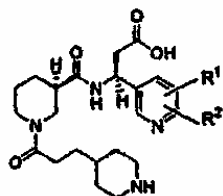


Винахід стосується способу отримання похідних [S-(R*,S*)]-3-[[[1-[1-оксо-3-(4-піперидиніл)пропіл]-3-піперидиніл]карбоніл]аміно]-3-піридинпропанової кислоти загальної формули (I):



(I),

де R¹ та R² незалежно вибрані з атому водню, нижчого алкілу та атому галогену.

Сполуки формули (I), спосіб їх отримання та використання сполук формули (I) описано в заявці WO 97/41102 від 6 листопада 1997 року.

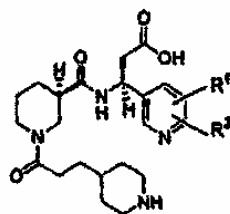
Сполуки формули (I) є антагоністами рецепторів фібриногену тромбоцитів (GP 11b/111a антагоністи). Таким чином, сполуки формули (I) є корисними для лікування тромботичних хвороб таких, як постангіопластичний рестеноз, нестабільна/стабільна стенокардія та інфаркт міокарду.

Відомий спосіб отримання сполук формули (i), розкритий в заявці WO 97/41102, включає конденсацію енантімерно збагаченого метил (S)-3-аміно-3-піридилпропаноату з N-(трет-бутоксикарбоніл)-(R)-ніпекотиїновою кислотою з наступним вилученням N-трет-бутоксикарбоніл захисної групи в кислотних умовах та конденсацію з 3-(N-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидиніл)пропіоновою кислотою. Потім сирий ефірний продукт гідролізують, використовуючи водний розчин LiOH, та вилучають N-трет-бутоксикарбоніламіно захисну групу в кислотних умовах з трифтороцтовою кислотою (TFA). Подвійну сіль трифтороцтової кислоти виділяють у вигляді білої аморфної речовини.

Спосіб отримання похідних N-(3-піперидинілкарбоніл)-β-аланіну розкрито в заявці WO 95/08536.

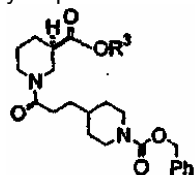
Даний винахід стосується більш ефективного способу отримання сполук формули (I).

Винахід стосується способу отримання сполук формули (I)



, (I)

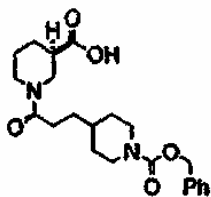
де R¹ та R² незалежно вибрані з групи, що містить атом водню, нижчий алкіл та атом галогену, який включає конденсацію кальцієвої солі 3-(N-бензилоксикарбоніл-4-піперидиніл)пропіонової кислоти формули (II), як описано тут, з (+)-тартратом (R)-(-)-нижчий алкіл-ніпекотату формули (III), як описано тут, з утворенням сполуки формули (IV)



, (IV)

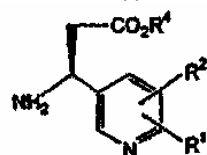
де R³ є нижчий алкіл та Ph є феніл,

взаємодію сполуки формули (IV) з утворенням сполуки формули (V)



, (V)

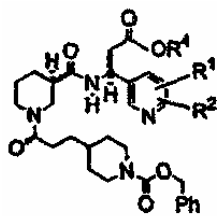
взаємодію сполуки формули (V) зі сполукою формули (VI)



, (VI)

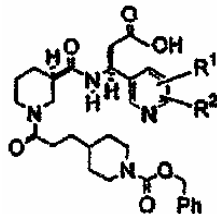
де

R¹ та R² є такі як описано вище та R⁴ є нижчий алкіл або аралкіл, з утворенням сполуки формули (VII)



, (VII)

де R^1 , R^2 , R^4 та Ph є такі як описано вище,
взаємодію сполуки формули (VII) з утворенням сполуки формули (VIII)



, (VIII)

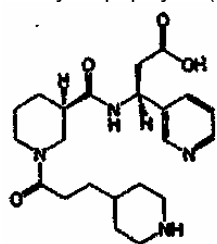
де R^1 , R^2 та Ph є такі як описано вище, та
взаємодію сполуки формули (VII) з утворенням сполуки формули (I).

В іншому аспекті заявлений винахід стосується способу отримання сполук формули (I), переважно метил (S)-3-аміно-3-(3-піридил)пропаноату, як проміжних сполук в синтезі сполук формули (I), класичним розділенням рацемічного метил 3-аміно-3-(3-піридил)пропаноату, використовуючи (+)-винну кислоту. Цей новий спосіб приводить до менш кошовного та більш об'ємно-ефективного синтезу енантімерно чистого метил (S)-3-аміно-3-(3-піридил)пропаноату з високим виходом та високою чистотою.

Інший аспект заявленого винаходу стосується способу отримання проміжних сполук (+)-тартратної солі (R)-(-)-нижчий алкілніпекотату, який включає розділення рацемічного (\pm)-нижчого алкілніпекотату, використовуючи (+)-винну кислоту в суміші ізопропілового спирту та води.

Наступний аспект заявленого винаходу стосується очищення сполук формули (I), шляхом розчинення вільної основи формули (I) в органічному розчиннику та підтримання pH в межах від близько 4 до близько 12 в присутності органічної аміної основи до випадання в осад чистої сполуки формули (I).

Costanzo та інші в заявці WO 97/41102 від 6 листопада 1997 року розкрили сполуку формули (Ia) у вигляді вільної основи. Наступний аспект заявленого винаходу стосується нової кристалічної форми сполуки формули (Ia).



(Ia).

Термін "алкіл", як він тут використовується, якщо його застосовують окремо або як частина групи-замісника, включає прямий або розгалужений ланцюг. Наприклад, алкільні радикали включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил та тому подібні. Якщо не вказано інше, "нижчий", коли він використовується з алкілом означає вуглецевий ланцюг, що складається з 1-4 атомів вуглецю.

Якщо не вказано інше, термін "аралкіл", як він тут використовується, означає будь-яку нижчу алкільну групу заміщену арильною групою, такою як феніл, нафтил та тому подібні.

Термін "галоген" означає фтор, хлор, йод та бром.

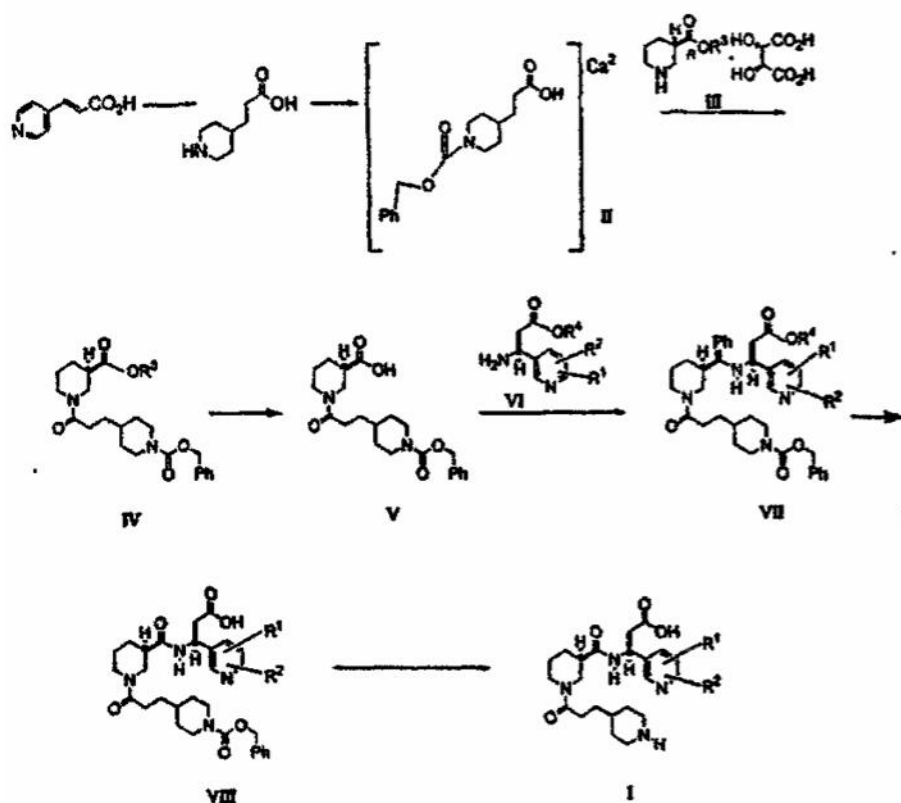
Відносно замісників, термін "незалежно" означає, що коли більш ніж один з таких замісників є можливими, такі замісники можуть бути однаковими або відрізнятися один від одного.

Термін "каталізатор гідрування" означає каталізатор на основі родію (Rh), паладію (Pd) або платини (Pt), які адсорбуються на тверду основу, такі як родій на вуглеці, паладій на вуглеці, Pd(OH)₂ на вуглеці або платина на вугіллі або каталізатори без основи, такі як PtO₂.

В переважному втіленні винаходу, спосіб стосується способу отримання сполук формули (I), де R^1 та R^2 є атомом водню.

Винахід відноситься до способу отримання сполук формули (I), найбільш повно описаного на схемі нижче.

СХЕМА 1.



Як показано вище на схемі 1, 3-(4-піридин)акрилову кислоту, відому сполуку, відновлюють до 3-(4-піперидил)пропіонової кислоти каталітичним гідруванням в основному розчиннику, такому як неорганічні основи, наприклад, алкоголяти, гідроксиди, гідрокарбонати, карбонати лужних або лужноземельних металів або амонію; або органічні основи, наприклад, первинні, вторинні або третинні алкіл аміни в водному або спиртовому розчині, переважно водного амонію в присутності родієвого каталізатора, переважно родію на Al_2O_3 при температурах від кімнатної до близько 95°C , переважно $80-95^\circ\text{C}$ при pH в межах близько 7-13, переважно близько 7-8.

3-(4-Піперидил)пропіонова кислота взаємодіє з реагентом здатним помістити бензилоксикарбонільну захисну групу на аміні, таким як N-(бензилоксикарбонілокси)сукцинімід (Cb_2OSu), N-бензилоксикарбонілокси-5-норборнан-2,3-дікарбоксимід або бензилхлорформіат, переважно бензилхлорформіат в основній кальцієвій солі, такий як водний розчин гідроксиду кальцію ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) або карбонату кальцію, переважно $\text{Ca}(\text{OH})_2$, при температурі в межах від 0°C до кімнатної температури, переважно $0-10^\circ\text{C}$ та переважно при pH в межах близько 8-14, переважно близько 11-14, з утворенням кальцієвої солі 3-(N-бензилоксикарбоніл-4-піперидил)пропіонової кислоти формули (II).

Сіль формули вводять в реакцію з тартратом (R)-(-)-нижчий алкілніпекотату формули (III), відомою сполукою або сполукою, отриманою відомими методами (J. Org. Chem., 1974, 39(7), 893; Eur., J. Pharmacol., 1983, 89 (3-4), 217), в присутності реагенту конденсації, такого як 1,3-дициклогексилкарбодіимід (ДСС), гексафторфосфат O-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуронію (НВТУ) або гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіиміду, переважно ДСС, в присутності від 0 до 1 еквіваленту, переважно 0,1 еквівалент, добавки, такої як гідрат 1-гідроксибензотриазолу (НОВТ) або 3,4-дигідро-3-гідрокси-4-оксо-1,2,3-бензотриазин (НООВТ), переважно НОВТ, в суміші органічного розчинника і води, таких як етилацетат/вода або тетрагідрофуран/вода або полярного органічного розчинника, такого як диметилформамід або 1-метил-2-піролідіон (NMP), при температурі в межах від $0-50^\circ\text{C}$, переважно $15-25^\circ\text{C}$, та при pH в межах близько 6-10, переважно близько 6-7, з утворенням відповідної сполуки формули (IV).

Сполуку формули (IV) гідролізують в неорганічній основі, такий як гідроксид літію, гідроксид натрію, переважно гідроксид літію, в органічному розчиннику, такому як тетрагідрофуран (ТГФ) або діоксан, при температурі в межах від 0° до близько 50°C , переважно $5-25^\circ\text{C}$ при pH переважно в межах від близько 10 до близько 13, з утворенням сполуки формули (V).

Сполуку формули (V) вводять в реакцію з сіллю карбонової кислоти та сполуки формули (VI), переважно тартратною сіллю, в присутності конденсуючого агента, такого як 1,3-дициклогексилкарбодіимід (ДСС), гексафторфосфат O-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуронію (НВТУ) або гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіиміду, переважно ДСС, в присутності від 0 до 1 еквіваленту, переважно 0,1 еквівалент, добавки, такої як гідрат 1-гідроксибензотриазолу (НОВТ) або 3,4-дигідро-3-гідрокси-4-оксо-1,2,3-бензотриазин (НООВТ), переважно НОВТ, в присутності кальцієвої солі, такої як гідроксид кальцію, карбонат кальцію та тому подібні, переважно гідроксиду кальцію, в кількості принаймні 1 еквіваленту, з утворенням відповідної сполуки формули (VII), в суміші органічного розчинника і води, таких як етилацетат/вода або тетрагідрофуран/вода або полярного органічного розчинника, такого як диметилформамід або і-метил-2-піролідіон (NMP), при температурі в межах від $0-50^\circ\text{C}$, переважно $15-25^\circ\text{C}$, та при pH в межах близько 6-10, переважно близько 6-7.

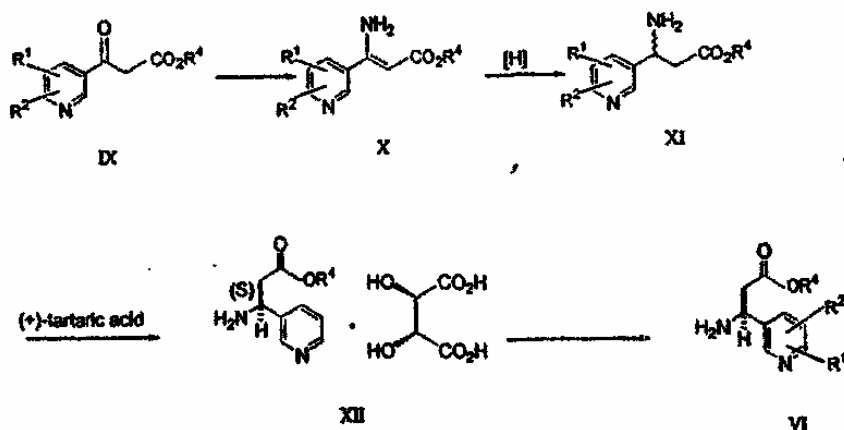
Альтернативно, сполуку формули (V) вводять в реакцію зі сполукою формули (VI) або її неорганічною сіллю, переважно сіллю соляної кислоти, що є відомою сполукою або сполукою, яку одержують методами відомими з заявки WO 97/41102, в присутності реагенту конденсації, такого як 1,3-дициклогексилкарбодіімід (ДСС), гексафторфосфат О-бензотриазол-1-іл-N,N',N'-тетраметилуронію (НВТУ) або гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімиду, переважно ДСС, в присутності від 0 до 1 еквіваленту, переважно 0,1 еквівалент, добавки, такої як гідрат 1-гідроксибензотриазолу (НОВТ) або 3,4-дигідро-3-гідрокси-4-оксо-1,2,3-бензотриазин (НООВТ), переважно НОВТ, переважно ДСС та НОВТ, з утворенням відповідної сполуки формули (VII) в полярному органічному розчиннику, такому як ацетонітрил, ДМФА, NMP, переважно ацетонітрил, в присутності органічної основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін (DIPEA) або 4-метилморфолін (NMM), переважно NMM, переважно при температурі в межах 0-35°C та при pH в межах близько 7-11, переважно в межах близько 8-10°C.

Сполуку формули (VII) вводять в реакцію в органічному розчиннику, такому як ТГФ, діоксан або ДМФА, переважно ТГФ, в присутності неорганічної основи, такої як гідроксид натрію або гідроксид літію, переважно гідроксид літію, при температурі в межах близько 0-40°C, переважно 10-15°C, переважно при pH в межах близько 8-11. Отриману суміш підкисляють неорганічною кислотою, такою як сірчана кислота, хлороводневі кислота та тому подібні, переважно до pH близько 3-5, з утворенням відповідної сполуки формули (VIII). Коли суміш підкислили сірчаною кислотою, в результаті підкислення в осад випадає N,N'-біс-(2,2,2-трихлоро-1-гідроксиетил)сечовина (DCU), який переважно вилучають перед наступною стадією.

Сполуку формули (VIII) перетворюють у відповідну сполуку формули (I) шляхом каталітичного гідрування, використовуючи каталізатори гідрування, переважно паладієві каталізатори, такі як Pd/C, в полярному розчиннику, такому як спирт, переважно метанол або етанол, при температурі близько 30-50°C.

Сполуку формули (I) очищують нагріванням сполуки формули (I) в органічному розчиннику, такому як етилацетат, метил-трет-бутиловий ефір, метанол, етанол, н-бутанол та тому подібні, переважно н-бутанол, до температури близько 85°C, переважно 75-85°C. Потім розчин охолоджують до температури в межах близько 20-30°C. Додають аміну органічну основу, таку як триетиламін, циклогексиламін, трет-бутиламін та тому подібні, переважно трет-бутиламін, в кількості достатній для отримання pH в межах близько 4-12, переважно близько 7-11, найбільш переважно 7,5.

СХЕМА 2.



Як показано вище на схемі 2, сполуку формули (IX), відому сполуку або сполуку, отриману відомими методами, J. Am. Chem. Soc 1957, Vol. 79, p. 159, перетворюють у відповідну сполуку формули (X) шляхом розчинення у органічному розчиннику, такому як метанол, ізопропанол, толуол та їх суміш, з принаймні одним еквівалентом газоподібного NH₃ при температурі в межах 40-100°C, переважно 60-65°C в присутності карбонової кислоти, такої як оцтова кислота або мурашина кислота.

Сполуку формули X відновлюють до відповідної сполуки формули (XI), переважно шляхом взаємодії з боргідридними реагентами, такими як боргідрид натрію, в органічному розчиннику, такому як ТГФ, в присутності органічної кислоти, такої як пропанова кислота, бензойна кислота, оцтова кислота або трифтороцтова кислота (ТФА), переважно оцтова кислота або ТФА, при температурі в межах від -5°C до 10°C при pH в межах близько 1-6.

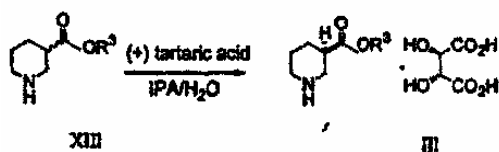
У випадку, коли сполуку формули (X) відновлюють шляхом реакції з боргідридним реагентом, реакцію гасять спиртом, переважно метанолом, та сильною кислотою, такою як хлороводневі або сірчана, переважно хлороводневі, з отриманням сполуки формули (XI) у вигляді солі. Амін вивільняють шляхом реакції солі сполуки формули (XI) з третинним аміном, таким як триетиламін, DIPEA або NMM, переважно триетиламін, в органічному розчиннику, такому як ацетонітрил, ТГФ або діоксан, переважно ацетонітрил. Отриману сіль третинного аміну відділяють звичайними методами, такими як фільтрація або екстракція, переважно фільтрацією, з отриманням сполуки формули (XI) у вигляді естеру вільного аміну.

Сполуку формули (XI) нагрівають в присутності (+)-винної кислоти, переважно 0,25 еквівалента (+)-винної кислоти, до температури, що приводить до утворення розчину в полярному розчиннику, такому як, наприклад, метанол або етанол або в спиртово-водній суміші, такий як метиловий спирт/вода або етиловий спирт/вода, переважно суміш етиловий спирт/вода при співвідношенні 90:10 до 100% спирту, переважно при співвідношенні 97:3, та охолоджують до температури в межах 25-30°C з утворенням відповідної солі формули (XII).

Тартратну сіль формули (XII) перетворюють у відповідну сполуку формули (VI) або її сіль відомими методами. Переважно, сіль формули (XII) вводять в реакцію з принаймні двома еквівалентами, переважно від 8 до 11 еквівалентів, газоподібного HCl в полярному розчиннику, такому як метанол, етанол,

ізопропіловий спирт, етилацетат або їх суміш, при температурі в межах 0-50°C, переважно близько 10°C, з утворенням відповідної дигідрохлоридної солі формули (VI). Коли R⁴ є метил, переважним розчинником є метанол.

СХЕМА 3



Як вищевказано на схемі 3, сполуку формули (XIII), відому сполуку або сполуку, отриману відомими методами (Eur. J. Pharmacol., 1983, 89 (3-4), 217), вводять в реакцію з (+)-винною кислотою, переважно одним еквівалентом (+)-винної кислоти в суміші ізопропілового спирту (ІПС) та води, переважно у співвідношенні 90:10 відносно 100% ІПС, більш переважно при співвідношенні 94:6, та нагрівають до утворення розчину, переважно до температури в межах близько 73-77°C, потім охолоджують, але не нижче ніж 20°C, переважно 26-30°C, з утворенням відповідної солі формули (III).

Наступним аспектом даного винаходу є нова кристалічна форма сполуки формули (Ia), що характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою зразка, при використанні основного порошкового дифрактометра Philips PW3710, використовуючи CuK_α випромінювання та наступні системні умови:

А) CuK_α випромінювання, 30mA, 50KV

Б) оптична

1/12° дивергентна щілина

0.2 приймальна щілина

С) сканування 5,01 до 34,97° 2θ при швидкості сканування 0,020°/1,25сек. 2θ/секунда.

Д) алюмінієвий тримач зразка.

Нова кристалічна форма сполуки формули (Ia) виглядає як нерегулярні голчасті кристалічні частинки, може точно характеризуватися рентгенівською дифракцією її зразка:

Результати порошкової рентгенівської дифрактограми

Кут, °2θ	d, розмір кристалічної ґратки (Å)	Відносна інтенсивність (%)
8,77	10,09	17,50
10,52	8,41	16,20
15,57	5,69	100,00
15,90	5,65	22,70
16,52	5,37	48,30
17,48	5,08	25,80
17,72	5,01	24,70
18,32	4,85	58,10
19,62	4,53	21,50
19,98	4,45	47,30
20,28	4,38	41,50
21,08	4,22	67,80
21,36	4,16	18,10
22,82	3,90	23,50
23,26	3,83	50,40
24,01	3,71	57,60
24,73	3,60	24,10
25,62	3,48	9,90
25,99	3,43	8,00
26,37	3,38	4,60
27,37	3,26	13,50
27,98	3,19	23,20
28,62	3,12	15,70
30,20	2,96	19,00
30,71	3,41	17,30
31,29	2,86	32,40
31,40	2,85	33,30
31,73	2,82	25,10
32,71	2,74	12,40
33,84	2,65	9,70
34,55	2,60	10,20

Наступні приклади описують винахід найбільш детально та наводяться для ілюстрації винаходу, а не для його обмеження.

Приклад 1

3-(4-піперидил)пропанова кислота

3-(4-піридин)акрилову кислоту (18кг) додали до 75кг води. Отриману суспензію перемішували та нейтралізували (pH 7,5) 6,8кг водного аміаку (25%). Додали кашицю Rh/Al_2O_3 (0,9кг) в 5кг води до реакційної суміші, яку перед цим зробили інертною під азотом. Суміш гідрували при тиску 3-3,5бар при температурі 85-95°C. Через вісім годин, коли не спостерігалось ніяких подальших змін тиску, суміш охолодили до 25-35°C. Каталізатор відфільтрували та промили 4,0кг води. Аміак та більшість води з реакційної суміші видалили під вакуумом при 80-90°C, продукт почав кристалізуватися. Додали ацетонітрил (116кг), а потім суміш концентрували (са. 50%) у вакуумі. Додали додатковий ацетонітрил (57,1кг) для того, щоб допомогти кристалізації та перемішували реакційну суміш 1-4 години при 15-25°C, доки продукт повністю не випав в осад. Продукт центрифугували та висушили в печі під вакуумом при 45-55°C з отриманням 19,1кг (100%) вказаної сполуки.

Приклад 2

Кальцієва сіль ди 3-(N-бензилоксикарбоніл-4-піперидил)пропіонової кислоти.

3-(4-піперидил)пропіонову кислоту (20,0г, 0,12моль) та гідроксид кальцію (14,1г, 0,19моль) суспендували в 47г води та 195г ацетонітрилу при 15-25°C, а потім охолодили до 0-10°C. Додали бензилхлорформіат (23,9г, 0,14моль) протягом 30 хвилин та перемішували реакційну суміш при 0-5°C протягом 2 годин. Продукт випадає в осад протягом реакції і був виділений фільтрацією з отриманням сполуки, вказаної в заголовку, з виходом 95%.

Приклад 3.

Тартрат (R)-(-)-етилніпекотату

L-(+)-винну кислоту (47,74г, 318ммоль) суспендували в 265г ізопропілового спирту та 16,91г води. Суміш нагріли до 60-65°C до отримання гомогенного розчину. Додали один еквівалент (\pm)-етилніпекотату (50г, 318ммоль), тим часом температуру підняли до або нижче 75°C. Суміш перемішували при 70-75°C протягом 20-30 хвилин, потім охолодили до 60°C протягом 60 хвилин. Додали зародки кристалів L-(+)-тартрату (R)-(-)-етилніпекотату та охолоджували реакційну суміш до 26-30°C протягом трьох годин. Температуру підтримували близько 26-30°C протягом 30 хвилин доки кристалізація повністю не закінчилась. Продукт виділили (62,0г, 94,8% de) та двічі промили сумішшю ізопропілового спирту (21,5г) та води (1,34г). Сирий продукт розділили сумішшю ізопропілового спирту (188г) та води (12г) при 73-77°C. Після перемішування протягом 10-20 хвилин суспензію охолодили до 26-30°C. Підвищення температури до 30°C призводить до зниження виходу, тоді як зниження температури нижче 25°C приводить в результаті до виходу де менше 98%. Продукт виділяють фільтрацією та двічі промивають сумішшю ізопропілового спирту (21,05г) та води (1,34г). Одержують сполуку, вказану в заголовку, у вигляді білого порошку з виходом 72%, 98,8% de.

Приклад 4

(R)-1-[3-(1-бензилоксикарбоніл-4-піперидил)пропіоніл]-3-піперидинкарбонова кислота.

Кальцієву сіль 3-(N-бензилоксикарбоніл-4-піперидил)пропіонової кислоти (21,9г, 32,2ммоль), (R)-(-)-етилніпекотат (21,7г, 70,8ммоль) та гідроксибензилтриазол (НОВТ) (1,30г, 9,65ммоль) суспендували у воді (40г) та ТГФ (80г). Отриману суспензію привели до pH 7 гідроксидом кальцію ($Ca(OH)_2$). Тартрат кальцію випав в осад та був відділений фільтрацією та промитий 10г ТРФ. До фільтрату повільно додали розчин ДСС (19,9г, 96,5ммоль) в 40г ТГФ при 0-5°C. Реакційну суміш повільно нагріли до 20-25°C та в осад випав N,N-дихлоруретан (DCU). Через чотири години, DCU вилучили фільтрацією та промили 8г ТГФ. Фільтрат охолодили до 0-5°C та додали гідроксид літію (6,67г, 159,0ммоль) в 60,38г води при 0-5°C. Світло жовтий розчин нагріли до кімнатної температури. Через три години, розчинник вилучили перегонкою у вакуумі при або нижче 55°C. Додали етилацетат (45,4г) та привели pH точно до 4,0 і 8,6г концентрованої HCl. DCU випав в осад і його відфільтрували з суміші. Шари розділили та двічі промили водний шар 31,8г етилацетату. Об'єднані органічні шари двічі промили розчином 15,8г NaCl в 47,2г води. Етилацетатний шар відділили, а розчинник вилучили перегонкою під вакуумом при 55°C або нижче. Продукт залишили у вигляді густої пульпи. Додали МТБЕ (770,8г), а суспензію перемішували протягом 30 хвилин при 45-50°C, потім охолодили до 15-25°C та перемішували одну годину, доки кристалізація повністю не закінчилась. Продукт від центрифугували та промили 6,3г МТБЕ, потім висушили під вакуумом при 40-50°C з отриманням сполуки, вказаної в заголовку, з виходом 92% та >98% ee.

Приклад 5

Дигідрохлорид метил (S)-3-аміно-3-(3-піридил)пропаноату

Для синтезу цієї сполуки було розроблено два окремих способи. Перший спосіб (А) включає дві стадії для отримання енантімерно чистого дигідрохлориду метил (S)-3-аміно-3-(3-піридил)пропаноату через відновлення $NaBH_4$. Другий спосіб (В) включає три стадії для отримання енантімерно чистого дигідрохлориду метил (S)-3-аміно-3-(3-піридил)пропаноату через гідрування.

Спосіб А:

Метил 3-аміно-3-(3-піридил)-2-пропеноат

Суспензію дигідрохлориду метил(нікотиніол)ацетату (50,0г, 0,323моль, сухий) та ацетат натрію (19,0г, 0,23моль) в льодяній оцтовій кислоті (1,4г, 0,02моль), толуолі (50г) та метанолі (50г) нагріли до 60-65°C. Через суспензію барботували аміак (14,0г, 0,82моль). Через дві години, HPLC показала відсутність вихідних речовин. Дві третини розчинників вилучили перегонкою. Розчин перемішували при 0°C протягом години і осад зібрали шляхом фільтрування та висушили з виходом 83% метил 3-аміно-3-(3-піридил)-2-пропеноату. Сирий продукт використовували як є без подальшого очищення.

Дигідрохлорид метил 3-аміно-3-(3-піридил)пропаноату

До суспензії метил 3-аміно-3-(3-піридил)-2-пропеноату (0,45моль) та боргідриду натрію (44,3г, 1,17моль) в ТГФ (500г) при температурі <-5°C додали по краплях льодяну оцтову кислоту (526,9г, 8,78моль) та перемішували отриману реакційну суміш при -5-0°C. Через 5 годин, до розчину при -5-0°C по краплях додали метанол (600г) Через 0,5 години через розчин барботували HCl (163г, 4,47моль) та перемішували при 0°C. Через 8 годин білий осад відфільтрували та висушили при 40°C з виходом 101,6г (89%) дигідрохлориду метил 3-аміно-3-(3-піридил)пропаноату

Спосіб В:

Метил 3-аміно-3-(3-піридил)-2-пропеноат

Метил(нікотиніоїл)ацетат (88г, 0,5моль) розчинили в толуолі (200г), ізопропіловому спирті (200г) та мурашиній кислоті (98-100%, 1,22г, 0,03моль) та нагрівали до 60-65°C. Через розчин протягом 15 хвилин барботували газоподібний аміак (23г, 1,35моль). Білу суспензію перемішували при 65°C, доки не утворився гомогенний розчин. Розчин перемішували дві години при 65°C, а потім концентрували (са. 200г) при 65°C. Залишок охолодили до -5°C при перемішуванні, та метил 3-аміно-3-(3-піридил)-2-пропеноат кристалізувався у вигляді безбарвних голчастих кристалів. Процес зменшення об'єму до 50% з наступним охолодженням повторювали три рази з маточним розчином. Фільтрація, промивання толуолом та висушування при 30°C дали в результаті 77,4г (88,8%) метил 3-аміно-3-(3-піридил)-2-пропеноату у вигляді безбарвних кристалів.

Дигідрохлорид метил 3-аміно-3-(3-піридил)пропаноату

Сухий паладій на деревному вугіллі (0,54г, вироблений Degussa, 5% Pd/C) додали до розчину метил 3-аміно-3-(3-піридил)-2-пропеноату (5,4г, 30моль) в сухій оцтовій кислоті (13г) в 450 мілілітровій пірексовій колбі високого тиску. Реакційну суміш гідрували при 3-3,2бар. Через 1,5-2 години каталізатор відфільтрували та промивали 20г ізопропілового спирту, доки промитий розчинник не перестав бути жовтуватим. Газоподібний HCl (10,6г, 0,3моль) барботували крізь розчин при перемішуванні при 5-15°C. Суспензію охолодили до 0-5°C та перемішували протягом двох годин. Отриманий білий осад відфільтрували, промили 5г ізопропілового спирту та висушили при 45°C з виходом 5,95г (78,4%) дигідрохлориду метил 3-аміно-3-(3-піридил)пропаноату.

Приклад 6.

Дигідрохлорид метил (S)-3-аміно-3-(3-піридил)пропаноату

Рацемічний дигідрохлорид метил 3-аміно-3-(3-піридил)пропаноату (150г, 0,563моль) суспендували в ацетонітрилі (425г). Триетиламін (125,3г, 1,239моль) додавали по краплях, доки температура не піднялась до 35°C або нижче. Реакційну суміш перемішували мінімум дві години при 20°C, а потім охолодили до 5°C. Через 0,5 години осад, що утворився, відцентрифугували та промили 50мл ацетонітрилу. Ацетонітрил видалили перегонкою при 40-45°C з отриманням сирової вільної основи дигідрохлориду метил 3-аміно-3-(3-піридил)пропаноату. Вільну основу (са. 105г) розчинили в 80г етанолу. Додали розчин (+)-винної кислоти (21,1г, 0,141моль) в 80г етанолу та 5г води. Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при 20-23°C. Суспензію повільно охолодили до 10-15°C, потім перемішували протягом додаткових двох годин. Осад відфільтрували та промили 30г етанолу.

Сиру тартратну сіль розбавили при 35-40°C протягом двох годин в суміші 150г етанолу та 4,6г води. Суміш перемішували 0,5 години при 25°C. Осад, отриманий в результаті, виділили та промили 30г етанолу. Може бути необхідним проведення до трьох розведень для того, щоб досягнути >98% de. Осад суспендують в метанолі (100г) та додають мінімум 10 еквівалентів газоподібного HCl (51,3г, 1,408моль). Реакційну суміш перемішують при 22-28°C, доки реакція не закінчиться, контролюють за допомогою HPLC. Додають етилацетат (160г) та перемішують реакційну суміш при 0-5°C протягом трьох годин. Осад відфільтрували та промили 30г холодного (0-5°C) метанолу. Продукт висушили під вакуумом при 35-45°C з виходом 39,46г сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді білої твердої речовини (28%, 55% бажаного S-енантіомеру).

Приклад 7.

[S-(R*,S*)]-β-[[[1-[1-оксо-3-(4-гаперидиніл)пропіл]-3-піперидиніл]карбоніл]аміно]-3-піридинпропанова кислота.

(R)-1-[3-(1-бензилоксикарбоніл-4-піперидиніл)пропіл]-3-піперидинкарбонову кислоту (60кг, 149моль) та НОВТ (1,98кг, 14,8моль) суспендували в ацетонітрилі (164кг) при 0-5°C. До реакційної суміші додали NMM (33,2кг, 328,5моль) та дигідрохлорид метил (S)-3-аміно-3-(3-піридил)пропаноату (39,2кг, 154,9моль). Через годину додали розчин ДСС (37,2кг, 180,3моль) в ацетонітрилі (117кг) при 0-5°C. Суміш нагріли до 25°C та перемішували протягом 12 годин. Суспензію охолодили до 0-5°C та DCU, що випав в осад, відфільтрували та промили 81кг попередньо охолодженого етилацетату. Розчинник відігнали з фільтрату, а масло, що залишилося, двічі розчиняли в 50кг етилацетату та розчинник вилучали. Масло, що отримали в результаті, розчинили в 162кг етилацетату та промили три рази розчином 6,3кг NaHCO₃ 120кг води для вилучення надлишку НОВТ. Розчинник вилучили з органічного шару, а олію, що отримали в результаті, та/або піну двічі розчинили в 50кг ТГФ та випаровували до суха для отримання метил [S-(R*,S*)]-β-[[[1-[1-оксо-3-(4-піперидиніл)пропіл]-3-піперидиніл]карбоніл]аміно]-3-піридинпропаноату у вигляді масла.

Сирий метил [S-(R*,S*)]-β-[[[1-[1-оксо-3-(4-піперидиніл)пропіл]-3-піперидиніл]карбоніл]аміно]-3-піридинпропаноат розчинили в 163кг ТГФ при 45°C. Прозорий розчин охолодили до 0-5°C та додали до реакційної суміші протягом від 30 до 60 хвилин розчин моногідрату гідроксиду літію (14,3кг, 340,8моль) в 151кг води. Світло жовтий розчин перемішували протягом 2 годин при 20-25°C. HCl (36-38%, 38кг) додали для досягнення pH 4,1. Додали NaCl (7,2кг) та розділили шари. Органічний шар двічі промили розчином 36,4кг NaCl в 72,6кг води. Органічні шари перегнали, а масло, що отримали в результаті, розчинили в 75кг ТГФ. Розчинник вилучали, доки не досягли вмісту води <2%. Неорганічну сіль, що випала в осад, вилучили та промили 9кг ТГФ. Фільтрат випарували під вакуумом при 45°C з отриманням [S-(R*,S*)]-β-[[[1-[1-оксо-3-(1-бензилоксикарбоніл-4-піперидиніл)пропіл]-3-піперидиніл]карбоніл]аміно]-3-піридинпропанової кислоти у вигляді масла.

Сиру

[S-(R*,S*)]-β-[[[1-[1-оксо-3-(1-бензилоксикарбоніл-4-піперидиніл)пропіл]-3-піперидиніл]карбоніл]аміно]-3-піридинпропанову кислоту розчинили в 312кг метанолу. До реакційної суміші додали суспензію 60кг метанолу та 15кг кашоподібного Pd/C (вологого), реакційну суміш після цього гідрували під тиском (2-3бар) при перемішуванні при 38-42°C. Коли гідрування закінчилось, каталізатор відфільтрували крізь Hyflo SuperCel та промили 39кг метанолу. Фільтрат зменшили до безбарвного масла при пониженому тиску при 40-50°C. Сирий продукт розчинили в 60кг н-бутилового спирту та концентрували до масла, яке почало пузиритися та пінитися. Сирий продукт розбавили 756кг н-бутилового спирту та нагріли до 75-85°C протягом 15-20 хвилин, потім охолодили до 20-30°C. Трет-бутиламін (0,7кг) додали до реакційної суміші (pH 7,5) та перемішували реакційну суміш. Реакційну суміш охолодили до 0-5°C та

додатково годину перемішували. Осад виділили, промили 102 г MTBE та висушили під вакуумом при 60-80°C з виходом 36кг (58%) сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді білого кристалічного твердого тіла.

Приклад 8.

[S-(R*,S*)]-β-[[[1-[1-оксо-3-(4-піперидиніл)пропіл]-3-піперидиніл]карбоніл]аміно]-3-піридинпропанова кислота.

(R)-1-[3-(1-бензилоксикарбоніл-4-піперидил)пропіоніл]-3-піперидинкарбонову кислоту (1кг, 2,48моль), тартрат метил (S)-3-аміно-3-(3-піридил)пропаноату (де тартрат присутній як гемі-тартрат) (0,7кг, 2,73моль) та НОВТ (38г, 0,25моль) додали в реакційну посудину. До суміші додали попередньо приготований холодний розчин (0-5°C) NH_2PO_4 (96,8г, 0,71моль) та Na_2HPO_4 (69,2г, 0,49моль) у воді (3кг) та ТГФ (2кг). Потім привели рН до 6,0-6,4, використовуючи гідроксид кальцію (110г). Отриману в результаті суспензію охолодили до 0-5°C та додали розчин ДСС (564г, 2,73моль) у ТГФ (1кг). Суміш перемішували протягом 1 години при 0-5°C, потім нагріли до 20-25°C та перемішували протягом 4 годин. Суспензію охолодили до 0-5°C та додали етилацетат (2кг). Через 15 хвилин, осад (суміш DCU та тартрату кальцію) відфільтрували та промили попередньо охолодженим ТГФ (1кг). Фази розділили та промили органічну фазу 5% NaHCO_3 (1кг). Органічну фазу концентрували при 40-50°C, масло, що залишилося, розчинили в ТГФ (1кг) та випарували до суха для отримання метил [S-(R*,S*)]-β-[[[1-[1-оксо-3-(1-бензилоксикарбоніл-4-піперидиніл)пропіл]-3-піперидиніл]карбоніл]аміно]-3-піридинпропаноату у вигляді масла.

Сирий метил [S-(R*,S*)]-β-[[[1-[1-оксо-3-(1-бензилоксикарбоніл-4-піперидиніл)-пропіл]-3-піперидиніл]карбоніл]аміно]-3-гіридинпропаноат розчинили в ТГФ (1,4кг) при 45°C. Прозорий розчин охолодили до 0-5°C. Протягом 30-90 хвилин до реакційної суміші додали розчин моногідрату гідроксиду літію (182г, 4,21моль) у воді (1,9кг) охолоджений до 5°C. Розчин перемішували протягом 0,5 години при 0-5°C, нагріли до 20-25°C та додатково перемішували протягом години. Реакційну суміш охолодили до 0-5°C та обробили розчином сірчаної кислоти (250г) у воді (1,14г) для досягнення рН 3,9-4,1. DCU, що випав в осад, зібрали шляхом фільтрації та промили ТГФ (400г). Фази, які отримали в результаті, розділили та промили органічну фазу насиченим розчином NaCl (1кг). Органічний шар перегнали, а масло, що утворилося в результаті, розчинили в ТГФ (2кг). Розчинник вилучали, доки не досягли вмісту води <2%. Неорганічну сіль, що випала в осад, вилучили. Фільтрат концентрували, а масло, що одержали в результаті, випарували під вакуумом при 45°C з отриманням [S-(R*,S*)]-β-[[[1-[1-оксо-3-(1-бензилоксикарбоніл-4-піперидиніл)пропіл]-3-піперидиніл]карбоніл]аміно]-3-піридинпропанової кислоти у вигляді масла.

Сиру [S-(R*,S*)]-β-[[[1-[1-оксо-3-(1-бензилоксикарбоніл-4-піперидиніл)пропіл]-3-піперидиніл]карбоніл]аміно]-3-піридинпропанову кислоту розчинили в суспензії Pd/C (261г) в MeOH (3кг). Реакційну суміш гідрували під тиском (2-3бар) при перемішуванні при 30-40°C. Через 6 годин, каталізатор відфільтрували через Hyflo SuperCel та промили метанолом (1,04кг). Фільтрат концентрували при пониженому тиску при 40-50°C. Сирий продукт розчинили в н-бутиловому спирті (1кг) та концентрували до масла. Сирий продукт перенесли в н-бутиловий спирт (1,7кг) та нагрівали до 75-85°C протягом 1-3 годин, потім охолодили до 20-30°C протягом 2-3 годин. Суспензію, що отримали в результаті, охолодили до 0-5°C та перемішували додатково протягом години. Осад відділили, промили MTBE (1,7кг) та висушили під вакуумом при 60-80°C з виходом 36кг (53%) сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді білої кристалічної твердої речовини.