК змінюються паралельно, і в результаті підвищення концентрації ДГК підвищуються концентрації ГАМК [Janssens de Varebeke et al., Biochem. Pharmacol, 1983; 32:2751; Loscher, Biochem. Pharmacol, 1982; 31:837; Phillips et al., Biochem. Pharmacol., 1982; 31:2257]. Наприклад, рацемічна сполука (±)-3-(амінометил)-5-метилгексанова кислота (рацеміч-

на ізобутил-ГАМК), яка є активатором ДГК, може стримувати приступи, уникаючи небажаної побічної дії атаксії.

Антиконвульсивна дія рацемічної ізобутил-ГАМК є першою ознакою S-енантіомеру (прегабаліну). Ось чому, S-енантіомер ізобутил-ГАМК проявляє кращу антиконвульсивну активність, ніж R-енантіомер [див., наприклад, Yuen et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1994; 4:823]. Таким чином, комерційна придатність прегабаліну потребує ефективного способу для отримання S-енантіомеру, по суті вільного від R-енантіомеру.

Декілька способів було використано для одержання прегабаліну. Звичайно, рацемічну суміш синтезують і тоді розкладають на її R- та S-енантіомери [дивись патент США №5, 563, 175], для синтезу через азидний інтермедіат. Згідно з іншим способом використовують потенційно нестабільні нітросполуки, включаючи нітрометан, та інтермедіат, який відновлено до аміну в потенційно екзотермічній та небезпечній реакції. Для синтезу також використовують б/с(триметилспіліпамід)літію в реакції, яку мають проводити при -78°C (Andruszkiewicz et al., *Synthesis*, 1989: 953). Нещодавно, рацемат було одержано "малонатним" синтезом та синтезом Гофмана [Патенти США №5, 840, 956; 5, 637, 767; 5, 629, 447; та 5, 616, 793]. Класичний спосіб розділення рацемату використовують для одержання прегабаліну згідно з цими способами. Класичне розділення полягає у виготовленні солі за допомоги хірального розділювального засобу для виділення та очищення бажаного S-енантіомеру. Це потребує затрат на значну обробку, а також значних додаткових витрат, пов'язаних з розділювальним засобом. Часткове відтворення отриманого розділювального засобу можливе, але це потребує додаткової обробки й витрат, а також пов'язаного з цим утворення відходів. Більш того, небажаний R-енантіомер не можна ефективно відтворювати і тому його в кінці необхідно відкинути як відходи. Максимальний теоретичний вихід прегабаліну є 50%, оскільки лише половина рацемату є бажаним продуктом. Це зменшує ефективну продуктивність способу (кількість, яку можна отримати у наявному об'ємі реактору), яка є компонентом виробничих витрат та продуктивності.

Прегабалін було синтезовано безпосередньо різними схемами синтезу. Один спосіб полягає у використанні н-бутиллітію при низьких температурах ($<35^{\circ}\text{C}$) в умовах ретельного регулювання. Цей шлях синтезу потребує використання (4R,5S)-4-метил-5-феніл-2-оксазолідинону як хірального допоміжного засобу для введення стереохімічної конфігурації, що є бажаною у кінцевому продукті [патент США №5.563,175]. Таким чином, хоча ці загальні стратегії забезпечують потрібну сполуку високої енантіомерної чистоти, вони не є практичними для синтезу у великому масштабі виробництва, оскільки потребують дорогих реагентів, з якими важко мати справу, а також специфічне кріюгенне устаткування для досягнення необхідних температур.

Оскільки прегабалін - це комерційний фармацевтичний продукт, потреба існує у достатньому, більш ефективному, та безпечному способі для

його синтезу у великих масштабах виробництва. Для того, щоб він став доступним для комерційного виготовлення, такий спосіб має бути більш енантіоселективним, наприклад, якщо продукт отримано з суттєвим надлишком коректованого енантіомеру. Ціль даного винаходу - забезпечити такий спосіб, а саме, спосіб асиметричного гідрування.

Способи асиметричного гідрування відомі для деяких сполук. [Burk et al., в WO 99/31041 та WO 99/52852] описують асиметричне гідрування похідних β -заміщеної та β,β -дизаміщеної ітаконової кислоти для отримання похідних енантіомерно збагаченої 2-заміщеної янтарної кислоти. Ітаконові субстрати мають дві карбоксильні групи, які забезпечують необхідну стеричну та електронну конфігурацію для того, щоб направити гідрування на отримання збагаченого енантіомеру. В описі описується, що форми солі формули $\text{RR}'\text{C}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})\text{CH}_2\text{CO}_2^-\text{Y}^+$ необхідні для одержання продуктів гідрування, що мають щонайменше 95% енантіомерний надлишок.

Згідно [з патентом США №4,939,288] асиметричне гідрування не спрацьовує на субстратах, що мають ізобутилову групу. Ми нещодавно виявили, що ізобутилціано карбонова кислота, сіль або естер субстрату формули $\text{iPrCH}=\text{C}(\text{CN})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$ - можна селективно гідрувати для отримання енантіомерно збагаченого похідного нітрилу, який можна потім гідрувати для отримання по суті чистого прегабаліну. Ця селективність є особливо несподіваною тим, що дає ефективну різницю у стеричній конфігурації та індуктивній дії нітрильної групи, порівняно з карбоксильною групою. Насправді, з рівня техніки невідомо про успішне асиметричне гідрування будь-якого ціанозаміщеного карбоксильного олефіну цього типу.

Даний винахід стосується ефективного способу одержання (S)-3-(амінометил)-5-метилгексанової кислоти (прегабаліну). Спосіб полягає в асиметричному гідруванні ціанозаміщеного олефіну для отримання ціанопередника (S)-3-(амінометил)-5-метилгексанової кислоти. Спосіб, крім того, полягає у реакції для перетворення ціано-інтермедіату у (S)-3-(амінометил)-5-метилгексанову кислоту. Асиметричний синтез (S)-3-(амінометил)-5-метилгексанової кислоти, описаної тут, призводить до суттєвого збагачення прегабаліну, на відміну від небажаної (R)-3-(амінометил)-5-метилгексанової кислоти. R-енантіомер отримують лише як малий процент кінцевого продукту.

Даний винахід забезпечує декілька переваг, над відміну від попередніх способів отримання прегабаліну. Наприклад, обробка для видалення небажаного R-енантіомеру та подальше утилізування відходів зменшується до мінімуму. Оскільки S-енантіомер більш збагачений у кінцевому продукті, асиметричний підхід є більш ефективним. Крім того, даний спосіб не потребує використання небезпечних нітросполук, дорогих хіральних допоміжних засобів, або низьких температур, як потребували цього попередні способи. Крім того, на відміну від класичних способів розділення або хірального допоміжного шляху, який потребує стехіометричних кількостей хірального засобу, у цьому

синтезі використовують суб-стехіометричні кількості хірального засобу як каталізатору. Таким чином, цей спосіб згідно з винаходом має економічні та придатні для навколишнього середовища переваги.

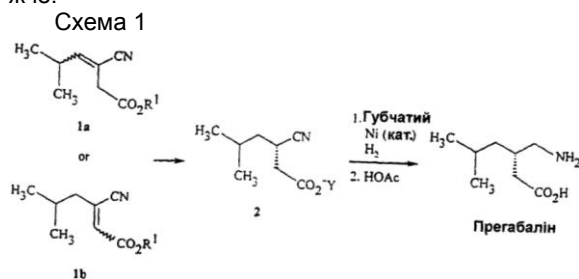
Як використано тут, термін "нижчий алкіл" або "алкіл" означає лінійний або розгалужений гідрокарбон, що має 1-6 атомів карбону, і містить, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, етор.-бутил, ізобутил, трет.-бутил, н-пентил, н-гексил, та подібні їм.

Термін "арил" означає ароматичну карбоциклічну групу, що має одне кільце (наприклад, феніл), багато кілець (наприклад, дифеніл), або багато конденсованих кілець, в яких щонайменше одне є ароматичним (наприклад, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, нафтил, антрил, або фенантрин). Арильна група може бути незаміщеною або заміщеною 1-3 замісниками, вибраними з алкілу, О-алкілу та S-алкілу, OH, SH, -CN, галогену, 1,3-диоксоланілу, CF₃, NO₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NHCO-алкілу, -(CH₂)_mCO₂H, -(CH₂)_mCO₂-алкілу, -(CH₂)_mSO₃H, -NH алкілу, -N(алкіл)₂, -(CH₂)_mPO₃H₂, -(CH₂)_mPO₃(алкіл)₂, -(CH₂)_mSO₂NH₂, та -(CH₂)_mSO₂NH-алкіл, де алкіл визначено вище, а m є 0, 1, 2, або 3. Кращою арильною групою згідно з винаходом є феніл. Звичайні заміщені арильні групи містять метилфеніл, 4-метоксидифеніл, 3-хлорнафт-1-ил, та диметиламінофеніл.

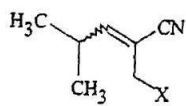
Термін "арилалкіл" означає алкілну групу (як вище визначено), заміщену арильною групою (також як визначено вище). Приклади містять бензил та 2-нафтилетил.

Усі статті та вставки, включаючи патенти, уведі у цю заявку посиланнями.

Даний винахід забезпечує ефективний синтез (S)-3-(амінометил)-5-метилгексанової кислоти (прегабалін). Цей синтез описано на Схемі 1, нижче.



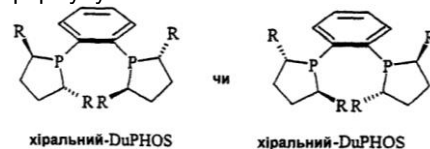
Як показано на схемі 1, сіль металу 2 (де Y є калій, наприклад) ціаноалканової кислоти можна одержати з естеру ціаногексеноату 1a або 1b послідовним асиметричним гідруванням та гідролізом естеру у вільну кислоту або сіль. Подальше відновлення нітрилу 2 шляхом гідрування з каталізатором, як-то нікель, з наступним окисненням карбоксилатної солі, дає прегабалін. Як-варіант, ці етапи можна обернути таким чином, що субстратом для асиметричного гідрування є кислота або сіль 4



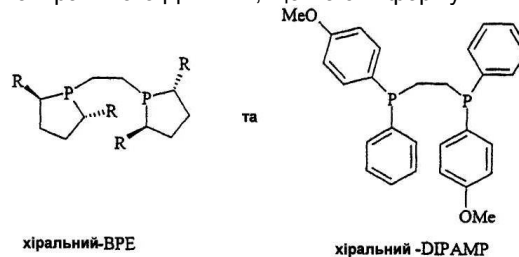
де X є CO₂H чи CO₂-Y, а Y є катіон. Сполука 4 може існувати як окремий E або Z геометричний ізомер або їх суміш. Солі можна отримати реакцією вільної кислоти (X є CO₂H) з сильною основою, як-то гідроксид металу, наприклад, KOH. Як варіант, сіль можна отримати з, наприклад, протиону WH⁺, як такого, що походить від аміну (W) або фосфіну (W). Первинні C₁₋₁₀ алкіламіни та циклоалкіламіни є бажаними, зокрема, трет.-бутиламін. Третинні аміни, як-то триетиламін, можна також використовувати. І знову, подальше відновлення нітрилу 2 стандартними способами, за наступним окисненням карбоксилатної солі, дає прегабалін.

У загальному синтезі прегабаліну згідно з Схемою 1 сполуку ціаноолефіну 1a або 1b піддають гідролізу естеру та асиметричному гідруванню для утворення бажаного енантіомеру 3-ціано-5-метилгексанової кислоти або відповідної карбоксилатної солі 2. Олефіновий субстрат може бути окремим E або Z геометричним ізомером або їх сумішшю. Подальше відновлення нітрилу 2, з наступним окисненням карбоксилатної солі, дає прегабалін.

Асиметричне гідрування здійснюють у присутності хірального каталізатору, краще родієвого комплексу (R,R)-DuPHOS або (S,S)-DuPHOSліганду, комерційного доступного за допомоги Strem Chemicals, Inc. (7 Mulliken Way, Newburyport, MA 01950-4098) та Chirotech Technology Limited (Cambridge Science Park, Cambridge, Great Britain) [див. патенти США №№5,532,395 та 5,171,892].ліганд бажано має формулу



де R є нижчий алкіл. Бажаними алкіловими групами для R є н-алкілові групи, як-то, наприклад, метил, етил, пропіл, бутил, пентил або гексил. Бажанішими алкіловими групами для R є метил або етил. Інші каталізатори, які можна використовувати, містять родієві комплекси хіального-BPE та хіального-DIPAMP, що мають формули



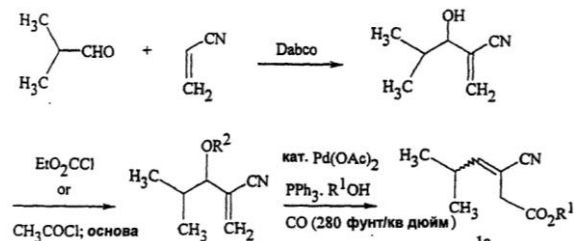
Такі каталізатори в загальному йдуть у комплекси з 1,5-циклооктадієном (ЦОД). Ці засоби детально [описано Burk et al., in J. Am. Chem. Soc., 1995; 117:9375].

Реакцію асиметричного гідрування проводять в атмосфері водню і краще у протонному розчиннику, як-то метанол, етанол, ізопропанол, або су-

міш таких спиртів з водою.

Вихідні матеріали, що містять ціаногексеноат, (наприклад, 1a) вже є доступними [Yamamoto et al., Bull Chem. Soc. Jap., 1985;58:3397]. Їх можна одержати згідно Схеми 2, нижче,

Схема 2

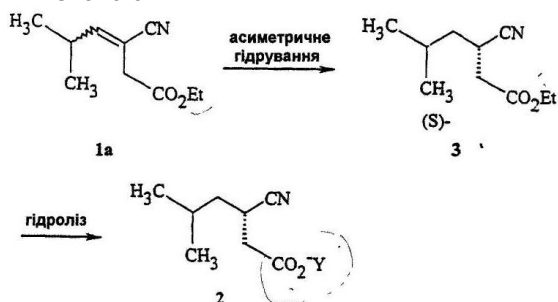


де R_1 є як визначено вище у Схемі 1, а R_2 є COCH_3 або $\text{CO}_2\text{алкіл}$.

У синтезі сполуки 1a згідно Схеми 2, каталізоване аміном додавання акрилонітрилу (тобто, реакція Бейліса-Хілмана) до 2-метилпропанолу дає ціаноаліловий спирт. Звичайні аміни, що використовують для каталізування конденсації, містять засоби, такі як 1,4-дізабіцикло[2,2,2]октан (Даб-цо). Ціаноаліловий спирт потім перетворюють у або алкілкарбонат (наприклад, реакцією з алкілгалогенкарбонатом як-то етилхлорформіат) або відповідний ацетат (реакцією з оцтовим ангідридом або ацетилхлоридом). Отриманий 2-(2-метилпропіл)проп-2-еннітрин потім піддають каталізованому паладієм карбонування для отримання етилу 3-ціано-5-метилгекс-3-еноату 1a (наприклад, де R є метил або етил).

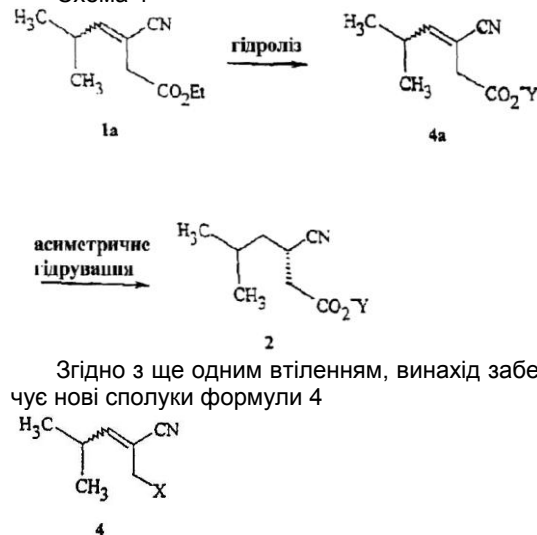
В одному з втілень винаходу, показаному на Схемі 3 нижче, асиметричне гідронування спочатку проводять на 1a (де R^1 є етил, наприклад) для утворення естеру 3 (S)-3-ціано-5-етилгексанової кислоти. Використання хіральних (S,S) каталізаторів гідронування з групи біфосфоланів, наприклад [(S,S)-Me-DuPHOS]Rh(COD) $^+\text{BF}_4^-$ на естерових субстратах (наприклад, R^1 є алкіл) забезпечує продукти, збагачені бажаним S-енантіомером. Естер 3 потім гідролізують, отримуючи кислоту або сіль 2. На Схемі 3 нижче показано цей шлях синтезу, де Y є як визначено вище для Схеми 1. Включенням до каталізатору [(R,R)-Me-DuPHOS]Rh(COD) $^+\text{BF}_4^-$, продукт гідронування є збагаченим етиловим естером (R)-3-ціано-5-метилгексанової кислоти. Звичайно, ці способи гідронування забезпечують перетворення субстратом щонайменше 90% та енантіомерне збагачення (е. з.) 20-25%. На подальше збагачення продукту може впливати селективна перекристалізація з хіральним розділювальним засобом, як описано нижче.

Схема 3

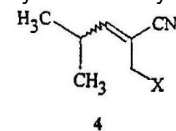


Бажане втілення винаходу представлено на Схемі 4, де естер 1a вперше гідролізують у сіль 3-гексанової кислоти 4, (наприклад, 4a як показано на Схемі 4, де Y є натрій або калій). Сіль ціаногексанової кислоти 4a потім гідрують у сіль 2. Сіль ціаногексанової кислоти 4a можна виділити, або можна отримати in situ до гідронування. На Схемі 4 нижче представлено це бажане втілення, де Y є як описано вище на Схемі 1. Характерною ознакою гідронування солі 4a є те, що бажаний S-енантіомер 2 одержують, використовуючи хіральний (R,R) каталізатор з групи біфосфоланів, наприклад [(R,R)-Me-DuPHOS]Rh(COD) $^+\text{BF}_4^-$. Це показує несподівану зміну в абсолютній стереохімії, якщо порівнювати з гідронуванням естерового субстрату 1a (Схема 3). Крім того, енантіоселективність, досягнута при гідронуванні солі 4a, є набагато вищою, звичайно щонайменше приблизно 95% е.з. Вибір катіону Y не є критичним, оскільки порівнювальні енантіоселективності спостерігали на катіонах металів (наприклад, K^+) та неметалевих катіонах (наприклад, трет-бутил амоній). Не будучи зв'язаним з теорією, протилежні властивості субстратів 1a та 4a можна отримати з зв'язуючих взаємодій між функціональними групами кожного субстрату та родієвим центром у каталізаторі, який на відміну може впливати на направлення та ступінь селективності під час гідронування олефіну. Таким чином, при гідронуванні естеру 1a, ціанозамісник може приймати участі у зв'язуванні з каталізатором. Виявляється, що цю дію повністю відхилено при гідронуванні солі 4a, в якому зв'язування карбоксилатних груп, виявляється, є домінуючим.

Схема 4



Згідно з ще одним втіленням, винахід забезпечує нові сполуки формули 4



де X є CO_2H or $\text{CO}_2\text{-Y}$, і де Y є катіон, як описано вище на Схемі 1. Ці сполуки є придатними субстратами у синтезі прегабаліну.

Згідно з іншим бажаним втіленням винаходу, кінцевий продукт прегабаліну можна селективно перекристалізувати з (S)-мигдалевою кислотою для отримання ще більшого збагачення бажаним S-ізомером. Таким чином, високі рівні (S)-енантіомеру (до щонайменше 50%) можна виділити класичним розділенням через сіль S-мигдалевої кислоти [патент США №5,840,956; патент США №5,631,161]. Придатні розчинники для такої селективної перекристалізації містять, на-

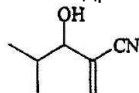
приклад, воду або спирт (наприклад, метанол, етанол, ізопропанол, та подібні їм) або суміш води та спирту. В загальному, використовують надлишок мигдалевої кислоти. Також було помічено, що мигдалева кислота може бути використана у поєднанні з іншою кислотою.

Як варіант, прегабалін, що містить низькі рівні ($\leq 1\%$) (FO-енантіомеру, можна збагатити до $>99,9\%$ (S)-енантіомеру простою перекристалізацією з, наприклад, води/ізопропілового спирту. Прегабалін, що містить вищі рівні (до $3,5\%$) (R)-енантіомеру, також можна збагатити простою перекристалізацією з, наприклад, води/ізопропілового спирту, хоча подальші перекристалізації звичайно потрібні для досягнення $>99,9\%$ (S)-енантіомеру. "По суті чистий" прегабалін, як використовуваний тут, означає щонайменше приблизно 95% (за масою) S-енантіомер, і не більше ніж приблизно 5% R-енантіомер.

Наступні детально викладені приклади, крім того, ілюструють певні втілення винаходу. Ці приклади не повинні виходити за рамки винаходу. Вихідні матеріали та різноманітні інтермедіати можна отримати з комерційних джерел, виготовити з комерційно доступних сполук, або одержати, використовуючи добре відомі фахівцям з області органічної хімії синтетичні способи.

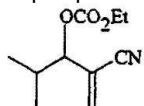
Приготування Вихідних Матеріалів

3-Гідрокси-4-метил-2-метилепентаннітрил



У тригорлу круглодонну колбу на 250мл, перемішуючи повітрям, додають 0,36г (1,6ммоль) 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенолу, 37г (0,33ммоль) 1,4-діазабіцикло[2,2,2]октану, 60мл (0,66ммоль) ізобутиральдегіду, 52мл (0,79ммоль) акрилонітрилу, та 7,2мл (0,4ммоль) води. Реакційну суміш перемішують при 50°C протягом 24 годин, охолоджують до 25°C , і, гасять, переносячи у розчин 33мл (0,38ммоль) гідрохлоридної кислоти та 100мл води. Продукт екстрагують 120мл метиленхлориду. Водний кислотний шар знову екстрагують 25мл метиленхлориду. Поєднані шари метиленхлориду концентрують ротаційним випарюванням для отримання 79,9г (96,7%) 3-гідрокси-4-метил-2-метилепентаннітрилу у вигляді масла жовтого кольору (яке може прийняти тверду форму білого кольору при відстоюванні), $96,7\%$ (площа під кривою) аналізом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), яке можна використати на наступному етапі, без подальшого очищення.

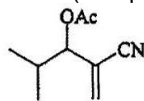
Етиловий-(2-ціано-1-ізопропіл-аліловий) дієстер карбонової кислоти



У тригорлу круглодонну колбу на 5л, при перемішуванні азотом, додають 150г (1,2ммоль) 3-гідрокси-4-метил-2-метилепентаннітрилу, 1,0л метиленхлориду, та 170мл (2,1ммоль) піридину. Розчин охолоджують при $10-15^{\circ}\text{C}$ у льодяній бані. Використовуючи градуйовану крапельну воронку на 1л, суміш 0,5л метиленхлориду та 200мл (2,1ммоль) етилхлорформіату додають повільно,

поки підтримуючи температуру реакції при $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Реакційну суміш перемішують при $22^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ протягом приблизно двох додаткових годин. Реакційний розчин виливають у розподільвальну воронку на 6л, яка містить 200мл (2,3ммоль) гідрохлоридної кислоти та 1,25л води. Нижчий органічний шар промивають знову розчином 60мл (0,7ммоль) HCl та 0,5л води. Органічний шар висушують над безводним сульфатом магнію (30г), фільтрують, та концентрують ротаційним випарювання для отримання 226г етилового-(2-ціано-1-ізопропіл-алілового) дієстеру карбонової кислоти у вигляді масла жовтого кольору, яке можна використати на наступному етапі, без подальшого очищення.

2-ціано-1-ізопропіл-аліловий естер оцтової кислоти (використовуючи ацетилхлорид)



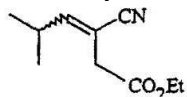
У тригорлу круглодонну колбу на 5л, при перемішуванні азотом, додають 50 г (0,4ммоль) 3-гідрокси-4-метил-2-метилепентаннітрилу, 0,4л метиленхлориду та 80мл (1ммоль) піридину. Розчин охолоджують при $10-15^{\circ}\text{C}$ у льодяній бані. Використовуючи градуйовану крапельну воронку на 500мл, суміш 100мл метиленхлориду та 43мл (0,6ммоль) ацетилхлориду додають повільно, поки підтримуючи температуру реакції при $25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Реакційну суміш перемішують при $22^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ протягом приблизно однієї додаткової години. Реакційний розчин виливають у розподільвальну воронку на 4л, яка містить 85мл (1,0ммоль) гідрохлоридної кислоти та 750мл води. Нижчий органічний шар промивають знову розчином 20мл (0,2ммоль) HCl та 250мл води. Органічний шар висушують над безводним сульфатом магнію (20г), фільтрують та концентрують ротаційним випарюванням для отримання 66г 2-ціано-1-ізопропіл-алілового естеру оцтової кислоти у вигляді масла жовтого кольору, яке можна використати на наступному етапі, без подальшого очищення.

2-ціано-1-ізопропіл-аліловий естер оцтової кислоти (використовуючи оцтовий ангідрид)

У чотиригорлу, круглодонну колбу на 500мл, оснащену насадженою зверху мішалкою, температурним датчиком, зворотним холодильником та вхідним отвором для пропускання азоту, додають оцтовий ангідрид (40мл, 0,45ммоль). Розчин нагрівають до 50°C , а розчин 3-гідрокси-4-метил-2-метилепентаннітрилу (50г, 0,40ммоль) та 4-(диметиламіно)піридину (1,5г) у тетрагідрофурані (ТГФ) (25мл) додають через 35 хвилин. Температуру $50-63^{\circ}\text{C}$ підтримують, без зовнішнього нагрівання. Після того, як закінчили додавати, реакційну суміш нагрівають при 60°C протягом 75 хвилин. Розчин охолоджують до 30°C , а тоді охолоджену реакційну суміш розріджують 30мл трет-бутилметилового етеру (МТБЕ) та 25мл води. Суміш охолоджують до 10°C , а розчин 50% водного гідроксиду натрію (37г, 0,46ммоль), розрідженого 45мл води, додають з охолодженням так, що температура підтримується приблизно 15°C . Для кінцевого регулювання рівня pH 9,4 додають краплями 9,8г 50% водного гідроксиду натрію (0,12ммоль).

Після додавання 10мл води та 10-15мл МТБЕ, реакційну суміш фазують та розділяють. Вищий органічний шар продукту відділяють і промивають 25мл соляного розчину, висушують над сульфатом магнію, та концентрують у вакуумі для отримання 63,7г (95%) 2-ціано-1-ізопропіл-алілового естеру оцтової кислоти у вигляді масла блідо-жовтого кольору.

Етилу 3-ціано-5-метил гекс-3-еноат



У реактор високого тиску, перемішуючи повітрям, завантажують 3,0г (13,4ммоль) ацетату паладію, 7,0г (26,8ммоль) трифенілфосфіну, та 226г (0,92ммоль) сирого масла, до складу якого входить етиловий-(2-ціано-1-ізопропіл-аліловий) діестер карбонової кислоти, та 500мл етанолу. Монооксид карбону уводять при тиску 280-300фунт/кв.дюйм, та суміш нагрівають при 50°C протягом ночі з перемішуванням. Розчин червоно-коричневого кольору фільтрують через сито для видалення твердих частинок. Фільтрат концентрують ротаційним випарюванням для отримання 165г сирого масляного продукту жовтого кольору, етил-3-ціано-5-метилгекс-3-еноат, в якому газовою хроматографією (ГХ) визначили 84%-вміст (за площею) суміші Е та Z геометричних ізомерів. Сирий продукт можна використати, без подальшого очищення, або, як варіант, очистити вакуумною дистиляцією (0,6-1,0мм Hg при 60-70°C) для отримання безбарвного масла з кількісним аналізом >95% (за площею) ГХ.

Етилу 3-ціано-5-метил гекс-3-еноат (використовуючи KBr)

У реактор високого тиску, перемішуючи повітрям, завантажують паладієвий ацетат (0,52г, 2,3ммоль), трифенілфосфін (0,65г, 2,3ммоль), бромід калію (5,5г, 4,8ммоль), сире масло, що містить етиловий-(2-ціано-1-ізопропіл-аліловий) діестер карбонової кислоти (240г, 1,2ммоль), триетиламін (2,2г, 22ммоль), етанол 2В (45мл), та ацетонітрил (200мл). Монооксид карбону уводять при тиску 50фунт/кв.дюйм та суміш нагрівають при 50°C протягом ночі з перемішуванням. Тиск у реакторі зменшують до 10-15фунт/кв.дюйм через приблизно 1,3-6 годин і знову завантажують монооксид карбону до тиску 40-50фунт/кв.дюйм. Реакційну суміш фільтрують через сито для видалення твердих частинок. Фільтрат концентрують у вакуумі та 800мл гексану додають. Отриману суміш промивають двічі 500мл води, та гексан видаляють у вакуумі для отримання 147г сирого етил 3-ціано-5-метил гекс-3-еноату у вигляді масла. Цей сирий продукт очищують фракційною дистиляцією (0,7мм Hg при 60-70°C).

Етилу 3-ціано-5-метил гекс-3-еноат (використовуючи NaBr)

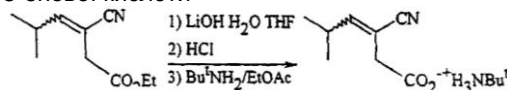
У реактор з високим тиском, перемішуючи повітрям, завантажують 0,5г (0,5ммоль) трис(добензиліденацетон)дипаладію (0), 0,5г (2,0ммоль) трифенілфосфіну, 0,5г (5,0ммоль) броміду натрію, 4,5мл (25,0ммоль) діізопропілетиламіну, 8,35г (50,0ммоль) 2-ціано-1-ізопропіл-алілового естеру оцтової кислоти, та 100мл ета-

нолу. Монооксид карбону уводять при тиску 40-50фунт/кв.дюйм, і суміш нагрівають при 50°C протягом 24 годин з перемішуванням. Коричневий розчин фільтрують через сито для видалення твердих частинок. Фільтрат концентрують ротаційним випарюванням. Концентровану реакційну суміш розріджують 150мл метил-трет-бутилового етеру і промивають водою. Розчинник видаляють на ротаційному випарювачі для отримання 7,7г сирого масляного продукту жовтого кольору, етил-3-ціано-5-метил гекс-3-еноат, (85% за площею при аналізі ГХ). Сирий продукт можна використовувати без подальшого очищення, або, як варіант, очистити вакуумною дистиляцією (0,6-1,0мм Hg при 60-70°C).

ПРИКЛАД 1

Синтез солей 3-ціано-5-метилгекс-3-енової кислоти

Атрет-Бутиламонієва сіль 3-ціано-5-метилгекс-3-енової кислоти



Матеріал	Молекулярна маса	Кількість	ммоль
Етил 3-ціано-5-метилгекс-3-еноат	181,24	20,02г	110
LiOH H ₂ O	41,96	13,0г	310
Тетрагідрофуран		75мл	
Вода		25мл	
Гідрохлоридна кислота (2N)		Якщо необхідно	
Етилацетат		Якщо необхідно	
трет-бутиламін	73,14	9,27г	127

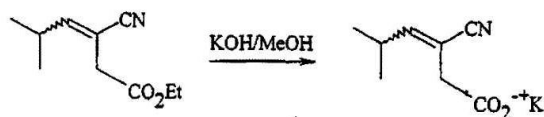
Етил 3-ціано-5-метилгекс-3-еноат (суміш Е та Z ізомерів) та гідрат гідроксидулітію суспендують у суміші тетрагідрофурану та води. Кашицю сильно перемішують протягом 4 годин при кімнатній температурі. Суміш підкислюють до pH2 (3N HCl) та екстрагують у етилацетат (3×150мл). Поєднані органічні шари висушують (MgSO₄) і розчинник видаляють у вакуумі для отримання сирого 3-ціано-5-метилгекс-3-енової кислоти. Сиру кислоту розчиняють в етилацетаті (400мл), і розчин трет-бутиламіну в етилацетаті (20мл) додають. Температуру розчину підвищують приблизно до 10°C, коли маса білої кристалічної твердої форми осаджується. Продукт збирають фільтруванням і висушують у вакуумі. Вихід 22,15г, 97,9ммоль, 89%.

A1. 3-ціано-5-метилгекс-3-еноат трет-бутиламонію (альтернативний спосіб)

У тригорлу круглодонну колбу відповідного розміру додають 50г масла, яке містить етилу 3-ціано-5-метилгекс-3-еноат (29,9г, 165ммоль). Розчин КОН (91%, 10,2г, 165,1ммоль) в 50мл води додають до естерового розчину через 20 хвилин, і розчин продовжують перемішувати протягом однієї додаткової години. Воду (50мл) додають, і розчин концентрують до 80мл у вакуумі. Водний розчин промивають МТБЕ (100мл), і водний шар, що містить продукт окислюють до pH1 концентрованою гідрохлоридною кислотою (20мл). Отриману кислоту екстрагують в МТБЕ (100мл). Розчин

МТБЕ, що містить продукт концентрують у вакуумі. Отримане масло розчиняють в ізопропіловому спирті (58мл) та гептані (85мл), і цей розчин фільтрують через сито. Осад на фільтрі промивають сумішшю ізопропілового спирту (58мл) та гептану (85мл). трет-бутиламін завантажують у розчин для утворення густої гелеподібної кашки. Кашку нагрівають під зворотним холодильником для отримання розчину, який продовжують повільно охолоджувати до кімнатної температури. Отриману кашку охолоджують до 0-5°C протягом 1,5 години, а тоді фільтрують і промивають сумішшю ізопропілового спирту (50мл) та гептану (150мл). Тверду речовину висушують під вакуумом при 45-50°C для отримання 23,1г (62%) 3-ціано-5-метилгекс-3-еноату трет-бутиламіну у вигляді твердої речовини білого кольору, яка є сумішшю Е та Z ізомерів. Z ізомер можна отримати з ізомерно чистотою більше 99%, перекристалізацією з ізопропілового спирту та гептану.

В. Калієва сіль 3-ціано-5-метилгекс-3-енової кислоти



Матеріал	Джерело	Молекулярна маса	Кількість	ммоль
Етилу 3-ціано-5-метилгекс-3-еноат	PD 61966X130	181,24	90,8 г	501
85% гідроксид калію	Aldrich	56,11	33,1 г	501
Метанол	Fisher		90мл	
трет-Бутилметилловий етер	Fisher		900мл	

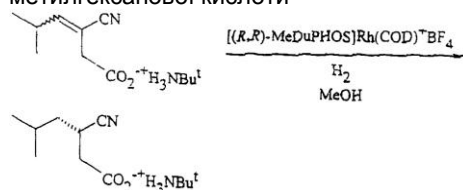
Гідроксид калію розчиняють в метанолі (70мл) і додають до етилу 3-ціано-5-метилгекс-3-еноату (суміш Е та Z геометричних ізомерів) при перемішуванні з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру нижче 45°C. Залишковий метанольний гідроксид калію промивають у суміш з надлишком метанолу (2×10мл). Суміш нагрівають при 45°C протягом 1 години, а тоді дають охолонути до кімнатної температури, і протягом цього часу утворюється кристалічний твердий продукт, трет-бутилметилловий етер (600мл) повільно додають до суміші з сильним перемішуванням.

Тверді частинки збирають через фритовий фільтр, промивають трет-бутил-метилловим етером (3×100мл), і висушують для отримання названої сполуки. Вихід 83,9г, 439ммоль, 88%.

ПРИКЛАД 2

Асиметричне гідрування солей 3-ціано-5-метилгекс-3-енової кислоти

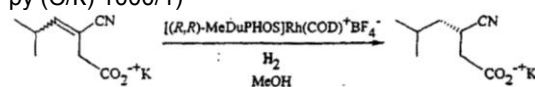
А. трет-Бутиламонієва сіль (S)-3-ціано-5-метилгексанової кислоти



Матеріал	Молекулярна маса	Кількість	ммоль
трет-Бутиламонієва сіль 3-ціано-5-метилгекс-3-енової кислоти	226,33	19,0г	84
[(R,R)-MeDuPHOS]Rh(COD)+BF ₄ ⁻	604	49,6мг	0,082
Метанол	32	200мл	
Водень	2	44фунт/кв. дюйм (3бар)	

У круглодонну колбу додають трет-бутиламонієву сіль 3-ціано-5-метилгекс-3-енової кислоти (з Прикладу 1А) та [(R,R)-MeDuPHOS]Rh(COD)+BF₄⁻ в атмосфері азоту. Дезоксигенований метанол уводять шприцом, і розчин дезоксигенують повторною частковою відкачкою, а тоді знову уводять азот. Апарат Парра на 600мл продувають воднем, створюючи високий тиск та спорожняючи його тричі. Тоді цей апарат нагрівають до 55°C. Розчин субстрату та каталізатору переносять до реактора канюлею, і препарат знову продувають воднем, створюючи там кінцевий високий тиск 3бар (44фунт/кв.дюйм). Починають перемішувати і водень поглинається. У препараті повторно створюють тиск до 3 бар, поки не закінчиться поглинання водню (-45хв.). Після перемішування під тиском при 55°C протягом додаткової години, нагрівання закінчують. Як тільки реактор охолодили до кімнатної температури, тиск водню зменшують, апарат продувають азотом, і реакційну суміш переносять у круглодонну колбу. Розчинник видаляють у вакуумі для отримання сирого продукту. Малу пробу відбирають та перетворюють у (S)-3-ціано-5-метилгексанову кислоту обробкою водною гідрохлоридною кислотою та екстрагуванням у дихлорметан. Аналіз ГХ показує 100% перетворення у відновлений ціаноалкан з 95,0% е.з (енантіомерний надлишок) (S).

В. Калієва сіль (S)-3-ціано-5-метилгексанової кислоти (співвідношення субстрату до каталізатору (C/K) 1000/1)

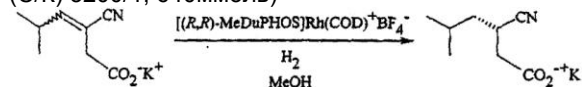


Матеріал	Молекулярна маса	Кількість	ммоль
Калієва сіль 3-ціано-5-метилгекс-3-енової кислоти	191,3	11,3г	57,7
[(R,R)-MeDuPHOS]Rh(COD)+BF ₄ ⁻	604	11мг в 10мл	18,2×10 ⁻³
		MeOH	C/K=000 за масою
Метанол	32	100мл	
Водень	2	60фунт/кв. дюйм (4бар)	

У скляну гільзу завантажують калієву сіль 3-ціано-5-метилгекс-3-енової кислоти (з Прикладу 1В) та метанол, а тоді поміщають її у заповнений воднем посуд Парра на 600мл. Суду продувають азотом, а тоді воднем при тиску 60фунт/кв.дюйм та перемішують протягом 10хв. для забезпечення через співвідношення газів та зменшення тиску

п'ять циклів. Сосуд нагрівають до 45°C, а розчин [(R,R)-MeDuPHOS]Rh(COD)⁺BF₄⁻ в дезоксигенованому метанолі (11мг в 10мл) додають шприцом. Сосуд знову продувають воднем, а тоді створюють у ньому високий тиск 60фунт/кв. дюйм з перемішуванням. Періодично уводять водень для підтримання тиску 50-65фунт/кв. дюйм. Через 120хв. поглинання водню закінчилося. Через 2 години суміш охолоджують до кімнатної температури, тиск зменшують, а розчинник видаляють для отримання сирого продукту. Малу пробу відбирають та окислюють 1N HCl для отримання (S)-3-ціано-5-метилгексанової кислоти. Аналіз ГХ показує >99% перетворення у S ізомер з 96.7% е.з.

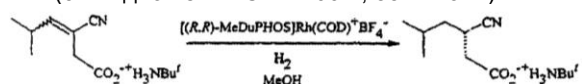
С Калієва сіль (S)-3-ціано-5-метилгексанової кислоти (співвідношення субстрат до каталізатору (С/К) 3200/1, 640ммоль)



Матеріал	Молекулярна маса	Кількість	ммоль
3-ціано-5-метилгекс-3-еноат калію	181.2	123 г	640
[(R,R)-MeDuPHOS]Rh(COD) ⁺ BF ₄ ⁻	604	123 мг	0.204
Метанол	32	1015мл	
Водень	2	60фунт/кв. дюйм (46ар)	

У скляну гільзу завантажують 3-ціано-5-метилгекс-3-еноат калію (з Прикладу 1В) та метанол (1000мл). Гільзу поміщають у заповнений воднем посуд Парра на 2л. Сосуд продувають азотом, а тоді воднем, введенням до 60фунт/кв. дюйм та зменшенням тиску через 5 циклів. Тоді посуд нагрівали до 45°C. Розчин [(R,R)-MeDuPHOS]Rh(COD)⁺BF₄⁻ у дезоксигенованому метанолі (15мл) додавали шприцом. Сосуд знову продували воднем тричі, а тоді створювали високий тиск до 65 фунт/кв. дюйм та починали перемішувати. Періодично уводили водень для підтримання тиску 50-65фунт/кв. дюйм. Через 2½ години поглинання водню закінчилося, посуд охолодили до кімнатної температури та продовжували перемішувати протягом ночі. Тиск зменшився, суміш перенесли у колбу, а розчинник видалили у вакуумі для отримання продукту. Малу пробу відібрали та перетворили у метил (S)-3-ціано-5-метилгекс-3-еноат. Аналіз ГХ показав >99% перетворення з 97.5% е.з.

Д. трет-Бутиламонієва сіль (S)-ціано-5-метилгексанової кислоти (співвідношення С/К 2700/1, 557ммоль)

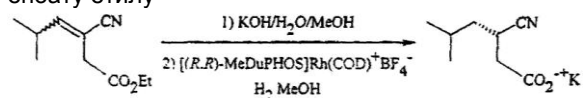


Матеріал	Молекулярна маса	Кількість	ммоль
3-ціано-5-метилгекс-3-еноат трет-бутиламонію	226.33	125.8г	557
[(R,R)-MeDuPHOS]Rh(COD) ⁺ BF ₄ ⁻	604	125мг	0.082
Метанол	32	200мл	

Водень	2	50-65 фунт/кв. дюйм	
--------	---	---------------------	--

У скляну гільзу завантажують 3-ціано-5-метилгекс-3-еноат трет-бутиламонію та метанол (1000мл). Гільзу поміщають у заповнений воднем посуд Парра на 2л. Сосуд продувають азотом, а тоді воднем, введенням до 60фунт/кв. дюйм та зменшенням тиску через 5 циклів. Тоді посуд нагрівали до 45°C. Розчин [(R,R)-MeDuPHOS]Rh(COD)⁺BF₄⁻ у дезоксигенованому метанолі (15мл) додавали шприцом. Сосуд знову продували воднем тричі, тоді створювали високий тиск 65 фунт/кв. дюйм та починали перемішувати. Періодично уводили водень для підтримання тиску 50-65 фунт кв. дюйм. Через 4 години закінчилося поглинання водню, тоді через ще 1 годину посуд охолодили до кімнатної температури. Тиск зменшився, суміш перенесли у колбу, а розчинник видалили у вакуумі для отримання продукту. Малу пробу відібрали і перетворили у (S)-3-ціано-5-метилгекс-3-еноат метилу реакцією з метанолом та 1N HCl. Аналіз ГХ показав >99% перетворення з 97.7% е.з.

Е. Калієва сіль 3-ціано-5-метилгексанової кислоти, генерованої in situ з 3-ціано-5-метилгекс-3-еноату етилу



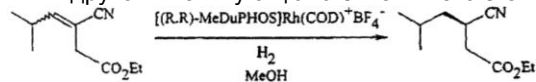
Матеріал	Молекулярна маса	Кількість	ммоль
Етил 3-ціано-5-метилгекс-3-еноат	181.2	10,81г	59.7
Гідроксид калію		11,68мл	58.4
[(R,R)-MeDuPHOS]Rh(COD) ⁺ BF ₄ ⁻	604	120мл	29.8×10-3
Метанол	32	120мл	
Вода	18	18мл	
Водень	2	60фунт/кв. дюйм (46ар)	

У скляну гільзу завантажують етилу 3-ціано-5-метилгекс-3-еноат (вихідний матеріал, одержаний вище), метанол (100мл), та воду (18мл). Гідроксид калію додають з перемішуванням. Гільзу поміщають у заповнений воднем посуд Парра на 600мл. Сосуд продувають азотом, а тоді воднем, введенням до 60фунт/кв. дюйм та зменшенням тиску після 5 циклів. Сосуд нагрівають до 55°C. Розчин [(R,R)-MeDuPHOS]Rh(COD)⁺BF₄⁻ у дезоксигенованому метанолі (18,0мг у 20мл) додають шприцом. Сосуд знову продувають воднем, а тоді створюють високий тиск до 60фунт/кв. дюйм з перемішуванням. Періодично уводять водень для підтримання тиску 50-60фунт/кв. дюйм. Через 5 годин закінчується поглинання водню. Через ще одну годину суміш охолоджують до кімнатної температури, тиск зменшується. Суміш переносять у колбу, а розчинник видаляють у вакуумі для отримання продукту. Малу пробу відібрають та перетворюють у (S)-3-ціано-5-метилгексанову кислоту реакцією з 1N гідрохлоридною кислотою. Аналіз ГХ

показує 98.7% перетворення у бажану ціаноалканову сіль S ізомером з 96.6% е.з.

ПРИКЛАД 3

Гідрування етилу 3-ціано-5-метилгекс-3-еноату



Матеріал	Молекулярна маса	Кількість	ммоль
Етилу 3-ціано-5-метилгекс-3-еноат	181	0.36г	2.00
[(R,R)-Me-DuPHOS]Rh(COD) ⁺ BF ₄ ⁻	604	1.2мг	2×10 ³
Метанол		5мл	
Водень		60 фунт/кв. дюйм (4бар)	

А. Реакцію проводять у мікрореакторі на 50мл, який оснащений перегородкою та клапаном для уведення проби. Мікрореактор використовують разом з скляною футерівкою. Метанол дезоксигенують 4 циклами часткового видалення та знову уведення азоту при перемішуванні. У гільзу завантажують етилу 3-ціано-5-метилгекс-3-еноат, магнітну мішалку поміщають у мікрореактор, а потім мікрореактор компонують. Атмосферу водню створюють трьома циклами уведення у посуд водню та зменшення тиску. Метанол (4мл) додають, а посуд тоді поміщають у масляну баню на гарячу пластину мішалки при 60°C і дають дійти до термічної рівноваги (зовнішня темп. ~45°C). У малу тубу Шленка завантажують [(R,R)-MeDuPHOS]Rh(COD)⁺BF₄⁻ та атмосферу азоту встановлюють чотирма циклами часткового видалення і знову уведення азоту. Каталізатор розчиняють в метанолі так, щоб отримати розчин, який містить 1,2мг каталізатору в 1мл розчиннику. 1мл розчину з каталізатором додають шприцом у мікрореактор. Судос знову продувають воднем, створенням високого тиску до 60фунт/кв. дюйм та зменшенням тиску через наступні 4 цикли. У посуд тоді завантажують під дією тиску 60фунт/кв. дюйм та перемішують, доки не закінчиться поглинання водню (~3 години). Реактор видаляють з масляної бані і дають охолонути. Тиск тоді зменшується і розчинник видаляють у вакуумі. Аналіз ГХ показує 99% перетворення. 22.7% е.з. (R).

В. Слідуючи загальної процедури з Прикладу 3.1, 200мг (1,190ммоль) 3-ціано-5-метилгекс-3-еноату метилу розчинили в 3мл метанолу і він прореагував з воднем (60фунт/кв. дюйм) у присутності 43мг (0,06ммоль) [(R,R)-EtDuPHOS]Rh(COD)⁺BF₄⁻ для виходу 10% перетворення у метил 3-ціано-5-метилгексаноат, що має 33% е.з. (R).

ПРИКЛАД 4

Синтез Прегабаліну

А. Перетворення калієвої солі (S)-3-ціано-5-метилгексаної кислоти у прегабалін

S-ціанокислоту, калієву сіль (одержану у Прикладі 2В, 94.9% S-ізомер, 8,0г, 41.4ммоль) завантажують разом з гідроксидом калію (91%, 44,0мг бруто, 40г нетто, 0,7ммоль), водою (15мл), та 2В EtOH (тобто, денатурований толуолом) (10мл) у

колбу Парра, що містить губчатий нікелевий каталізатор (A-7000, Activated Metals and Chemicals, Inc., P.O. Box 4130, Seville, TN 37864. 5г, змочений водою). Кашицю струшують у вібраторі Парра під тиском 50фунт/кв. дюйм водню при кімнатній температурі протягом ночі.

Кашицю фільтрують через шар Supercel. Осад на фільтрі промивають водою (20мл) та 2В EtOH (7мл). Поєднаний фільтрат змішують з льодяною оцтовою кислотою (2,4мл, 2.5г, 41,6ммоль) та нагрівають при 70°C протягом 30хв. Суміш охолоджують до 0°C і твердий продукт збирають фільтруванням, промивають ізопропанолом (50мл), та висушують для отримання 3,2г продукту (20ммоль, 49% вихід). Аналіз ВЕРХ матеріалу показує 99.7% (площа під кривою) 3-ізобутил-ГАМК. Енантімерний аналіз (ВЕРХ) вказує на 3-ізобутил-ГАМК як на суміш ізомерів: 97.82% є бажаним S-ізомером (прегабалін), та 2.18% є небажаним R-ізомером.

В. Перетворення трет-бутиламонієвої солі (S)-3-ціано-5-метилгексаної кислоти у прегабалін

S-ціанокислоту, трет-бутиламонієву сіль (одержану, як описано у Прикладі 2А, 97% S-ізомер, 8,0г, 35,0ммоль) завантажують разом з гідроксидом калію (91% шар, 2,2г маса, 2,0г вага, 35,6ммоль), водою (15мл), та 2В EtOH (11мл) у посуд Парра, що містить губчатий нікелевий каталізатор (A-7000, 5г, маса води). Кашицю струшують у вібраторі PARR під тиском водню 50фунт/кв. дюйм при кімнатній температурі протягом ночі.

Кашицю фільтрують через шар Supercel. Осад на фільтрі промивають водою (20мл) та 2В EtOH (етанол, денатурований толуолом) (7мл). Поєднаний фільтрат завантажують льодяною оцтовою кислотою (4,1мл, 4,3г, 71,6ммоль). Отриманий розчин нагрівають до 70°C, а тоді дають охолонути повільно до кімнатної температури. Реакційну кашицю тоді перемішують при 0-5°C протягом 6 годин і фільтрують. Твердий продукт промивають ізопропанолом (50мл) та висушують протягом 2 днів у вакуумній печі для отримання твердого продукту, що має масу 3,4г (61,0% загальний вихід). Аналіз ВЕРХ визначає продукт як 97,20% (за площею) 3-ізобутил ГАМК, 99.92% якої є бажаним S-ізомером (прегабалін).

У реактор на 600мл, під тиском аргону, завантажують 3-ціано-5-метилгекс-3-еноат трет-бутиламонію (одержаний як описано у Прикладі 1А 36г, 159,1ммоль) та [(R,R)MeDUPHOS]Rh(COD)⁺BF₄⁻ (0,054г, 0,0894ммоль). Реактор продувають під тиском аргону, (3×50фунт/кв. дюйм). У реактор на 1000мл завантажують 360мл метанолу. Метанол продувають під тиском аргону (3×50фунт/кв. дюйм). Тоді метанол завантажують у реактор, що містить субстрат та каталізатор. Розчин продувають під тиском аргону (3×50фунт/кв. дюйм), і тоді у реакторі створюють високий тиск до 50фунт/кв. дюйм воднем і перемішують протягом ночі при 27-33°C. Тиск водню зменшується, і розчин продувають аргону. Розчин переносять у посуд, що містить розчин гідроксид калію (91%, 10,3г, 167ммоль) в 90мл води. Розчин концентрують до приблизно 180мл у вакуумі. Концентрований розчин переносять у реактор високого тиску, що містить губчатий нікель A-7000 (12,0г, 50% за масою

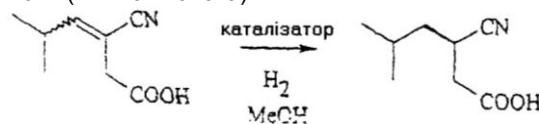
води). Розчин продувають аргонем (3×50фунт/кв. дюйм) і тоді у реакторі створюють високий тиск до 50фунт/кв. дюйм воднем та перемішують протягом ночі. Тиск водню зменшується. Розчин продувають аргонем і фільтрують. Осад на фільтрі промивають 90мл метанолу. Фільтрат концентрують у вакуумі для видалення метанолу, і 72мл ізопропілового спирту завантажують. Розчин нагрівають до 65°C. Льодяну оцтову кислоту (9,4мл, 171ммоль) завантажують, і розчин нагрівають до 73°C. Розчин швидко охолоджують до 50°C, тоді повільно охолоджують до кімнатної температури. Кашицю охолоджують до 0-5°C протягом 3,5 години. Кашицю фільтрують, і осад промивають ізопропіловим спиртом. Твердий продукт висушують у вакуумі при 45°C для отримання 18,4г (73%) прегабалін як твердого продукту білого кольору (99.89% S).

У продутий аргонем реактор на 700мл завантажують 3-ціано-5-метилгекс-3-еноат трет-бутиламонію (10кг, 44,2моль, одержаного як описано у Приклад 1А) і $[(R,R)MeDuPHOS]Rh(COD)^+BF_4^-$ (0,015кг, 0,0025моль). Реактор продувають під тиском аргонем (3×50фунт/кв. дюйм). У дистилятор на 170л завантажують 100л метанолу. Реактор відкачують, створюючи вакуум, і тоді запускають аргон. У дистиляторі створюють високий тиск до 50фунт/кв. дюйм аргонем і тоді закривають. Цю процедуру продування повторюють двічі. Метанол завантажують у реактор, що містить субстрат та каталізатор. Розчин продувають під тиском аргонем (3×50фунт/кв. дюйм), і тоді у посуді створюють високий тиск 50фунт/кв. дюйм воднем і перемішують протягом ночі при 27-33°C. Тиск водню зменшується, і розчин продувають азотом. Розчин фільтрують у дистилятор на 170л, що містить розчин гідроксиду калію (91%, 2,9кг, 46,4моль) в 25л води. 5л промитого метанолу використовують для очищення автоматичної лінії. Фільтрат концентрують до об'єму 50-60л вакуумною дистиляцією. Цей концентрований розчин переносять у реактор на 170л, що містить губчатий нікель А-7000 (5,0кг, 50% маси води). Розчин продувають азотом (3×50фунт/кв. дюйм). Тоді, у реакторі створюють високий тиск 50фунт/кв. дюйм воднем і перемішують протягом ночі. Тиск водню зменшується і розчин продувають азотом. Розчин фільтрують у дистиляторі на 170л, і фільтр лінії промивають 30л метанолу. Фільтрат концентрують вакуумною дистиляцією до об'єму 25-35л, і тоді 30л ізопропілового спирту завантажують. Розчин концентрують вакуумною дистиляцією до приблизно 18л. Ізопропіловий спирт (20л) та воду (5л) завантажують, і розчин нагрівають до 60-65°C. Льодяну оцтову кислоту (2,9кг, 47,7моль) завантажують, і розчин нагрівають під зворотним холодильником. Воду (8л) завантажують для отримання розчину. Розчин швидко охолоджують до 50°C, а тоді до -5°C ±5°C через приблизно 5,5 годин. Кашицю утримують при -5°C ±5°C протягом приблизно 10 годин, а тоді фільтрують і промивають ізопропіловим спиртом (10л). Зволожений розчинником осад на фільтрі завантажують у дистилятор на 170л, а потім воду (20л) та ізопропіловий спирт (40л). Кашицю нагрівають під зворотним холодильником для отримання чистого розчину, який фільтрують у реактор на

170л. Розчин швидко охолоджують до 50°C, а тоді до -5°C ±5°C через приблизно 3,5 годин. Кашицю утримують при -5°C ±5°C протягом приблизно 16 годин. Твердий продукт фільтрують і промивають ізопропіловим спиртом (10л). Твердий продукт висушують у вакуумі при 45°C протягом 3 днів для отримання 4,0кг (57%) прегабалін як твердого продукту білого кольору (99.84% S).

ПРИКЛАД 5

Гідрування 3-ціано-5-метилгекс-3-енової кислоти (вільна кислота)



Матеріал	Молекулярна маса	Кількість	ммоль
3-Ціано-5-метилгекс-3-енова кислота	153	200мг	1,307
$[(S,S)\text{-Me-BPE}]Rh(COD)^+BF_4^-$	618,48	20мг	0,0327 (2,5моль%)
Метанол		4мл	
Водень		50фунт/кв. дюйм (4бар)	

А. Вільну гексанову кислоту розчинили в метанолі, а хіральний каталізатор додали до розчину. Суміш струшували при 24°C протягом 19 годин в атмосфері азоту при тиску 50фунт/кв. дюйм. Пробу аналізували протонним ЯМР, і було визначено, що реакція є на 24% закінченою, з ціаногексановою кислотою, що має 95% е.з. (S).

Одну еквівалентну кількість (0,18мл) триетиламіну було додано до реакційної суміші, і струшування було продовжено протягом 5 додаткових годин (24°C, 50фунт/кв. дюйм). Реакційну суміш відфільтрували, і розчинник видалили випарюванням. Продукт було аналізовано протонним ЯМР, який показав вміст приблизно 43% бажаної (S)-3-ціано-5-метилгексанової кислоти, що має 95% е.з. для S-енантіомеру.

В. Після вищезазначеної процедури провели реакцію 250мг (1,634ммоль) 3-ціано-5-метилгекс-3-енової кислоти з воднем (50фунт/кв. дюйм) у присутності 8мг (0,01634ммоль) $[(S,S)\text{-Et-BPE}]Rh(COD)^+BF_4^-$ та 0,023мл (0,1634ммоль; 0,1екв.) триетиламіну в 5мл метанолу при 24°C протягом 40 годин. Реакційну суміш відфільтрували, розчинник видалили випарюванням, протонний ЯМР показав, що продуктом є 71% (S)-3-ціано-5-метилгексанова кислота з 84% е.з. для S-енантіомеру.

С. Вищезазначену процедуру повторили, за винятком того, що жодної основи не було до реакційної суміші. Протонний ЯМР показав, що продуктом є 26% (S)-3-ціано-5-метилгексанова кислота, що має 91% е.з. для S-енантіомеру.

Д. Після вищезазначеної процедури було проведено реакцію 200мг (1,307ммоль) 3-ціано-5-метилгекс-3-енової кислоти з воднем (50фунт/кв. дюйм, 100 годин) у присутності 10мг (0,01307ммоль) $[(S,S)\text{-Et-DuPHOS}]Rh(COD)^+BF_4^-$. Протонний ЯМР показав, що продуктом є 82% (S)-3-ціано-5-метилгексанова кислота, що має 56%

е.з. для S-енантіомеру.

Е. Процедуру з Прикладу 5D повторили, за винятком того, що 0,1екв. (0,02мл, 0,1307ммоль) триетиламіну було додано до реакційної суміші. Реакцію було зупинено через 16 годин, і було показано, що продуктом є 86% (S)-3-ціано-5-метилгексанова кислота з 68% е.з. для S-енантіомеру.

Ф. Процедуру з Прикладу 5Е повторили, за винятком того, що 1екв. (0,18мл, 1,307ммоль) триетиламіну було додано до реакційної суміші, і реакцію було зупинено через 16 годин. Протонний ЯМР показав, що продукт на 92% перетворився у (S)-3-ціано-5-метилгексанову кислоту, що має 56% е.з. для S-енантіомеру.

Г. Слідуючи загальної вищезазначеної процедури, 250мг (1,634ммоль) 3-ціано-5-метилгекс-3-енової кислоти прореагувало з воднем (50фунт/кв. дюйм, 16 годин, 24°C) у присутності 12мг (0,01634ммоль) [(R,R)MeDuPHOS]Rh(COD)⁺BF₄⁻ в метанолі (10мл) для отримання 51% 3-ціано-5-метилгексанової кислоти, що має 72% е.з. для R-енантіомеру.

ПРИКЛАД 6

Рекристалізація Прегабалін

Прегабалін у твердій формі (117кг, 735моль), що містить 0,6% (R)-енантіомеру, поєднують з водою (550л; 4,7л/кг прегабалін) та ізопропіловим спиртом (1100л: 9,4л/кг прегабалін). Суміш нагрівають для розчинення твердих частинок (приблизно 75°C ±5°C), фільтрують, поки нагрівають та охолоджують до 0°C ±5°C, для кристалізації продукту.

Твердий продукт збирають центрифугуванням і промивають ізопропіловим спиртом. Вологий твердий продукт висушують під вакуумом при 35-45°C, а тоді розмелюють для отримання 91,8кг (78,5%) прегабаліну як кристалічного твердого продукту білого кольору. Співвідношення енантіомерів є 99,94% (S)-енантіомер (прегабалін) і 0,06% (R)-енантіомер.

Винахід і спосіб його створення та використання описані зараз такими повними, ясними, чіткими та стислими термінами, що це дає можливість будь-якому фахівцю в даній сфері створювати та використовувати теж саме. Має бути зрозумілим, що вищевикладене описує бажані втілення винаходу і модифікації можуть бути сюди внесені, але не виходячи за рамки винаходу, як викладено у формулі.