



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119138** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)**C07D 401/04** (2006.01)
B01J 31/02 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
C07B 61/00МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2015 09014**
(22) Дата подання заявки: **03.03.2014**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.05.2019**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **2013-041492**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **04.03.2013**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **JP**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.11.2015, Бюл.№ 21**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.05.2019, Бюл.№ 9**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/JP2014/055329, 03.03.2014**

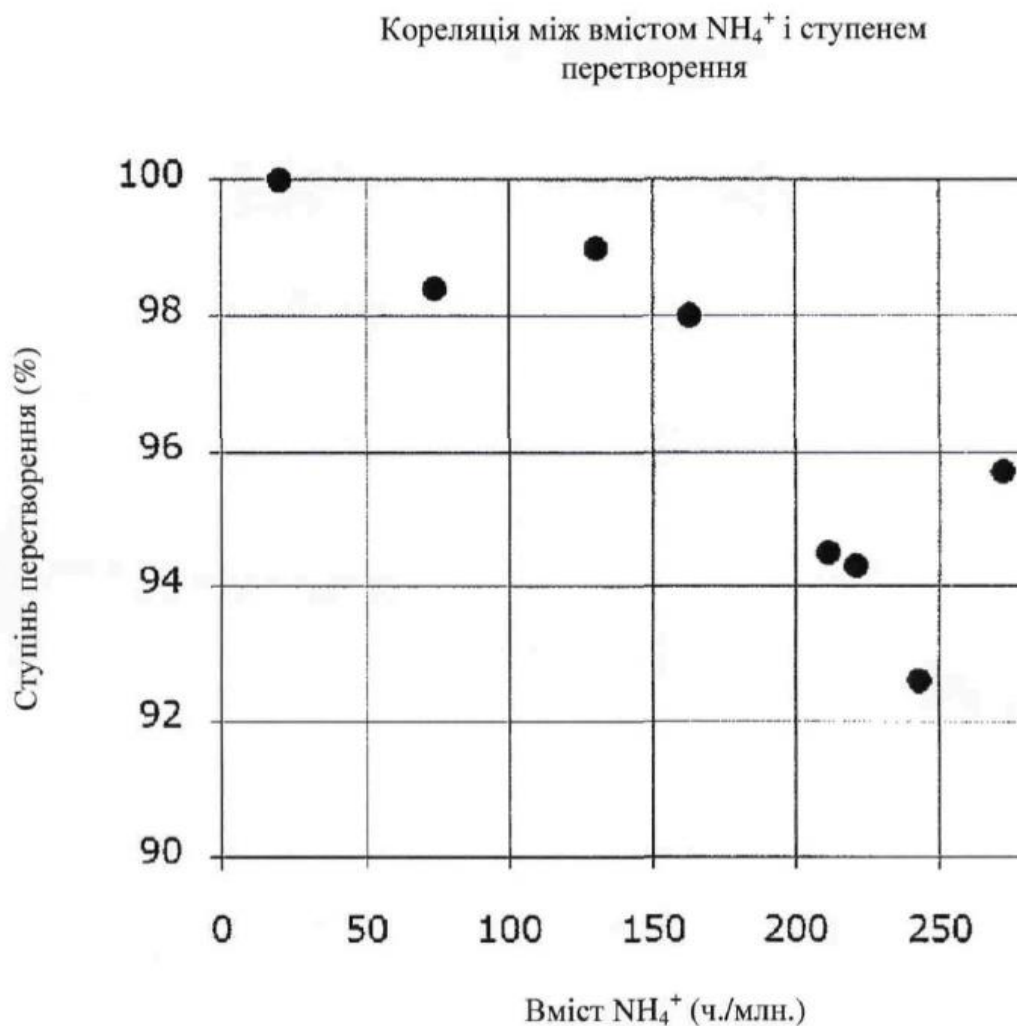
(72) Винахідник(и):
**Кавакамі Юдзі (JP),
Мурасе Тацусі (JP),
Танака Дайсуке (JP),
Йосіяма Хідеюкі (JP),
Кувабе Сініцу (JP)**
(73) Власник(и):
ПАЙОН ЮКей ЛІМІТЕД,
Chivers Way, Histon, Cambridge, CB24 9ZR,
United Kingdom (GB)
(74) Представник:
**Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр.
№115**
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2011/032692 A1, 24.03.2011
WO 2009/145323 A1, 03.12.2009
JP 2011-153104 A, 11.08.2011
WO 2010/116794 A1, 14.10.2010
JP 2009-542787 A, 03.12.2009
JP 2002-544266 A, 24.12.2002
Highly efficient, organocatalytic aerobic alcohol oxidation / Masatoshi Shibuya et al. // Journal of American chemical society. – 2011. – Vol. 133. – P. 6497-6500
Oxidative conversion of silyl enol ethers to α,β -unsaturated ketones employing oxoammonium salts / Masaaki Hayashi et al. // Organic Letters. – 2012. – Vol. 14(1). – P. 154-157
9-azanoradamantane N-oxyl (Norazado): a highly active organocatalyst for alcohol oxidation / Masaaki Hayashi et al. // Chem. Pharm. Bull. – 2011. – Vol. 59(12). – P. 1570-1573
Oxidation of nitroxyl radicals: electrochemical and computational studies / Masatoshi Shibuya et al. // Tetrahedron Letters. – 2012. – Vol. 53. – P. 2070-2073

UA 119138 C2

(54) РЕАКЦІЯ ОКИСЛЮВАННЯ, ЩО ПЕРЕВИЩУЄ В СТУПЕНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ

(57) Реферат:

Спосіб одержання метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-(2-оксопропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-1,4-бензодіазепін-3-іл]пропіонової кислоти з високим ступенем перетворення з хорошою відтворюваністю за допомогою окиснення метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-(2-гідрокси-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти в присутності каталізатора окиснення.



Фіг. 1

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

[0001]

Даний винахід стосується способу одержання метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-(2-оксо-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-1,4-бензодіазепін-3-іл]пропіонової кислоти, піддаючи реакції окислювання сполуку, вибрану з групи, що складається з метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-(2-гідрокси-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти, метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-((R)-2-гідрокси-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти і метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-((S)-2-гідрокси-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти.

Більш конкретно: даний винахід стосується нового способу одержання, здатного забезпечити метиловий ефір 3-[(S)-7-бром-2-(2-оксо-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-1,4-бензодіазепін-3-іл]пропіонової кислоти з високим ступенем перетворення (ефективністю реакції) з хорошою відтворюваністю, навіть коли реакцію окислювання проводять з використанням як вихідного матеріалу сполуки, вибраної з групи, що складається з метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-(2-гідрокси-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти, метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-((R)-2-гідрокси-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти і метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-((S)-2-гідрокси-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти, кожний з яких являє собою неочищену сполуку.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

[0002]

Кожна стадія реакції для одержання активного фармацевтичного інгредієнта повинна являти собою стадію, що протікає з хорошим виходом реакції, проводиться з хорошою відтворюваністю, може забезпечити продукт із високою чистотою і, таким чином, підходить для промислового виробництва. Домішки, що з'явилися в кожному способі одержання, можуть бути вилучені в стадії очищення, але спосіб одержання, що має таку стадію очищення, не завжди являє собою спосіб, що підходить для промислового виробництва, тому що стадія очищення приводить до трудомісткої роботи і знижує ефективність роботи. Крім того, збільшення частоти стадії очищення може привести до зниження загального виходу бажаного активного фармацевтичного інгредієнта. Отже, існує потреба в створенні способу одержання, у якому число стадій очищення зменшується, наскільки це можливо, і який, як описано вище, протікає з хорошим виходом реакції, забезпечує продукт із високою чистотою з хорошою відтворюваністю і, таким чином, підходить для промислового виробництва.

[0003]

Бензолсульфонат метилового ефіру 3-[(4S)-8-бром-1-метил-6-(2-піридиніл)-4Н-імідазо[1,2-а][1,4]бензодіазепін-4-іл]пропіонової кислоти являє собою сполуку, що має седативну і анестезуючу дії.

Патентний документ 1, що розкриває спосіб одержання сполуки, описує спосіб одержання метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-(2-оксо-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-1,4-бензодіазепін-3-іл]пропіонової кислоти, піддаючи метиловий ефір 3-[(S)-7-бром-2-((R)-2-гідрокси-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти, очищений за допомогою перекристалізації, окислюванню Деса-Мартіна (періодинан Деса-Мартіна) або окислюванню TEMPO (2,2,6,6-тетраметилпіперидин-N-оксил).

Окислювання Деса-Мартіна або окислювання TEMPO, використовуване у вищевказаному способі, являє собою добре відомий спосіб перетворення сполуки вторинного спирту в сполуку відповідного кетону (Непатентні документи з 1 по 4). Хоча окислювання Деса-Мартіна здатне до окислювання сполуки вторинного спирту в м'яких умовах, воно не цілком підходить для промислового рівня виробництва, тому що, як уже відомо, сам реагент є потенційно вибухонебезпечним. З іншого боку, зазначено, що окислювання TEMPO може проводитися в м'яких умовах і являє собою реакцію окислювання, звичайно використовувану при промисловому рівні виробництві. Однак було відзначено, що окислювання TEMPO сполуки, що містить ароматичне кільце, викликає хлорування ароматичного кільця як побічну реакцію і дана проблема може привести до зниження виходу цільової сполуки в окислюванні TEMPO (див. Непатентний документ 5).

[0005]

Таким чином, не існує відомого промислово придатного способу одержання метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-(2-оксо-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-1,4-бензодіазепін-3-іл]пропіонової кислоти, що являє собою синтез інтермедіату бензолсульфонату метилового ефіру 3-[(4S)-8-бром-1-метил-6-(2-піридиніл)-4Н-імідазо[1,2-а][1,4]бензодіазепін-4-іл]пропіонової кислоти за допомогою окислювання метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-(2-гідрокси-пропіламіно)-5-піридин-2-

іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти, що являє собою вихідну сполуку цільової сполуки, безпечно з високою ефективністю.

[Документ відомого рівня техніки]

[Патентний документ]

5 [Патентний документ 1] WO 2011/032692

[Непатентні документи]

[Непатентний документ 1] Journal of the American Chemical Society, 128, 8412-8413(2006)

[Непатентний документ 2] Journal of the American Chemical Society, 133, 6497-6500(2011)

[Непатентний документ 3] Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 59, 1570-1573(2011)

10 [Непатентний документ 4] Synthesis, 20, 3545-3555(2010)

[Непатентний документ 5] Journal of Organic Chemistry, 64, 2564-2566(1999)

СУТЬ ВИНАХОДУ

[Задачі, які винахід повинен вирішити]

[0006]

15 Автори даного винаходу досліджували за допомогою використання різних каталізаторів окислювання безпеку й ефективність реакції способу окислювання метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-(2-гідрокси-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти (який надалі може бути скорочений як "Сполука (ЕМ)») для безпечного й ефективного одержання метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-(2-оксо-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-1,4-бензодіазепін-3-іл]пропіонової кислоти (який надалі може бути скорочений як "Сполука (FK)»), що являє собою синтез інтермедіату бензолсульфонату метилового ефіру 3-[(4S)-8-бром-1-метил-6-(2-піридиніл)-4Н-імідазо[1,2-а][1,4]бензодіазепін-4-іл]пропіонової кислоти (який надалі може бути скорочений як "Сполука (Р)»), що має седативну і анестезуючу дії. Дослідження показало, що хороший результат може бути отриманий з використанням AZADO (2-азаадамтан-N-оксилу), що подібний TEMPO, належить до каталізаторів окислювання на основі N-оксилу. Однак було виявлено, що, коли реакція окислювання з використанням AZADO повторюється, відтворюваність ступеня перетворення (ефективності реакції) не може бути досягнута з деяких причин, незважаючи на реакцію, повторювану за тих самих умов.

[0007]

30 Іншими словами, метою даного винаходу є знайти причину, чому відтворюваність ступеня перетворення (ефективності реакції) не може бути досягнута в реакції окислювання з використанням AZADO, і створити спосіб окислювання Сполуки (ЕМ), що здатний одержати сполуку (FK) з високим ступенем перетворення (ефективністю реакції) з хорошою відтворюваністю, безпекою, високою ефективністю і застосовуваний до промислового виробництва.

[Засоби для вирішення задач]

[0008]

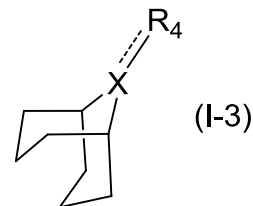
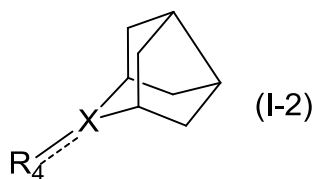
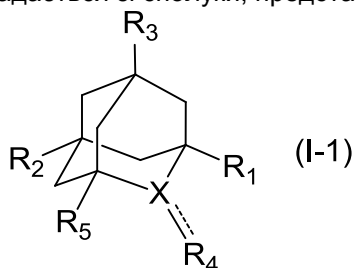
40 З метою досягнення вищевказаної задачі автори даного винаходу провели великі дослідження, чому відтворюваність ступеня перетворення (ефективності реакції) не була досягнута в реакції окислювання з використанням AZADO. У результаті було виявлено, що невелика кількість іонів амонію, змішаного в реакційній системі, ускладнює реакцію окислювання. Дослідження було зроблено додатково для виявлення, що реакція окислювання проводиться з високим ступенем перетворення (ефективністю реакції) з відмінною відтворюваністю за допомогою зменшення кількості іонів амонію, що присутні у реакційній системі, до визначеної кількості або менше; що зменшення кількості іонів амонію може бути застосовано не тільки до реакцій окислювання з використанням AZADO, а також до загальних реакцій окислювання з використанням аналогів AZADO; і що дане зменшення може бути застосовано навіть до загальних реакцій окислювання з використанням каталізаторів окислювання N-оксилів, включаючи TEMPO, приводячи до завершення даного винаходу.

[0009]

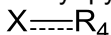
Описаний більш визначено даний винахід стосується:

50 [1] способу одержання метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-(2-оксо-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-1,4-бензодіазепін-3-іл]пропіонової кислоти (Сполука (FK)), піддаючи реакції окислювання сполуку, вибрану з групи, що складається з метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-(2-гідрокси-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти ("Сполука (ЕМ)»), метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-((R)-2-гідрокси-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти (який надалі може бути скорочений як "Сполука (Е)») і метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-((S)-2-гідрокси-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти (який надалі може бути скорочений як "Сполука

(E')»), у присутності щонайменше одного каталізатора окислювання, вибраного з групи, що складається зі сполуки, представленої наступною формулою (I-1), (I-2) або (I-3):



(де R₁, R₂ і R₅ кожен незалежно являє собою атом водню, галоген, гідроксильну групу, C₁-алкільну групу або C₁₋₃-алкоксигрупу, R₃ являє собою атом водню або галоген і



являє собою N-O⁻, N-OH або N⁺=O, 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-N-оксиду, 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-олу, 4-гідрокси-2,2,6,6-тетраметилпіперидин-N-оксиду і 2,2,6,6-тетраметил-1,4-піперидиндіолу, їх солей і їх сольватів,

у якому реакцію окислювання проводять у реакційній системі, що задовольняє щонайменше одній з наступних умов (а)-(с):

(а) у відсутності іонів амонію,

(б) у присутності іонів амонію в масовому співвідношенні 170 ч./млн. або менше відносно сполуки, вибраної із групи, що складається зі Сполуки (ЕМ), Сполуки (Е) і Сполуки (Е') як сполуки, що піддається реакції окислювання, і

(с) у присутності іонів амонію в молярному співвідношенні 145 % або менше відносно каталізатора окислювання;

[2] способу одержання, як описано вище в [1], у якому сполука, вибрана з групи, що складається зі Сполуки (ЕМ), Сполуки (Е) і Сполуки (Е'), являє собою неочищену сполуку;

[3] способу одержання, як описано вище в [1] або [2], у якому реакцію окислювання проводять зі ступенем перетворення 98 % або більше;

[4] способу одержання, як описано вище за будь-яким одним з [1]-[3], у якому Сполуку (ЕМ) одержують за допомогою проведення реакції приєднання між метиловим ефіром 3-[(S)-7-бром-2-оксо-5-піридин-2-іл-2,3-дигідро-1Н-1,4-бензодіазепін-3-іл]пропіонової кислоти (який надалі може бути скорочений як "Сполука (D)») і 1-амінопропан-2-олом з наступним промиванням;

[5] способу одержання, як описано вище за будь-яким одним з [1]-[3], у якому Сполуку (Е) одержують за допомогою проведення реакції приєднання між Сполукою (D) і (R)-1-амінопропан-2-олом з наступним промиванням;

[6] способу одержання, як описано вище за будь-яким одним з [1]-[3], у якому Сполуку (Е') одержують за допомогою проведення реакції приєднання між Сполукою (D) і (S)-1-амінопропан-2-олом з наступним промиванням;

[7] способу одержання, як описано вище за будь-яким одним з [4]-[6], у якому промивання проводять розчинним у воді розчином, що має рН від приблизно 3,5 до приблизно 10,5;

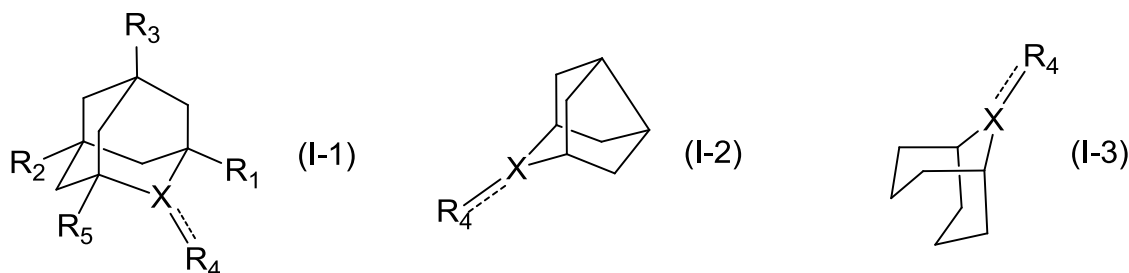
[8] способу одержання, як описано вище в [7], у якому розчинний у воді розчин являє собою водний розчин хлориду амонію, водний розчин моногідрофосфату натрію, водний розчин дигідрофосфату натрію і/або фосфатний буфер;

[9] способу одержання, як описано вище за будь-яким одним з [1]-[8], у якому каталізатор окислювання являє собою або 2-азаадамантан-N-оксил, або 2-азаадамантан-2-ол;

[10] способу одержання Сполуки (FK), піддаючи Сполуку (Е) реакції окислювання в присутності каталізатора окислювання, що являє собою або 2-азаадамантан-N-оксил, або 2-азаадамантан-2-ол, у якому Сполука (Е) являє собою сполуку, отриману за допомогою проведення реакції приєднання між Сполукою (D) і (R)-1-амінопропан-2-олом з наступним промиванням фосфатним буфером;

[11] способу одержання, як описано вище в [10], у якому Сполука (Е) являє собою неочищену сполуку;

[12] Сполуки (FK), отриманої, піддаючи сполуку, вибрану з групи, що складається зі Сполуки (ЕМ), Сполуки (Е) і Сполуки (Е'), реакції окислювання в присутності щонайменше одного каталізатора окислювання, вибраного з групи, що складається зі сполуки, представленої наступною формулою (I-1), (I-2) або (I-3):



де всі символи мають такі ж значення, як описано вище в [1], 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-N-оксиду, 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-олу, 4-гідрокси-2,2,6,6-тетраметилпіперидин-N-оксиду і 2,2,6,6-тетраметил-1,4-піперидиндіолу, їх солей і їх сольватів,

у якому реакцію окислювання проводять у реакційній системі, що задовольняє щонайменше одній з наступних умов (а)-(с):

(а) у відсутності іонів амонію,

(б) у присутності іонів амонію в масовому співвідношенні 170 ч./млн. або менше відносно сполуки, вибраної із групи, що складається зі Сполуки (ЕМ), Сполуки (Е) і Сполуки (Е') як сполуки, що піддається реакції окислювання, і

(с) у присутності іонів амонію в молярному співвідношенні 145 % або менше відносно каталізатора окислювання;

[13] Сполуки (FK), як описано вище в [12], у якому сполука, вибрана з групи, що складається зі Сполуки (ЕМ), Сполуки (Е) і Сполуки (Е'), являє собою неочищену сполуку;

[14] Сполуки (FK), як описано вище в [12] або [13], у якому реакцію окислювання проводять зі ступенем перетворення 98 % або більше;

[15] Сполуки (FK), як описано вище за будь-яким одним з [12]-[14], у якому Сполуку (ЕМ) одержують за допомогою проведення реакції приєднання між Сполукою (D) і 1-амінопропан-2-олом з наступним промиванням;

[16] Сполуки (FK), як описано вище за будь-яким одним з [12]-[14], у якому Сполуку (Е) одержують за допомогою проведення реакції приєднання між Сполукою (D) і (R)-1-амінопропан-2-олом з наступним промиванням;

[17] Сполуки (FK), як описано вище за будь-яким одним з [12]-[14], у якому Сполуку (Е') одержують за допомогою проведення реакції приєднання між Сполукою (D) і (S)-1-амінопропан-2-олом з наступним промиванням;

[18] Сполуки (FK), як описано вище за будь-яким одним з [15]-[17], у якому промивання проводять розчинним у воді розчином, що має рН від приблизно 3,5 до приблизно 10,5;

[19] Сполуки (FK), як описано вище в [18], у якому розчинний у воді розчин являє собою водний розчин хлориду амонію, водний розчин моногідрофосфату натрію, водний розчин дигідрофосфату натрію і/або фосфатний буфер;

[20] Сполуки (FK), як описано вище за будь-яким одним з [12]-[19], у якому каталізатор окислювання являє собою або 2-азаадамantan-N-оксид, або 2-азаадамantan-2-ол;

[21] бензолсульфонату метилового ефіру 3-[(4S)-8-бром-1-метил-6-(2-піридиніл)-4Н-імідазо[1,2-а][1,4]бензодіазепін-4-іл]пропіонової кислоти (Сполуки (P)), отриманого за допомогою наступних стадій від (i) до (iii):

(i) стадії проведення реакції приєднання між Сполукою (D) і (R)-1-амінопропан-2-олом і потім промивання фосфатним буфером для одержання Сполуки (Е);

(ii) стадії піддавання Сполуки (Е), отриманої на стадії (i), реакції окислювання в присутності каталізатора окислювання, що являє собою або 2-азаадамantan-N-оксид, або 2-азаадамantan-2-ол, для одержання Сполуки (FK); і

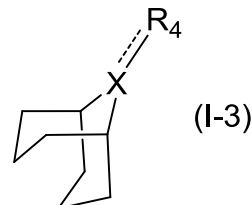
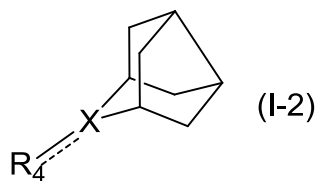
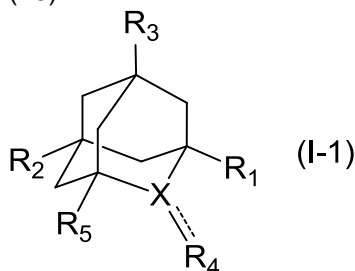
(iii) стадії взаємодії Сполуки (FK), отриманої на стадії (ii), з бензолсульфоною кислотою для одержання Сполуки (P);

[22] Сполуки (P), як описано вище в [21], у якому Сполука (Е) являє собою неочищену сполуку;

[23] реакційної композиції, яка містить сполуку, вибрану з групи, що складається зі Сполуки (ЕМ), Сполуки (Е) і Сполуки (Е'), окислювальний агент, каталізатор окислювання і розчинник, що не містить іонів амонію або містить іони амонію в масовому співвідношенні 170 ч./млн. або менше відносно сполуки, вибраної із групи, що складається зі Сполуки (ЕМ), Сполуки (Е) і Сполуки (Е') як сполуки, що піддається реакції окислювання, або в молярному співвідношенні 145 % або менше відносно каталізатора окислювання;

[24] реакційної композиції, як описано вище в [23], для одержання Сполуки (FK);

[25] реакційної композиції, як описано вище в [23] або [24], у якій каталізатор окислювання вибраний із групи, яка складається зі сполуки, представлені наступною формулою (I-1), (I-2) або (I-3):



де всі символи мають такі ж значення, як описано вище в [1], 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-N-оксиду, 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-олу, 4-гідрокси-2,2,6,6-тетраметилпіперидин-N-оксиду і 2,2,6,6-тетраметил-1,4-піперидиндіолу, їх солей і їх сольватів.

[Ефект винаходу]

[0010]

Відповідно до даного винаходу Сполука (FK) може бути отримана зі сполуки, вибраної з групи, що складається зі Сполуки (EM), Сполуки (E) і Сполуки (E'), навіть якщо сполука являє собою неочищену сполуку, з помітно високим ступенем перетворення і/або ефективністю каталізатора окислювання з хорошою відтворюваністю. Описану більш докладно, Сполуку (FK) можна одержати з хорошою відтворюваністю і високою ефективністю, використовуючи як вихідну речовину Сполуку (EM), залишковий вміст іонів амонію якої було визначено, і піддаючи її реакції окислювання при використанні TEMPO, 2-азаадамantan-N-оксиду (який надалі може бути скорочений як "AZADO") або його аналога, що буде описаний нижче як каталізатор окислювання. Дана Сполука (FK) являє собою важливий інтермедіат синтезу Сполуки (P), що має як седативну, так і анестезуючу дії. Оскільки спосіб одержання даного винаходу може стабільно забезпечувати Сполуку (FK) безпечно і з хорошою відтворюваністю без проведення певної стадії очищення, це дуже ефективно з погляду промислового виробництва Сполуки (P), що являє собою активний фармацевтичний інгредієнт.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

На ФІГ. 1 представлений графік, який зображує залежність вмісту іонів амонію і ступеня перетворення Сполуки (E) у Сполуку (FK) у даному винаході; і

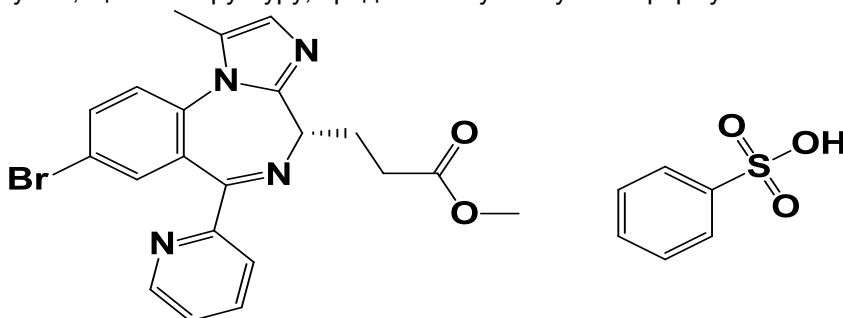
На ФІГ. 2 представлений графік, який демонструє як графік ФІГ. 1, так і апроксимувальну криву (лінійне наближення).

[Спосіб здійснення винаходу]

[0011]

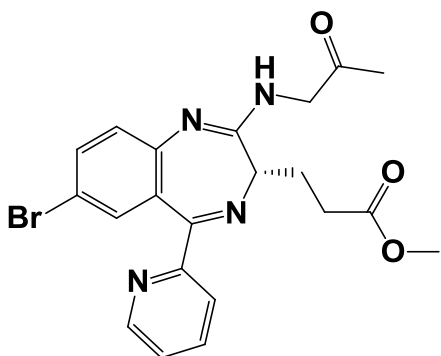
Даний винахід далі буде описано більш докладно.

У даному винаході "бензолсульфонат метилового ефіру 3-[(4S)-8-бром-1-метил-6-(2-піридиніл)-4Н-імідазо[1,2-а][1,4]бензодіазепін-4-іл]пропіонової кислоти (Сполука (P))» є сполукою, що має структуру, представлену наступною формулою:



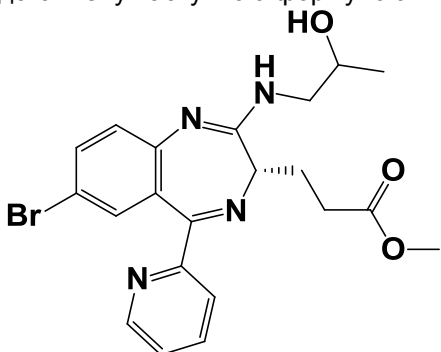
[0012]

У даному винаході "метиловий ефір 3-[(S)-7-бром-2-(2-оксо-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-1,4-бензодіазепін-3-іл]пропіонової кислоти (Сполука (FK))» є сполукою, що має структуру, представлену наступною формулою:



[0013]

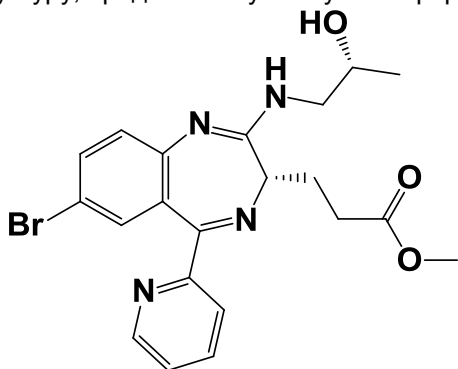
У даному винаході "метилловий ефір 3-[(S)-7-бром-2-(2-гідрокси-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти (Сполука (ЕМ))» є сполукою, що має структуру, представлену наступною формулою:



і являє собою суміш, яка має в будь-якому співвідношенні Сполуку (Е) і Сполуку (Е'), що буде описана далі.

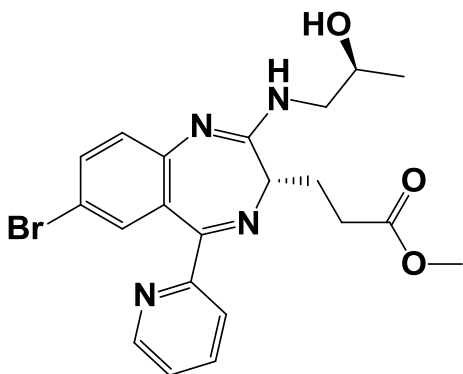
[0014]

У даному винаході "метилловий ефір 3-[(S)-7-бром-2-((R)-2-гідрокси-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти (Сполука (Е))» є сполукою, що має структуру, представлену наступною формулою:



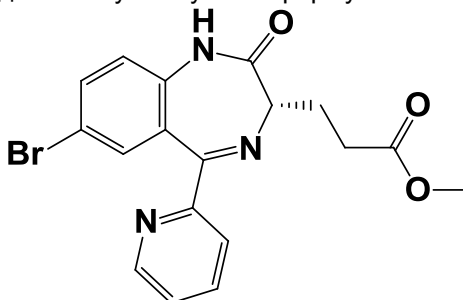
[0015]

У даному винаході "метилловий ефір 3-[(S)-7-бром-2-((S)-2-гідрокси-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти (Сполука (Е'))» є сполукою, що має структуру, представлену наступною формулою:



[0016]

У даному винаході "метиловий ефір 3-[(S)-7-бром-2-оксо-5-піридин-2-іл-2,3-дигідро-1H-1,4-бензодіазепін-3-іл]пропіонової кислоти (Сполука (D))» є сполукою, що має структуру, представлену наступною формулою:



[0017]

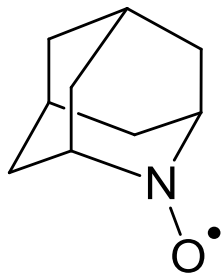
У даному винаході термін "галоген" означає фтор, хлор, бром або йод. У даному винаході термін "C₁₋₃алкільна група" означає метил, етил, н-пропіл або ізопропіл.

[0018]

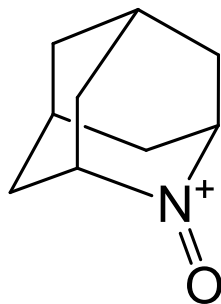
У даному винаході термін "C₁₋₃алкоксигрупа" означає метокси, етокси, н-пропокси або ізопропокси.

[0019]

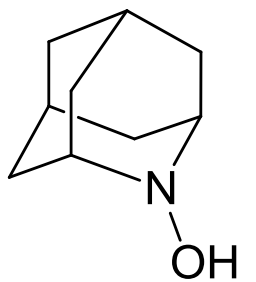
У даному винаході приклади сполуки, представленої формулою (I-1), включають AZADO (інша назва: 2-азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ілоксиданіл):



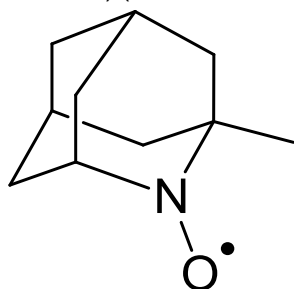
2-азаадамantan-N-оксоамонію катіон (інша назва: 2-оксо-2-азоніатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан) (який надалі може бути скорочений як "AZADO катіон"):



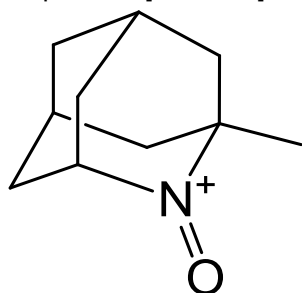
2-азаадамantan-2-ол (інша назва: 2-азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-ол) (який надалі може бути скорочений як "AZADOH"):



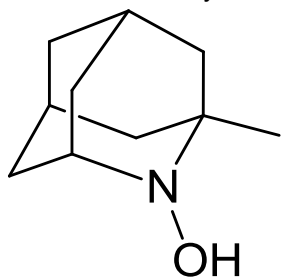
1-метил-2-азаадамантан-N-оксил (інша назва: (1-метил-2-азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-іл)оксиданіл) (який надалі може бути скорочений як "Me-AZADO"):



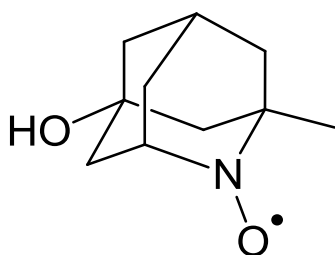
5 1-метил-2-азаадамантан-N-оксоамонію катіон (інша назва: 1-метил-2-оксо-2-азоніатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан) (який надалі може бути скорочений як "Me-AZADO катіон"):



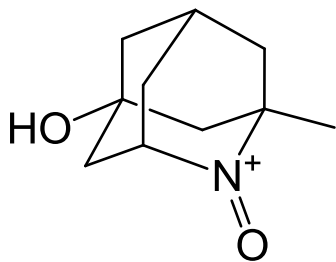
1-метил-2-азаадамантан-2-ол (інша назва: 1-метил-2-азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-ол) (який надалі може бути скорочений як "Me-AZADOH"):



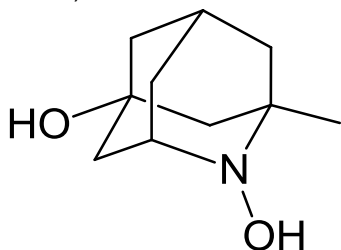
10 5-гідрокси-1-метил-2-азаадамантан-N-оксил (інша назва: (5-гідрокси-1-метил-2-азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-іл)оксиданіл) (який надалі може бути скорочений як "5-OH-1-Me-AZADO"):



15 5-гідрокси-1-метил-2-азаадамантан-N-оксоамонію катіон (інша назва: 5-гідрокси-1-метил-2-оксо-2-азоніатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан) (який надалі може бути скорочений як "5-OH-1-Me-AZADO катіон"):

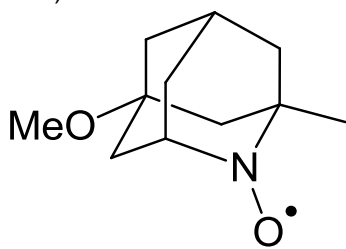


5-гідрокси-1-метил-2-азаадамантан-2-ол (інша назва: 1-метил-2-азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2,5-діол) (який надалі може бути скорочений як "5-OH-1-Me-AZADOH");



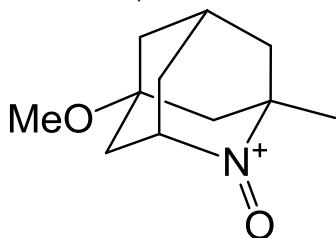
5

5-метокси-1-метил-2-азаадамантан-N-оксил (інша назва: (5-метокси-1-метил-2-азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-іл)оксиданіл) (який надалі може бути скорочений як "5-MeO-1-Me-AZADO");



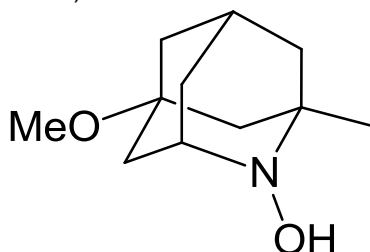
10

5-метокси-1-метил-2-азаадамантан-N-оксоамонію катіон (інша назва: (5-метокси-1-метил-2-оксо-2-азоніатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан) (який надалі може бути скорочений як "5-MeO-1-Me-AZADO катіон");



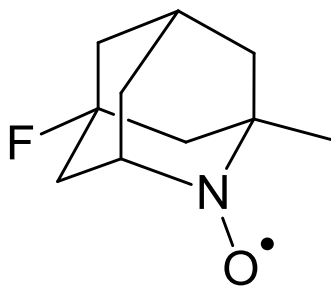
15

5-метокси-1-метил-2-азаадамантан-2-ол (інша назва: (5-метокси-1-метил-2-азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-ол) (який надалі може бути скорочений як "5-MeO-1-Me-AZADOH");

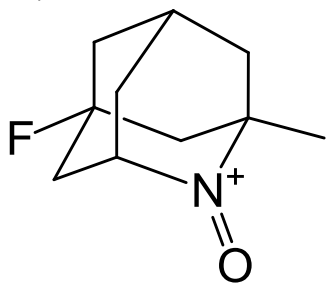


20

5-фтор-1-метил-2-азаадамантан-N-оксил (інша назва: (5-фтор-1-метил-2-азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-іл)оксиданіл) (який надалі може бути скорочений як "5-F-1-Me-AZADO");

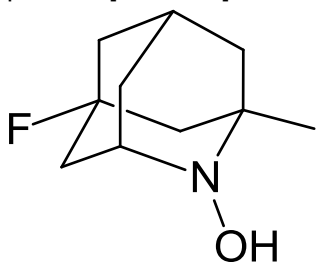


5-фтор-1-метил-2-азаадамантан-N-оксоамонію катіон (інша назва: (5-фтор-1-метил-2-оксо-2-азоніатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан) (який надалі може бути скорочений як "5-F-1-Me-AZADO катіон"):



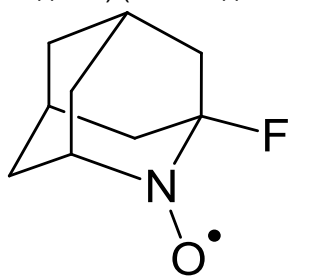
5

5-фтор-1-метил-2-азаадамантан-2-ол (інша назва: 5-фтор-1-метил-2-азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-ол) (який надалі може бути скорочений як "5-F-1-Me-AZADOH"):

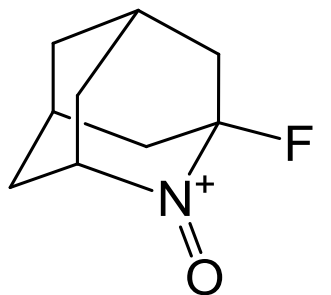


10

1-фтор-2-азаадамантан-N-оксил (інша назва: (1-фтор-2-азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-іл)оксиданіл) (який надалі може бути скорочений як "1-F-AZADO"):

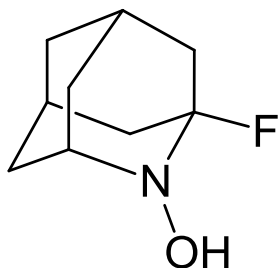


1-фтор-2-азаадамантан-N-оксоамонію катіон (інша назва: 1-фтор-2-оксо-азоніатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан) (який надалі може бути скорочений як "1-F-AZADO катіон"):

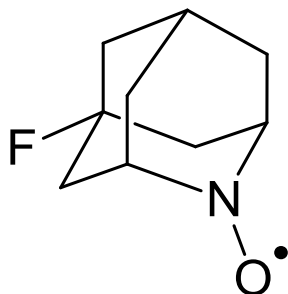


15

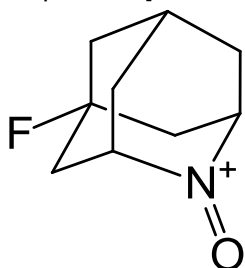
1-фтор-2-азаадамантан-2-ол (інша назва: 1-фтор-2-азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-ол) (який надалі може бути скорочений як "1-F-AZADOH"):



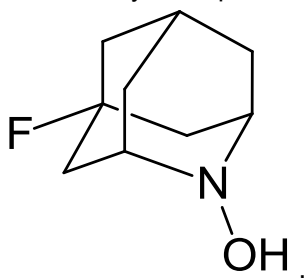
5-фтор-2-азаадамантан-N-оксил (інша назва: (5-фтор-2-азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-іл)оксиданіл) (який надалі може бути скорочений як "5-F-AZADO"):



5 5-фтор-2-азаадамантан-N-оксоамонію катіон (інша назва: 5-фтор-2-оксо-азоніатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан) (який надалі може бути скорочений як "5-F-AZADO катіон"):

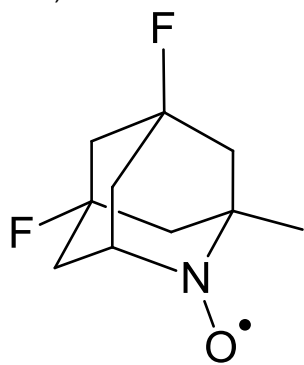


5-фтор-2-азаадамантан-2-ол (інша назва: 5-фтор-2-азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-ол) (який надалі може бути скорочений як "5-F-AZADOH"):

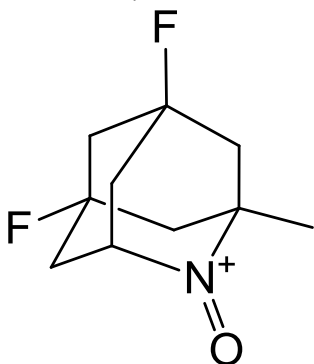


10

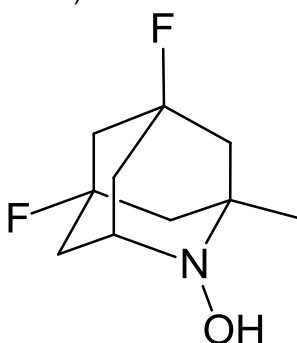
5,7-дифтор-1-метил-2-азаадамантан-N-оксил (інша назва: (5,7-дифтор-1-метил-2-азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-іл)оксиданіл) (який надалі може бути скорочений як "5,7-диF-1-Me-AZADO"):



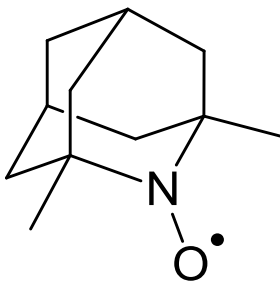
5,7-дифтор-1-метил-2-азаадамantan-N-оксоамонію катіон (інша назва: (5,7-дифтор-1-метил-2-оксо-2-азоніатрицикло[3.3.1.^{3,7}]декан) (який надалі може бути скорочений як "5,7-диF-1-Me-AZADO катіон"):



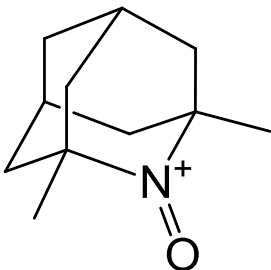
5 5,7-дифтор-1-метил-2-азаадамantan-2-ол (інша назва: 5,7-дифтор-1-метил-2-азатрицикло[3.3.1.^{3,7}]декан-2-ол) (який надалі може бути скорочений як "5,7-диF-1-Me-AZADOH"):



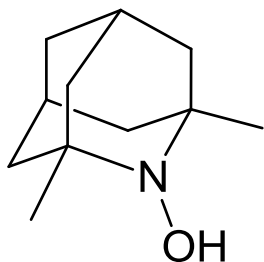
10 1,3-диметил-2-азаадамantan-N-оксил (інша назва: (1,3-диметил-2-азатрицикло[3.3.1.^{3,7}]дец-2-іл)оксиданіл) (який надалі може бути скорочений як "1,3-диMe-AZADO"):



1,3-диметил-2-азаадамantan-N-оксоамонію катіон (інша назва: 1,3-диметил-2-оксо-2-азоніатрицикло[3.3.1.^{3,7}]декан) (який надалі може бути скорочений як "1,3-диMe-AZADO катіон"):

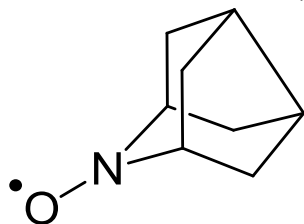


15 і 1,3-диметил-2-азаадамantan-2-ол (інша назва: 1,3-диметил-2-азатрицикло[3.3.1.^{3,7}]декан-2-ол) (який надалі може бути скорочений як "1,3-диMe-AZADOH"):

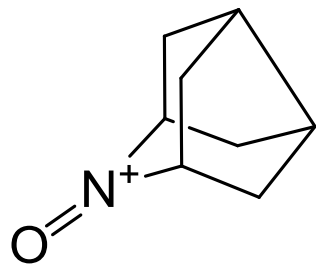


У даному винаході сполука, представлена формулою (I-2), включає 9-аза-норадамантан-N-оксил (інша назва: октагідро-2,5-епіміно-пентален-7-ілоксиданіл) (який надалі може бути скорочений як "Nor-AZADO"):

5

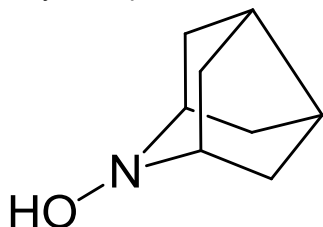


9-аза-норадамантан-N-оксоамонію катіон (інша назва: 7-оксооктагідро-2,5-епімінопенталеній) (який надалі може бути скорочений як "Nor-AZADO катіон"):

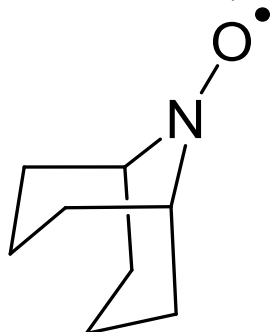


10

і 9-аза-норадамантан-9-ол (інша назва: октагідро-2,5-епіміно-пентален-7-ол) (який надалі може бути скорочений як "Nor-AZADOH"):

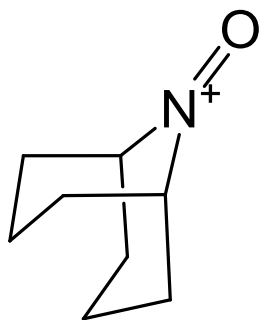


У даному винаході сполука, представлена формулою (I-3), включає 9-азабіцикло-[3.3.1]нонан-N-оксил (інша назва: 9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-ілоксиданіл) (який надалі може бути скорочений як "ABNO"):

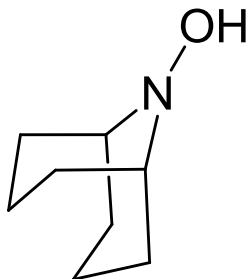


15

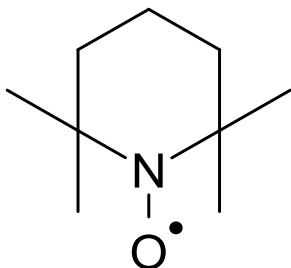
9-азабіцикло-[3.3.1]нонан-N-оксоамонію катіон (інша назва: 9-оксо-9-азоніабіцикло[3.3.1]нонан) (який надалі може бути скорочений як "ABNO катіон"):



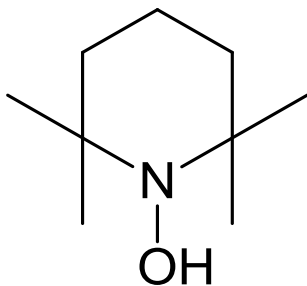
і 9-азабіцикло-[3.3.1]нонан-9-ол (інша назва: 9-азабіцикло[3.3.1]нонан-9-ол) (який надалі може бути скорочений як "ABNOH"):



- 5 У даному винаході "2,2,6,6-тетраметилпіперидин-N-оксил" є сполукою, що має структуру, представлену наступною формулою:

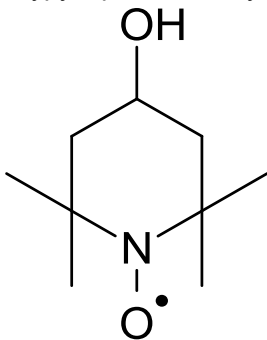


У даному винаході "2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-ол" є сполукою, що має структуру, представлену наступною формулою:

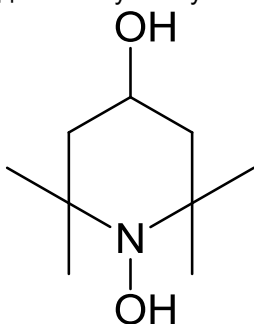


10

У даному винаході "4-гідрокси-2,2,6,6-тетраметилпіперидин-N-оксил" є сполукою, що має структуру, представлену наступною формулою:



У даному винаході "2,2,6,6-тетраметил-1,4-піперидиндіол" є сполукою, що має структуру, представлену наступною формулою:



У даному винаході термін "аналоги AZADO" означає сполуки, представлені формулою (I-1), (I-2) і (I-3), їх солі і їх сольвати.

[0027]

У даному винаході термін "каталізатор окислювання" означає каталізатор окислювання на основі N-оксилу і приклади включають вищезгадані аналоги AZADO і 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-N-оксил, 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-ол, 4-гідрокси-2,2,6,6-тетраметилпіперидин-N-оксил і 2,2,6,6-тетраметил-1,4-піперидиндіол, їх солі і їх розчинники. Дані каталізатори окислювання являють собою реагенти, використовувані в реакції окислювання для синтезу сполуки кетону зі сполуки спирту.

[0028]

У даному винаході термін "масове співвідношення" означає пропорцію (співвідношення) маси визначеної речовини відносно маси стандартної речовини. Наприклад, фраза "у присутності іонів амонію в масовому співвідношенні 170 ч./млн. або менше відносно Сполуки (ЕМ)" означає "у присутності іонів амонію в кількості 170 мкг або менше на 1 г Сполуки (ЕМ)".

[0029]

У даному винаході термін "молярне співвідношення" означає пропорцію (процентне відношення) кількості молей визначеної речовини відносно кількості молей стандартної речовини. Наприклад, фраза "у присутності іонів амонію в молярному співвідношенні 145 % або менше відносно каталізатора окислювання" означає "у присутності іонів амонію в кількості 1,45 моль або менше на 1 моль каталізатора окислювання".

[0030]

У даному винаході термін "неочищена" означає, що Сполука (ЕМ), Сполука (Е) або Сполука (Е'), отримана за допомогою органічної реакції, такої як реакція приєднання, не була очищена, більш конкретно: домішки (такі як органічні речовини (наприклад, органічна сполука (побічний продукт), відмінна від цільової сполуки, органічна сполука, що є вихідним матеріалом, що залишилася після реакції, і органічний реагент), неорганічні речовини (наприклад, хлорид натрію, хлорид амонію, гідроксид натрію і гідроксид калію) і неорганічні іони (наприклад, катіон, такий як іон натрію, іон калію, іон літію й іон амонію й аніон, такий як хлорид-іон і бромід-іон) не були видалені за допомогою стандартного способу очищення, наприклад, дистиляції при зниженому тиску, високоефективною рідинною хроматографією з використанням силікагелю або силікату магнію, тонкошарової хроматографії, іонообмінної смоли, поглинальної смоли, колонкової хроматографії, або перекристалізації, або обробки знесоленням не тільки для видалення органічних речовин, які є домішками, але також видалення неорганічних речовин або неорганічних іонів.

[0031]

У даному винаході термін "ступінь перетворення" означає відсоток первісної визначеної речовини (вихідного матеріалу), що була перетворена в іншу речовину за допомогою хімічної реакції з розрахунку кількості молей первісної визначеної речовини (вихідного матеріалу). Наприклад, фраза "спосіб одержання, що забезпечив ступінь перетворення 98 %" означає "спосіб одержання, у якому 98 % речовини, використаної як вихідний матеріал, було перетворено в іншу речовину з розрахунку кількості молей", іншими словами, "спосіб одержання, у якому 2 % речовини, використаної як вихідний матеріал, залишилося з розрахунку кількості молей".

[0032]

У даному винаході термін "фосфатний буфер" означає розчин, отриманий за допомогою змішування водного розчину дигідрофосфату натрію і водного розчину моногідрофосфату натрію при будь-якому співвідношенні, і змішаний розчин має рН від приблизно 5,8 до 8,0.

[0033]

У даному винаході приклади "окислювального агента" включають: гіпохлорит натрію (NaOCl), хлорит натрію (NaClO₂), броміт натрію (NaBrO₂), гіпохлорит кальцію (Ca(OCl)₂), Оксон (товарний знак), мета-хлорпербензойну кислоту (MCPBA), йодозилбензол (PhI=O), діацетат йодобензолу (PhI(OAc)₂), ортоїодну кислоту (H₅IO₆), фероціанід калію (K₃[Fe(CN)₆]) і N-хлорсукцинімід (NCS).

[0034]

У даному винаході "розчинник" у "реакційній композиції, що містить сполуку, вибрану з групи, що складається з метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-(2-гідрокси-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти, метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-((R)-2-гідрокси-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти і метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-((S)-2-гідрокси-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти, окислювальний агент, каталізатор окислювання і розчинник", іншими словами, "розчинник", що використовується в реакції окислювання, являє собою органічний розчинник (наприклад, етилацетат, метилацетат, толуол, метиленхлорид, дихлоретан, ацетонітрил, диметилсульфоксид, або ацетон, або розчинник, отриманий за допомогою змішування даних органічних розчинників у випадку потреби) або змішаний розчинник з вищевказаного органічного розчинника і води.

[0035]

У даному винаході термін "реакційна композиція" означає сукупність органічних речовин і неорганічних речовин, що є присутніми у реакційній системі хімічної реакції. Наприклад, у реакції окислювання реакційна композиція реакції окислювання містить вихідний матеріал, реакційний реагент (такий як окислювальний агент), каталізатор реакції (такий як каталізатор окислювання) і розчинник, і може додатково містити неорганічну сіль (таку як хлорид амонію, бромід амонію, ацетат амонію, карбонат амонію, моногідрофосфат натрію і дигідрофосфат натрію) і неорганічний іон (такий як іон амонію, хлорид-іон, бромід-іон, ацетат-іон, карбонат-іон, фосфат-іон і іон натрію).

[0036]

У даному винаході R₁ являє собою переважно водень, фтор або метил, більш переважно водень або метил, найбільш переважно водень.

[0037]

У даному винаході R₂ являє собою переважно водень, фтор, гідроксильну групу або метокси, більш переважно водень.

[0038]

У даному винаході R₃ являє собою переважно водень або фтор, більш переважно водень.

[0039]

У даному винаході R₅ являє собою переважно водень або метил, більш переважно водень.

[0040]

У даному винаході X являє собою переважно азот (N) або катіон амонію (N⁺), більш переважно азот.

[0041]

У даному винаході R₄ являє собою переважно кисневий радикал (O[•]), гідроксильну групу (OH) або кисень (O), більш переважно кисневий радикал або гідроксильну групу, найбільш переважно гідроксильну групу.

[0042]

У даному винаході

----- являє собою одинарний зв'язок або подвійний зв'язок, переважно одинарний зв'язок.

[0043]

У даному винаході

X-----R₄ являє собою переважно

N-O[•] або N-OH,

більш переважно

N-OH.

У винаході сполука, представлена формулою (I-1), являє собою переважно AZADO, AZADO катіон, AZADOH, Me-AZADO, Me-AZADO катіон, Me-AZADOH, 5-OH-1-Me-AZADO, 5-OH-1-Me-AZADO катіон, 5-OH-1-Me-AZADOH, 5-MeO-1-Me-AZADO, 5-MeO-1-Me-AZADO катіон, 5-MeO-1-Me-AZADOH, 5-F-1-Me-AZADO, 5-F-1-Me-AZADO катіон, 5-F-1-Me-AZADOH, 1-F-AZADO, 1-F-AZADO катіон, 1-F-AZADOH, 5-F-AZADO, 5-F-AZADO катіон, 5-F-AZADOH, 5,7-диF-1-Me-AZADO,

5,7-диF-1-Me-AZADO катіон, 5,7-диF-1-Me-AZADON, 1,3-диMe-AZADO, 1,3-диMe-AZADO катіон або 1,3-диMe-AZADON, більш переважно AZADO, AZADO катіон, AZADON, Me-AZADO, Me-AZADO катіон або Me-AZADON, ще більш переважно AZADO, AZADO катіон або AZADON, ще більш переважно AZADO або AZADON, найбільш переважно AZADON.

5 [0045]

У даному винаході сполука, представлена формулою (I-2), являє собою переважно Nor-AZADO, Nor-AZADO катіон або Nor-AZADON, більш переважно Nor-AZADO.

[0046]

10 У даному винаході сполука, представлена формулою (I-3), являє собою переважно ABNO, ABNO катіон або ABNOH, більш переважно ABNO.

[0047]

15 У даному винаході каталізатор окислювання являє собою переважно AZADO, AZADO катіон, AZADON, Me-AZADO, Me-AZADO катіон, Me-AZADON, 5-OH-1-Me-AZADO, 5-OH-1-Me-AZADO катіон, 5-OH-1-Me-AZADON, 5-MeO-1-Me-AZADO, 5-MeO-1-Me-AZADO катіон, 5-MeO-1-Me-AZADON, 5-F-1-Me-AZADO, 5-F-1-Me-AZADO катіон, 5-F-1-Me-AZADON, 1-F-AZADO, 1-F-AZADO катіон, 1-F-AZADON, 5-F-AZADO, 5-F-AZADO катіон, 5-F-AZADON, 5,7-диF-1-Me-AZADO, 5,7-диF-1-Me-AZADO катіон, 5,7-диF-1-Me-AZADON, 1,3-диMe-AZADO, 1,3-диMe-AZADO катіон, 1,3-диMe-AZADON, Nor-AZADO, Nor-AZADO катіон, Nor-AZADON, ABNO, ABNO катіон або ABNOH, більш переважно AZADO, AZADO катіон, AZADON, Me-AZADO, Me-AZADO катіон, Me-AZADON, 20 Nor-AZADO або ABNO, ще більш переважно AZADO, AZADO катіон або AZADON, ще більш переважно AZADO або AZADON, найбільш переважно AZADON.

[0048]

25 У даному винаході ступінь перетворення являє собою переважно 98 % або більше, більш переважно 98,5 % або більше, ще більш переважно 99 % або більше, ще більш переважно 99,5 % або більше, найбільш переважно 100 %.

[0049]

30 У даному винаході, щоб досягнути ступеня перетворення, що знаходиться в межах вищевказаного переважного діапазону, рекомендується в реакційній системі реакції окислювання встановити масове співвідношення іонів амонію відносно кожної зі Сполуки (ЕМ), Сполуки (Е) і Сполуки (Е') до попередньо встановленого рівня або нижче; встановити молярне співвідношення іонів амонію відносно каталізатора окислювання до попередньо встановленого рівня або нижче; або виконати обидві вимоги.

[0050]

35 Масове співвідношення іонів амонію відносно кожної зі Сполуки (ЕМ), Сполуки (Е) і Сполуки (Е') являє собою щонайменше приблизно 170 ч./млн. або менше, переважно приблизно 111 ч./млн. або менше, більш переважно приблизно 91 ч./млн. або менше, ще більш переважно приблизно 72 ч./млн. або менше, ще більш переважно приблизно 53 ч./млн. або менше, найбільш переважно приблизно 33 ч./млн. або менше.

[0051]

40 Молярне співвідношення іонів амонію відносно каталізатора окислювання являє собою щонайменше приблизно 145 % або менше, переважно приблизно 94 % або менше, більш переважно приблизно 78 % або менше, ще більш переважно приблизно 61 % або менше, ще більш переважно приблизно 45 % або менше, найбільш переважно приблизно 28 % або менше.

[0052]

45 Сполука (FK) може бути отримана з кожної зі Сполуки (ЕМ), Сполуки (Е) і Сполуки (Е') з вищевказаним переважним ступенем перетворення, встановлюючи масове співвідношення іонів амонію відносно кожної зі Сполуки (ЕМ), Сполуки (Е) і Сполуки (Е') для потрапляння у вищевказаний діапазон, встановлюючи молярне співвідношення іонів амонію відносно каталізатора окислювання для потрапляння у вищевказаний діапазон, або виконуючи обидві 50 вимоги.

[0053]

У даному винаході Сполуку (ЕМ), що використовується в реакції окислювання, переважно одержують за допомогою проведення реакції приєднання між Сполукою (D) і 1-амінопропан-2-олом і потім промивання.

55 [0054]

У даному винаході Сполуку (Е), що використовується в реакції окислювання, переважно одержують за допомогою проведення реакції приєднання між Сполукою (D) і (R)-1-амінопропан-2-олом і потім промивання.

[0055]

У даному винаході Сполуку (E'), що використовується в реакції окислювання, переважно одержують за допомогою проведення реакції приєднання між Сполукою (D) і (S)-1-амінопропан-2-олом і потім промивання.


[0056]


У даному винаході термін "промивання" у фразі "отриманий за допомогою проведення реакції приєднання між Сполукою (D) і 1-амінопропан-2-олом, (R)-1-амінопропан-2-олом або (S)-1-амінопропан-2-олом і потім промивання" означає дію обробки, що повинна бути проведена після реакції приєднання розчином, що має рН від приблизно слабкислої до слабоосновної області діапазону (від приблизно рН 3,5 до приблизно рН 10,5, переважно від приблизно рН 4,5 до приблизно рН 9,0), найбільш переважно рН від приблизно слабкислої до нейтральної області діапазону (від приблизно рН 5,5 до приблизно рН 8,0), і що має буферну дію. Розчин, використовуваний для промивання, являє собою розчинний у воді розчин, і приклади включають водний розчин хлориду амонію (від приблизно рН 4,5 до рН 6,0), водний розчин моногідрофосфату натрію (приблизно рН 9,5), водний розчин дигідрофосфату натрію (від приблизно рН 3,8 до приблизно рН 4,5), фосфатний буфер (від приблизно рН 5,8 до приблизно рН 8,0), калій-фосфатний буфер (приблизно рН 10,0), фосфатно-сольовий буфер (приблизно рН 7,4), ацетатний буфер (оцтова кислота + ацетат натрію; від приблизно рН 3,6 до рН 5,6), цитратний буфер (лимонна кислота + цитрат натрію; від приблизно рН 3,0 до приблизно рН 6,2), цитрат-фосфатний буфер (від приблизно рН 2,6 до приблизно рН 7,0), боратний буфер (від приблизно рН 8,0 до приблизно рН 10,3) і тартратний буфер (від приблизно рН 2,9 до приблизно рН 4,2).


У даному винаході спосіб промивання являє собою переважно спосіб промивання водним розчином хлориду амонію, водним розчином дигідрофосфату натрію, водним розчином моногідрофосфату натрію або фосфатним буфером (змішаним розчином, отриманим за допомогою змішування водного розчину дигідрофосфату натрію і водного розчину моногідрофосфату натрію в будь-якому співвідношенні); більш переважно спосіб промивання водним розчином дигідрофосфату натрію, водним розчином моногідрофосфату натрію або фосфатним буфером; ще більш переважно спосіб промивання водним розчином дигідрофосфату натрію або фосфатним буфером; найбільш переважно спосіб промивання фосфатним буфером.


[0058]

У даному винаході, як очевидно фахівцю в даній галузі техніки, символ

 являє собою зв'язок із протилежною стороною площини листа (тобто α-конфігурацію); символ

 являє собою зв'язок із ближньою стороною площини листа (тобто β-конфігурацію); символ

 являє собою α-конфігурацію або β-конфігурацію; і символ

 являє собою суміш α-конфігурації і β-конфігурації в будь-якому співвідношенні, якщо не зазначено інше.

[0059]

[Сіль]

Сполука, представлена формулою (I-1), (I-2) або (I-3), 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-N-оксил, 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-ол, 4-гідрокси-2,2,6,6-тетраметилпіперидин-N-оксил або 2,2,6,6-тетраметил-1,4-піперидиндіол перетворюється в її сіль за допомогою відомого способу.

[0060]

Сіль являє собою переважно фармацевтично прийнятну сіль.

Сіль являє собою переважно розчинну у воді.

Приклади солі включають кислотно-адитивні солі.

[0061]

Приклади кислотно-адитивних солей включають солі неорганічних кислот, такі як гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, сульфат, фосфат, нітрат, борат, тетрафторборат, перхлорат, антимонат і гексафторфосфат, і солі органічних кислот, такі як ацетат, лактат, тартрат, бензоат, цитрат, метансульфонат, етансульфонат, трифторацетат, бензолсульфонат, толуолсульфонат, ізетіонат, глюкуронат і глюконат.

[0062]

У даному винаході кислотно-адитивна сіль являє собою переважно сіль неорганічної кислоти або ацетат, більш переважно гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, сульфат, фосфат, нітрат, борат, тетрафторборат, перхлорат, антимонат, гексафторфосфат або ацетат, найбільш переважно гідрохлорид, нітрат, тетрафторборат або ацетат.

5 [0063]

[Сольват]

Сполуку, представлену формулою (I-1), (I-2) або (I-3), 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-N-оксил, 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-ол, 4-гідрокси-2,2,6,6-тетраметилпіперидин-N-оксил або 2,2,6,6-тетраметил-1,4-піперидиндіол або її сіль перетворюють у її сольват за допомогою відомого способу. Сольват є переважно нетоксичним і розчинним у воді. Приклади придатного сольвату включають сольвати з водою або спиртовим розчинником (наприклад, етанолом).

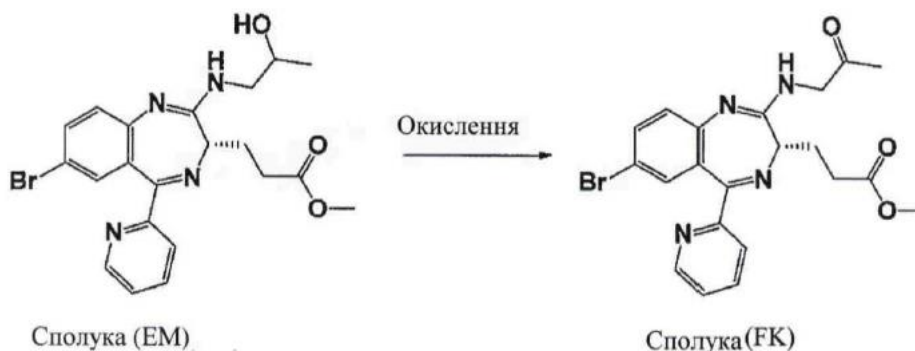
10 [0064]

Атоми, кожні складові Сполуки (D), Сполуки (EM), Сполуки (E), Сполуки (E'), Сполуки (FK), Сполуки (P), формули (I-1), формули (I-2) і формули (I-3), можуть бути заміщені їх ізотопом (наприклад, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}N , ^{17}O або ^{18}O).

15 [0065]

Спосіб одержання відповідно до даного винаходу буде описаний далі. По-перше, спосіб одержання Сполуки (FK) зі Сполуки (EM) відповідно до даного винаходу показаний за допомогою наступної схеми реакції 1.

20 Схема реакції 1



[0066]

Сполука (EM) може бути легко отримана за допомогою відомого способу, наприклад, способу, показаного нижче в схемі реакції 2, способу, ґрунтованого на способі, описаному в "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)", або способу, описаного в WO 2000/069836.

[0067]

Зокрема, Сполука (EM) може бути використана у вигляді її солі.

По суті може бути використана сіль, фармацевтично прийнятна сіль, наприклад, кислотно-адитивна сіль.

Як кислотно-адитивна сіль, наприклад, сіль, описана як кислотно-адитивна сіль в зазначеному розділі [сіль], може бути використана.

[0068]

Сполуку (EM) або її сіль, використовувану в схемі реакції 1, можна використовувати у вигляді її сольвату.

Приклади сольвату включають сольвати з водою або спиртовим розчинником (наприклад, етанолом).

[0069]

У реакції окислювання для одержання Сполуки (FK) зі Сполуки (EM), описаної в схемі реакції 1, використання неочищеної Сполуки (EM) є новим. Крім того, застосування аналога AZADO як каталізатора окислювання, що використовується в реакції окислювання для одержання Сполуки (FK) зі Сполуки (EM), є новим. Сполука (FK), доступна за допомогою даної реакції, може бути отримана, наприклад, за допомогою взаємодії Сполуки (EM), що може бути неочищеною, при температурі від приблизно -20°C до 50°C в органічному розчиннику (наприклад, етилацетаті, метилацетаті, толуолі, метиленхлориді, дихлоретані, ацетонітрилі, диметилсульфоксиді, або ацетоні, або розчиннику, отриманому за допомогою змішування вищезгаданих органічних розчинників у випадку потреби) або змішаному розчиннику з такого органічного розчинника і води за присутності або відсутності основи (наприклад, бікарбонату натрію, карбонату натрію, 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану, або гідроксиду калію, або основи,

отриманої за допомогою змішування вищезгаданих основ у випадку потреби) або водного розчину такої основи, за присутності або відсутності неорганічної солі (наприклад, броміду натрію, броміду калію, хлориду калію, хлориду міді, броміду міді, бутиламонію броміду, бутиламонію хлориду, нітриту натрію, або ацетату натрію, або неорганічної солі, отриманої за допомогою змішування даних неорганічних солей у випадку потреби) і в присутності окислювального агента (наприклад, гіпохлориту натрію (NaOCl), хлориту натрію (NaClO_2), гіпоброміту натрію (NaBrO_2), гіпохлориту кальцію (Ca(OCl)_2), Оксону (торговий знак), мета-хлорпербензойної кислоти (MCPBA), йодозилбензолу (PhI=O), діацетату йодобензолу (PhI(OAc)_2), ортоїдної кислоти (H_5IO_6), фероціаніду калію ($\text{K}_3[\text{Fe(CN)}_6]$), або N-хлорсукциніміду (NCS), або окислювального агента, отриманого за допомогою змішування вищезгаданих окислювальних агентів, у випадку потреби) і вищезгаданого каталізатора окислювання (наприклад, аналогів AZADO (наприклад, AZADO, Me-AZADO, AZADON, Nor-AZADO, або ABNO, або каталізатора окислювання, отриманого за допомогою змішування вищезгаданих каталізаторів окислювання у випадку потреби)).

[0070]

При іншому способі Сполука (FK) може бути отримана, наприклад, піддаючи Сполуку (EM), що може бути неочищеною, реакції окислювання повітрям (киснем) при температурі від приблизно 0°C до 80°C в органічному розчиннику (наприклад, етилацетаті, толуолі, метиленхлориді, дихлоретані, ацетонітрилі, диметилсульфоксиді, ацетоні, або оцтовій кислоті, або розчиннику, отриманому за допомогою змішування вищезгаданих органічних розчинників у випадку потреби) або змішаному розчиннику з такого органічного розчинника і води в присутності або відсутності основи (наприклад, бікарбонату натрію, карбонату натрію, 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану, або гідроксиду калію, або основи, отриманої за допомогою змішування даних основ у випадку потреби) або водного розчину такої основи, у присутності або відсутності неорганічної солі (наприклад, броміду натрію, броміду калію, хлориду калію, хлориду міді, броміду міді, бутиламонію броміду, або бутиламонію хлориду, або неорганічної солі, отриманої за допомогою змішування вищезгаданих неорганічних солей у випадку потреби), у присутності вищезгаданого каталізатора окислювання (наприклад, аналогів AZADO (наприклад, AZADO, Me-AZADO, AZADON, Nor-AZADO, або ABNO, або каталізатора окислювання, отриманого за допомогою змішування вищезгаданих каталізаторів окислювання у випадку потреби).

[0071]

При додатковому способі Сполука (FK) може бути отримана, піддаючи вищезгаданій реакції окислювання Сполуку (E) або Сполуку (E') замість Сполуки (EM).

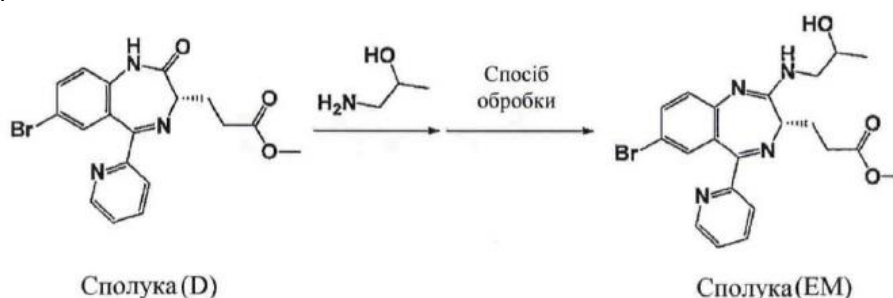
[0072]

Сполука, що піддається реакції окислювання в даному винаході, являє собою переважно Сполуку (E) або Сполуку (E'), більш переважно Сполуку (E).

[0073]

Сполука (EM) може бути отримана, наприклад, за допомогою способу, показаного в наступній схемі реакції 2.

Схема реакції 2



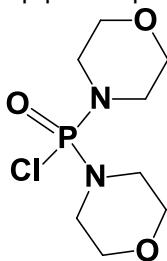
[0074]

Реакція для одержання Сполуки (EM) зі Сполуки (D) у схемі реакції 2 є відомою. Спосіб обробки в схемі реакції 2 для одержання Сполуки (FK) з помітно високим ступенем перетворення (ефективністю реакції) при цьому є зовсім невідомим, коли Сполуку (EM), отриману за допомогою вищевказаної реакції, зокрема, коли вона являє собою неочищену сполуку, піддають реакції окислювання (у вищевказаній схемі реакції 1) на наступній стадії.

[0075]

Сполука (EM) може бути отримана, наприклад, за допомогою використання Сполуки (D), додавання до неї 1-амінопропан-2-олу і взаємодії отриманої суміші при температурі від

приблизно -80°C до 50°C в органічному розчиннику (наприклад, тетрагідрофурані (ТГФ), діетиловому ефірі, трет-бутилметиловому ефірі (t-BuOMe), діоксані, триаміді гексаметилфосфорної кислоти (HMPA), ацетонітрилі, толуолі, етилбензолі, диглімі, гептані, гексані або циклогексані, або розчиннику, отриманому за допомогою змішування вищезгаданих органічних розчинників у випадку потреби) у присутності основи (наприклад, діізопропіламіду літію (LDA), біс(триметилсиліл)аміду літію ($\text{LiN}(\text{TMS})_2$), біс(триметилсиліл)аміду натрію ($\text{NaN}(\text{TMS})_2$), біс(триметилсиліл)аміду калію ($\text{KN}(\text{TMS})_2$), н-бутиллітію, втор-бутиллітію або трет-бутиллітію, або основи, отриманої з допомогою змішування вищезгаданих основ у випадку потреби), у присутності або відсутності неорганічної солі (наприклад, хлориду літію, броміду літію, хлориду цинку, або діацетату паладію ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), або неорганічної солі, отриманої за допомогою змішування вищезгаданих неорганічних солей у випадку потреби), у присутності активуючого реагенту (наприклад, ангідриду трифторметансульфоїкислоти ($(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$), діетилхлорфосфату ($(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$), трихлорсилану (TMSCl), фосфорилхлориду ($\text{P}(\text{O})\text{Cl}_3$) або бісморфолінофосфорилхлоридату (BMPC):



BMPC

або реагенту, отриманого за допомогою змішування вищезгаданих активуючих реагентів у випадку потреби).

[0076]

Спосіб обробки, який проводять після реакції для одержання Сполуки (ЕМ) зі Сполуки (D) у схемі реакції 2, можна визначити як одну з характеристик даного винаходу. Спосіб обробки переважно проводять у розчинному у воді розчині приблизно при діапазоні pH від слабкогокислого до слаболужного (від приблизно pH 3,5 до приблизно pH 10,5). Розчинний у воді розчин являє собою більш переважно приблизно діапазон pH від слабкогокислого до слаболужного (від приблизно pH 4,5 до приблизно 9,0), найбільш переважно приблизно діапазон pH від слабкогокислого до нейтрального (від приблизно pH 5,5 до приблизно 8,0). Такий спосіб обробки можна класифікувати орієнтовно на два способи: тобто спосіб, що включає стадію гасіння розчином, що містить іони амонію, і спосіб, що включає стадію гасіння вільним від іонів амонію розчином.

[0077]

Спосіб, що включає стадію гасіння розчином, що містить іони амонію, може бути проведений за допомогою додавання водного розчину хлориду амонію в реакційну посудину, у якій реакцію для одержання Сполуки (ЕМ) зі Сполуки (D) проводили за допомогою вищезгаданого способу для гасіння, і потім проведення промивання достатньою кількістю води органічного шару, отриманого з допомоги процесу поділу. Він також може бути проведений за допомогою додавання до водного розчину хлориду амонію реакційної суміші, отриманої за допомогою реакції для одержання Сполуки (ЕМ) зі Сполуки (D), для гасіння і потім піддавання отриманої суміші промиванню достатньою кількістю води.

[0078]

Використовуваний у даному описі термін "промивання достатньою кількістю води" означає безперервне промивання водою, поки залишковий вміст іонів амонію в органічному шарі не зменшиться щонайменше до приблизно 170 ч./млн. або менше, переважно приблизно 111 ч./млн. або менше, більш переважно приблизно 91 ч./млн. або менше, ще більш переважно приблизно 72 ч./млн. або менше, ще більш переважно приблизно 53 ч./млн. або менше, найбільш переважно приблизно 33 ч./млн. або менше відносно Сполуки (ЕМ); безперервне промивання водою, поки молярне співвідношення іонів амонію в органічному шарі не зменшиться щонайменше до приблизно 145 % або менше, переважно приблизно 94 % або менше, більш переважно приблизно 78 % або менше, більш переважно приблизно 61 % або менше, ще більш переважно 45 % або менше, найбільш переважно приблизно 28 % або менше відносно каталізатора окислювання, використаного для реакції окислювання Сполуки (ЕМ); або безперервне промивання водою, поки обидві з вищевказаних умов не будуть виконані.

[0079]

Спосіб, що включає стадію гасіння вільним від іонів амонію розчином, може бути проведений за допомогою додавання в реакційну посудину, у якій проводили реакцію для одержання Сполуки (ЕМ) зі Сполуки (D), водного розчину дигідрофосфату натрію, водного розчину моногідрофосфату натрію, фосфатного буфера, калій-фосфатного буфера, фосфатно-сольового буфера, ацетатного буфера (оцтова кислота + ацетат натрію), цитратного буфера (лимонна кислота + цитрат натрію), цитрат-фосфатного буфера, боратного буфера або тартратного буфера для гасіння, і потім проведення промивання водою органічного шару, отриманого з допомоги процесу поділу. Він також може бути проведений за допомогою додавання реакційної суміші, отриманої за допомогою реакції для одержання Сполуки (ЕМ) зі Сполуки (D), до водного розчину дигідрофосфату натрію, водного розчину моногідрофосфату натрію, фосфатного буфера, калій-фосфатного буфера, фосфатно-сольового буфера, ацетатного буфера (оцтова кислота + ацетат натрію), цитратного буфера (лимонна кислота + цитрат натрію), цитрат-фосфатного буфера, боратного буфера або тартратного буфера для гасіння і потім проведення промивання водою органічного шару, як описано вище. На відміну від промивання водою, проведеного, коли використовують вищезгаданий водний розчин хлориду амонію, ніяких особливих обмежень не накладають на промивання водою в даному процесі, і промивання водою тільки один раз є достатнім. Розчин, що використовують на такій стадії гасіння вільним від іонів амонію розчином, являє собою переважно водний розчин дигідрофосфату натрію, водний розчин моногідрофосфату натрію і/або фосфатний буфер, більш переважно водний розчин дигідрофосфату натрію і/або фосфатний буфер, найбільш переважно фосфатний буфер.

[0080]

При проведенні обробки з можливістю створити в реакційній системі подальшої реакції окислювання умова вмісту іонів амонію якнайменше, реакція окислювання Сполуки (ЕМ) у Сполуку (FK) може бути проведена з помітно високим ступенем перетворення (ефективністю реакції) з хорошою відтворюваністю.

[0081]

У даному винаході з неочищеної Сполуки (ЕМ), отриманої за допомогою вищезгаданого способу обробки, Сполуку (FK) можна одержати навіть без проведення очищення, такого як дистиляція, хроматографія на силікагелі або перекристалізація, як описано вище, оскільки реакція окислювання протікає з помітно високим ступенем перетворення (ефективністю реакції) з хорошою відтворюваністю.

[0082]

У даному винаході Сполуку (E), отриману з використанням (R)-1-амінопропан-2-олу, або Сполуку (E'), отриману з використанням (S)-1-амінопропан-2-олу, можна одержати за допомогою способу, аналогічного способу у вищезгаданій схемі реакції 2, замість Сполуки (ЕМ), отриманої з використанням 1-амінопропан-2-олу в схемі реакції 2.

[0083]

[Застосування для фармацевтичних препаратів]

Сполука (FK) у даному винаході являє собою важливий інтермедіат синтезу Сполуки (P), що має седативну і анестезуючу дії. Сполука (P) є придатною як седативний засіб або анестетик.

[0084]

Дана заявка просить пріоритет до заявки на патент Японії № 2013-041492, поданої 4 березня 2013 року, повний зміст якої включений в даний опис за допомогою посилання.

[0085]

У даній специфікації весь вміст патентних документів, непатентних документів і довідкових документів, у явній формі процитованих у даній заявці, може бути процитований як частина специфікації.

ПРИКЛАДИ

[0086]

Даний винахід надалі буде описано за допомогою Прикладів, але не обмежується ними.

[0087]

Розчинник у дужках, зазначений в описі поділу за допомогою хроматографії або ТШХ, являє собою елюючий розчинник або проявний розчинник, використовуваний для цього, і відношення означає відношення за об'ємом.

[0088]

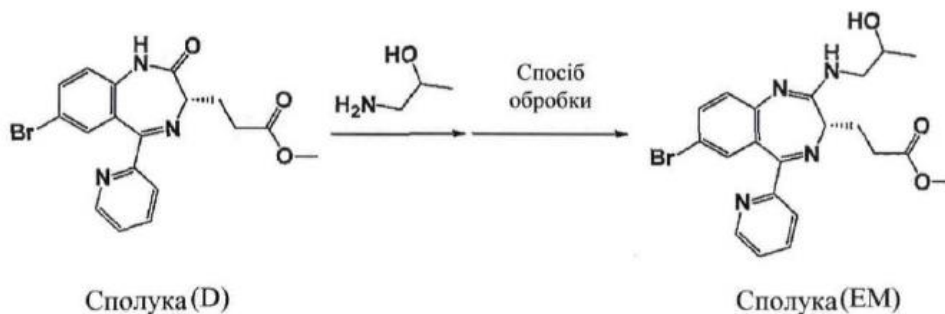
Розчинник у дужках, зазначений в описі ЯМР, являє собою розчинник, використовуваний у вимірюванні.

[0089]

Назва сполуки, використовуваної в даному описі, називається з використанням ACD/Name (товарний знак), що являє собою комп'ютерну програму для найменування, як правило, основану на правилах ІЮПАК або називану відповідно до номенклатури ІЮПАК.

[0090]

- 5 Приклад 1: Реакція метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-оксо-5-піридин-2-іл-2,3-дигідро-1H-1,4-бензодіазепін-3-іл]пропіонової кислоти (Сполуки (D)) в метиловий ефір 3-[(S)-7-бром-2-(2-гідрокси-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3H-бензо[e][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти (Сполука (EM))



[0091]

10 До Сполуки (D) (1,0 ммоль) у 1,0 мл тетрагідрофурану додавали бісморфолінофосфорилхлоридат (ВМРС) (1,2 ммоль). При 0°C або менше розчин тетрагідрофурану (1,8 М, 1,0 ммоль, 0,56 мл) діізопропіламіду літію додавали по краплях до реакційної суміші. При 0°C розчин 1-амінопропан-2-олу (1,3 ммоль) у 0,4 мл тетрагідрофурану
15 додавали по краплях до реакційної суміші. Отриману реакційну суміш перемішували протягом ночі при 0°C.

[0092]

Приклад 2: Спосіб обробки в синтезі Сполуки (EM)

Приклад 2-1: Спосіб обробки водним розчином хлориду амонію

20 До реакційної суміші Прикладу 1 додавали приблизно 16 мл трет-бутилметилового ефіру і приблизно 10 мл водного розчину хлориду амонію (концентрація: 25 %) для поділу її на шари. Органічний шар, отриманий таким чином, промивали приблизно 10 мл водного розчину хлориду амонію і потім промивали водою таким чином, щоб зменшити масове співвідношення вмісту іонів амонію в органічному шарі до 170 ч./млн. або менше відносно сполуки (EM). Органічний
25 шар, отриманий таким чином, концентрували до приблизно 1,0 мл при зниженому тиску. До органічного шару додавали толуол з наступним концентруванням при зниженому тиску до приблизно 1,0 мл. Розчин толуолу, отриманий таким чином, охолоджували до 0°C. Тверду речовину, осаджену таким чином, збирали за допомогою фільтрування і потім висушували для одержання Сполуки (EM), що має наступні фізичні властивості. Методика вимірювання вмісту
30 іонів амонію буде описана далі.

ТШХ: Rf 0,35 (етилацетат);

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8,70-8,60 (м, 1H), 7,88-7,82 (м, 1H), 7,81-7,75 (м, 1H), 7,53-7,47 (м, 1H), 7,40-7,33 (м, 2H), 7,15-7,10 (м, 1H), 5,71-5,65 (м, 1H), 5,20-4,70 (м, 1H), 4,15-3,95 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,48-3,38 (м, 1H), 3,33-3,14 (м, 1H), 3,30-3,20 (м, 1H), 2,85-2,73 (м, 1H), 2,66-2,35 (м, 3H),
35 1,20-1,18 (м, 3H).

Умови ВЕРХ

Колонка: YMC-Pack ODS-AQ (довжина: 25 см, внутрішній діаметр: 4,6 мм, розмір частинок: 3 мкм, YMC)

Температура колонки: 25°C

40 Рухома фаза: 10 mM водний розчин дигідрофосфату калію/ацетонітрил = 55/45

Швидкість потоку: 0,7 мл/хв

Детектор: УФ 230 нм

Об'єм ін'єкції: 5 мкл

Тривалість аналізу: 40 хвилин

45 Час утримання при вищевказаних умовах являє собою 12,3 хвилини і 12,8 хвилини.

[0093]

Приклад 2-2: Спосіб обробки дигідрофосфатом натрію і/або фосфатним буфером

До реакційної суміші Прикладу 1 додавали приблизно 16 мл трет-бутилметилового ефіру і приблизно 16 мл водного розчину дигідрофосфату натрію (концентрація: 20 %) для поділу її на шари. Органічний шар, отриманий таким чином, промивали приблизно 10 мл фосфатного
50 шару.

буфера і потім двічі промивали водою (приблизно 5 мл). Органічний шар, отриманий таким чином, концентрували до приблизно 1,0 мл при зниженому тиску. До органічного шару додавали толуол і отриману суміш концентрували до приблизно 1,0 мл при зниженому тиску. Розчин толуолу, отриманий таким чином, охолоджували до 0°C. Тверду речовину, осаджену таким

чином, збирали за допомогою фільтрування і потім висушували для одержання Сполуки (ЕМ),

що має наступні фізичні властивості.

ТШХ: Rf 0,35 (етилацетат)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8,70-8,60 (м, 1H), 7,88-7,82 (м, 1H), 7,81-7,75 (м, 1H), 7,53-7,47 (м, 1H), 7,40-7,33 (м, 2H), 7,15-7,10 (м, 1H), 5,71-5,65 (м, 1H), 5,20-4,70 (м, 1H), 4,15-3,95 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,48-3,38 (м, 1H), 3,33-3,14 (м, 1H), 3,30-3,20 (м, 1H), 2,85-2,73 (м, 1H), 2,66-2,35 (м, 3H), 1,20-1,18 (м, 3H).

Умови ВЕРХ

Колонка: YMC-Pack ODS-AQ (довжина: 25 см, внутрішній діаметр: 4,6 мм, розмір частинок: 3 мкм, YMC)

Температура колонки: 25°C

Рухома фаза: 10 мМ водний розчин дигідрофосфату калію/ацетонітрил = 55/45

Швидкість потоку: 0,7 мл/хв

Детектор: УФ 230 нм

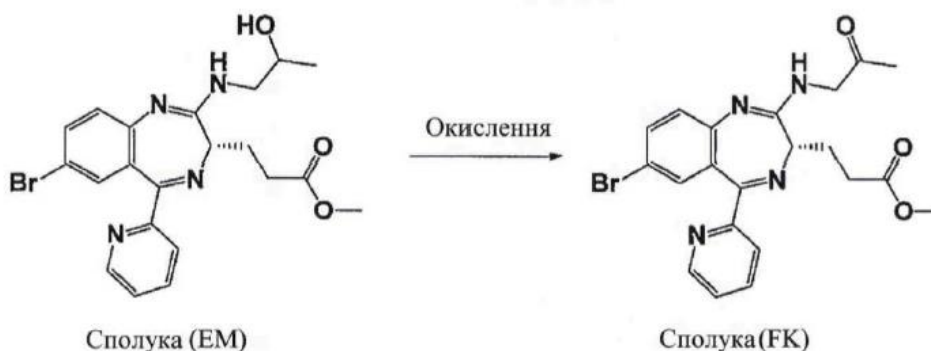
Об'єм ін'єкції: 5 мкл

Тривалість аналізу: 40 хвилин

Час утримання при вищевказаних умовах являє собою 12,3 хвилини і 12,8 хвилини.

[0094]

Приклад 3: Одержання метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-(2-оксо-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-1,4-бензодіазепін-3-іл]пропіонової кислоти (Сполука (FK)) із метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-(2-гідрокси-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти (Сполука (ЕМ))



[0095]

Приклад 3-1: Реакція окислювання з використанням AZADO як каталізатора окислювання

До неочищеної сполуки (ЕМ) (1,0 ммоль), отриманої в Прикладі 1 і Прикладі 2, у змішаному розчиннику 3,4 мл метилацетату і 5,7 мл толуолу додавали 0,46 мг AZADO (0,003 ммоль), 1,9 мл водного розчину бікарбонату натрію (7,7 мас. %) і 6,0 мг броміду калію (0,05 ммоль). При 0°C до реакційної суміші додавали 640 мг водного розчину гіпохлориту натрію (14 мас. %; 1,2 ммоль). Отриману суміш перемішували при 0°C протягом однієї години з наступною ВЕРХ, щоб знайти ступінь перетворення і підтвердити зникнення вихідного матеріалу. До реакційної суміші додавали водний розчин тіосульфату натрію для поділу її на шари. Органічний шар, отриманий таким чином, промивали водним розчином хлориду амонію. Отриманий органічний шар концентрували при зниженому тиску. До залишку, отриманого таким чином, додавали толуол і метанол з подальшою азеотропією для одержання Сполуки (FK), що має наступні фізичні

властивості.

ТШХ: Rf 0,45 (етилацетат);

Умови ВЕРХ

Колонка: YMC-Pack ODS-AQ (довжина: 25 см, внутрішній діаметр: 4,6 мм, розмір частинок: 3 мкм, YMC)

Температура колонки: 25°C

Рухома фаза: 10 мМ водний розчин дигідрофосфату калію/ацетонітрил = 55/45

Швидкість потоку: 0,7 мл/хв

Детектор: УФ 230 нм

Об'єм ін'єкції: 5 мкл

Тривалість аналізу: 40 хвилин

Час утримання при вищевказаних умовах являє собою 16,9 хвилини.

[0096]

Приклад 3-2: Реакція окислювання з використанням AZADON як каталізатора окислювання

- 5 За допомогою процесу, подібного до процесу Прикладу 3-1 за винятком застосування 0,46 мг AZADON (0,003 ммоль) замість AZADO, одержували Сполуку (FK), що має наступні фізичні властивості.

ТШХ: Rf 0,45 (етилацетат);

Умови ВЕРХ

- 10 Колонка: YMC-Pack ODS-AQ (довжина: 25 см, внутрішній діаметр: 4,6 мм, розмір частинок: 3 мкм, YMC)

Температура колонки: 25°C

Рухома фаза: 10 mM водний розчин дигідрофосфату калію/ацетонітрил = 55/45

Швидкість потоку: 0,7 мл/хв

- 15 Детектор: УФ 230 нм

Об'єм ін'єкції: 5 мкл

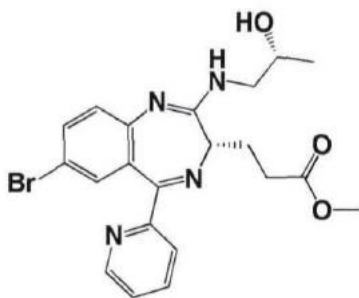
Тривалість аналізу: 40 хвилин

Час утримання при вищевказаних умовах являє собою 16,9 хвилини.

[0097]

- 20 Приклад 4: Синтез метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-((R)-2-гідрокси-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти ("Сполука (Е)»)

За допомогою процесів, подібних до процесів Прикладу 1 і Прикладу 2 за винятком застосування (R)-1-амінопропан-2-олу замість 1-амінопропан-2-олу, одержували Сполуку (Е), що має наступні фізичні властивості.



Сполука (Е)

25

ТШХ: Rf 0,35 (етилацетат);

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8,66 (ддд, J=4,9, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 7,85 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,78 (тд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,38 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,40-7,33 (м, 1H), 7,12 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,69 (т, J=5,4 Гц, 1H), 5,17 (с, 1H), 4,06-3,93 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,48-3,38 (м, 1H), 3,33 (дд, J=10,0, 4,0 Гц, 1H), 3,26 (ддд, J=14,2, 6,4, 2,0 Гц, 1H), 2,85-2,73 (м, 1H), 2,66-2,35 (м, 3H), 1,17 (д, J=6,4 Гц, 3H).

30

Умови ВЕРХ

Колонка: YMC-Pack ODS-AQ (довжина: 25 см, внутрішній діаметр: 4,6 мм, розмір частинок: 3 мкм, YMC)

35

Температура колонки: 25°C

Рухома фаза: 10 mM водний розчин дигідрофосфату калію/ацетонітрил = 55/45

Швидкість потоку: 0,7 мл/хв

Детектор: УФ 230 нм

Об'єм ін'єкції: 5 мкл

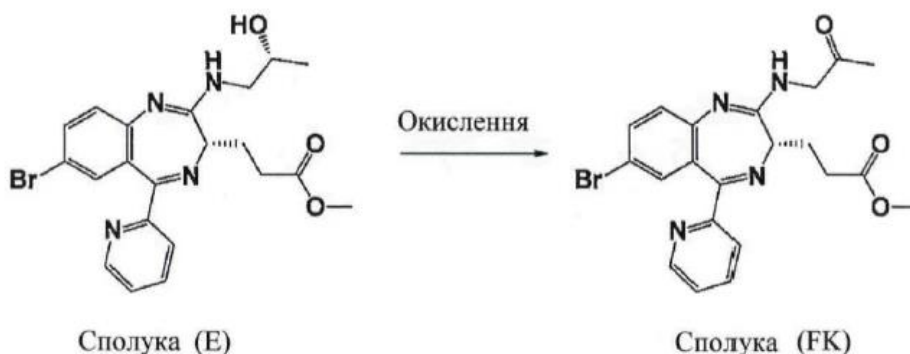
40

Тривалість аналізу: 40 хвилин

Час утримання при вищевказаних умовах являє собою 12,8 хвилини.

[0098]

Приклад 5: Одержання Сполуки (FK) зі Сполуки (Е)



[0099]

Процес, подібний до процесу Прикладу 3 (Приклад 3-1 або Приклад 3-2), проводили з використанням Сполуки (E), отриманої в Прикладі 4, для одержання Сполуки (FK), що має наступні фізичні властивості.

ТШХ: Rf 0,45 (етилацетат);

Умови ВЕРХ

Колонка: YMC-Pack ODS-AQ (довжина: 25 см, внутрішній діаметр: 4,6 мм, розмір частинок: 3 мкм, YMC)

Температура колонки: 25°C

Рухома фаза: 10 мМ водний розчин дигідрофосфату калію/ацетонітрил = 55/45

Швидкість потоку: 0,7 мл/хв

Детектор: УФ 230 нм

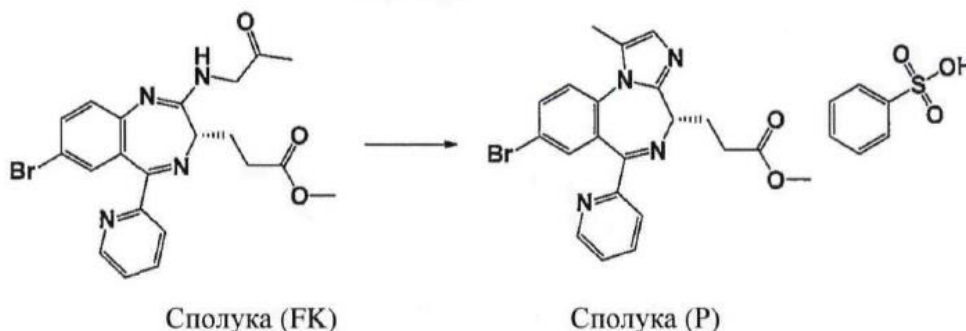
Об'єм ін'єкції: 5 мкл

Тривалість аналізу: 40 хвилин

Час утримання при вищевказаних умовах являє собою 16,9 хвилини.

[0100]

Приклад 6: Одержання Сполуки (P) зі Сполуки (FK)



[0101]

До Сполуки (FK), отриманої в Прикладі 3, додавали 32 мг бензолсульфонової кислоти і 0,46 мл метанолу. Отриману суміш перемішували при 50°C протягом п'яти годин. Після фільтрування реакційної суміші додавали 110 мг бензолсульфонової кислоти і 0,2 мл метанолу для одержання Сполуки (P)

ТШХ: Rf 0,42 (н-гексан/етилацетат = 20/80)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 16,0 (уш.с, 1H), 8,59 (д, J=4,2 Гц, 1H), 8,18 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,95-7,90 (м, 2H), 7,88-7,84 (м, 1H), 7,84 (дд, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,75 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,51-7,48 (м, 1H), 7,50 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,45-7,41 (м, 1H), 7,39-7,35 (м, 3H), 4,41 (дд, J=9,9, 3,9 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,98-2,89 (м, 1H), 2,83-2,68 (м, 3H), 2,42 (с, 3H).

Умови ВЕРХ

Колонка: Cadenza CD-18 (довжина: 15 см, внутрішній діаметр: 4,6 мм, розмір частинок: 3 мкм, Imtakt)

Температура колонки: 40°C

Рухома фаза: А: 10 мМ водний розчин дигідрофосфату калію, В: метанол

А/В = від 50/50 (0 хв) до 30/70 (50 хвилин)

Швидкість потоку: 1,0 мл/хв

Детектор: УФ 230 нм

Об'єм ін'єкції: 10 мкл

Тривалість аналізу: 50 хвилин

Час утримання при вищевказаних умовах являє собою 20,7 хвилини.

[0102]

Далі способи вимірювання вмісту іонів амонію й обчислення ступеня перетворення будуть описані, відповідно.

5 Спосіб дослідження 1: Вимірювання вмісту іонів амонію

Стандартні розчини від і до iv аналізували з використанням методу аналізу, показаного нижче в а), і будували калібровані криві. Розчини зразків аналізували і вміст іонів амонію в Сполуці (ЕМ), Сполуці (Е) і Сполуці (Е') визначали, відповідно, з каліброваних кривих. Спосіб одержання б) стандартних розчинів і спосіб одержання с) розчинів зразків являють собою, як

10 описано нижче.

а) Умови аналізу іонного хроматографа

Колонка: TSK-GEL IC-Cation (50 × 4,6 мм, в. д.)

Елюючий розчин: 2 ммоль/л азотні кислоти

Об'єм ін'єкції: 100 мкл

15 Швидкість потоку: 1,2 мл/хв

Термостат: 30°C

Полярність: -

Відгук: 1,0 секунда

б) Одержання стандартних розчинів

20 Після зважування 100 мг хлориду амонію до нього додавали очищену воду, щоб довести весь об'єм до 100 мл (стандартний розчин i). Після зважування 1 мл отриманого стандартного розчину і до нього додавали змішаний розчин метанолу і води, щоб довести весь об'єм до 100 мл (стандартний розчин ii). Після зважування 10 мл отриманого стандартного розчину ii до нього додавали змішаний розчин метанолу і води, щоб довести весь об'єм до 100 мл (стандартний розчин iii). Після зважування 10 мл отриманого стандартного розчину iii до нього додавали змішаний розчин метанолу і води, щоб довести весь об'єм до 100 мл (стандартний розчин iv).

с) Одержання розчинів зразків

30 Після зважування 20 мг кожної зі Сполуки (ЕМ), Сполуки (Е) і Сполуки (Е') до неї додавали змішаний розчин метанолу і води, щоб довести весь об'єм до 20 мл. Отриманий розчин використовували як розчин зразка.

Спосіб дослідження 2: Спосіб обчислення ступеня перетворення

[Рівняння 1]

Ступінь

$$\text{перетворення} = \frac{A_{\text{FK}}}{A_{\text{FK}} + A_{(\text{ЕМ}, \text{Е} \text{ або } \text{Е}')}} \times 100$$

35

У вищевказаному рівнянні А являє собою площу піка кожної сполуки у ВЕРХ із використанням нижчеописаного способу;

A_{FK} являє собою площу піка Сполуки (FK);

$A_{\text{ЕМ}}$ являє собою площу піка Сполуки (ЕМ);

40 $A_{\text{Е}}$ являє собою площу піка Сполуки (Е); і

$A_{\text{Е}'}$ являє собою площу піка Сполуки (Е').

Умови ВЕРХ

Колонка: YMC-Pack ODS-AQ (довжина: 25 см, внутрішній діаметр: 4,6 мм, розмір частинок: 3 мкм, YMC)

45 Температура колонки: 25°C

Рухома фаза: 10 mM водний розчин дигідрофосфату калію/ацетонітрил = 55/45

Швидкість потоку: 0,7 мл/хв

Детектор: УФ 230 нм

Об'єм ін'єкції: 5 мкл

50 Тривалість аналізу: 40 хвилин

[0103]

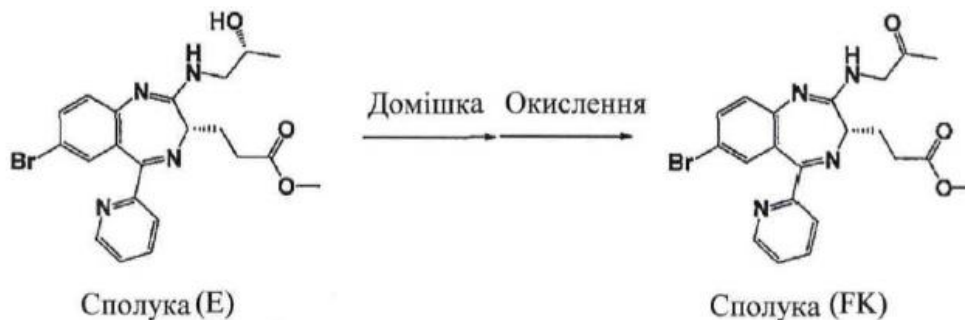
Приклад 7: Дослідження відтворюваності ступеня перетворення (ефективності реакції)

Наступний експеримент знайшов причину при використанні, наприклад, Сполуки (Е), чому реакція для одержання Сполуки (FK) з неочищеної Сполуки (ЕМ), Сполуки (Е) або Сполуки (Е') не досягає ступеня перетворення (ефективності реакції) з відтворюваністю.

55

[0104]

Експеримент дослідження причини 1: Додавання передбачуваної домішки в Сполуку (Е)



[0105]

Експеримент дослідження причини 1-1: Додавання хлориду амонію

- 5 Хлорид амонію (2,0 мг, 0,038 ммоль, масове співвідношення відносно Сполуки (Е): 2000 ч./млн.) додавали до Сполуки (Е) у змішаному розчиннику з 7,5 мл метилацетату, 12,5 мл толуолу і 0,1 мл води. При 0°C до реакційної суміші додавали 13 мг броміду калію (0,11 ммоль), водний розчин гідрокарбонату натрію (4 мл, 7,7 мас. %) і 0,99 мг AZADO (0,0065 ммоль). При 0°C до реакційної суміші додавали 1,6 г водного розчину гіпохлориту натрію (2,6 ммоль, 12,3 мас. %). Після перемішування протягом однієї години ступінь перетворення реакційної суміші визначали за допомогою вищезгаданого способу дослідження 2.

[0106]

Експеримент дослідження причини 1-2: Додавання (R)-1-амінопропан-2-олу

- 15 Процес, подібний до процесу Експерименту дослідження причини 1-1 за винятком того, що хлорид амонію (2,0 мг) заміщали тією ж масою (R)-1-амінопропан-2-олу (2,0 мг), проводили і ступінь перетворення визначали з використанням вищезгаданого способу дослідження 2.

[0107]

Експеримент дослідження причини 1-3: Відсутність додавання

- 20 Процес, подібний до процесу Експерименту дослідження причини 1-1, проводили без додавання хлориду амонію замість додавання хлориду амонію (2,0 мг) і ступінь перетворення визначали з використанням вищезгаданого способу дослідження 2.

- 25 Результати експерименту дослідження причини 1 показані нижче в Таблиці 1. Було виявлено з Таблиці 1, що при відсутності додавання хлориду амонію (Експеримент дослідження причини 1-3) і при додаванні (R)-1-амінопропан-2-олу (Експеримент дослідження причини 1-2), реакція окислювання протікала без проблем, ступінь перетворення був аж до 99,9 % і ефективність реакції була високою. При додаванні хлориду амонію (Експеримент дослідження причини 1-1), з іншого боку, ступінь перетворення реакції окислювання являв собою 78,5 % і ефективність реакції не була достатньою.

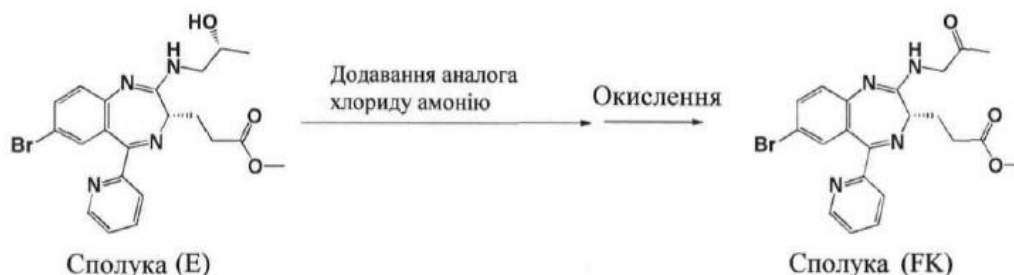
[Таблиця 1]

Таблиця 1

Експеримент дослідження причини 1	Додавання або відсутність додавання домішок	Ступінь перетворення реакції окислення
1-1	Додавання хлориду амонію	78,5 %
1-2	Додавання (R)-1-амінопропан-2-олу	99,9 %
1-3	Відсутність додавання	99,9 %

[0108]

Експеримент дослідження причини 2: Додавання аналога хлориду амонію в Сполуку (Е)



[0109]

Експеримент дослідження причини 2-1: Додавання хлориду амонію

Хлорид амонію (2,0 мг, 0,038 ммоль) додавали до Сполуки (E) (1,0 г, 2,2 ммоль) у змішаному розчиннику з 7,5 мл метилацетату, 12,5 мл толуолу і 0,1 мл води. При 0°C до реакційної суміші додавали 13 мг броміду калію (0,11 ммоль), водний розчин гідрокарбонату натрію (4 мл, 7,7 мас. %) і 0,99 мг AZADO (0,0065 ммоль). При 0°C до реакційної суміші додавали 1,6 г водного розчину гіпохлориту натрію (2,6 ммоль, 12,3 мас. %). Після перемішування протягом однієї години ступінь перетворення реакційної суміші визначали за допомогою вищезгаданого способу дослідження 2.

[0110]

Експеримент дослідження причини 2-2: Додавання броміду амонію

Процес, подібний до процесу Експерименту дослідження причини 2-1 за винятком того, що хлорид амонію (0,038 ммоль) заміщали такою ж молярною кількістю броміду амонію (3,7 мг, 0,038 ммоль), проводили і ступінь перетворення визначали з використанням вищезгаданого способу дослідження 2.

[0111]

Експеримент дослідження причини 2-3: Додавання ацетату амонію

Процес, подібний до процесу Експерименту дослідження причини 2-1 за винятком того, що хлорид амонію (0,038 ммоль) заміщали такою ж молярною кількістю ацетату амонію (2,9 мг, 0,038 ммоль), проводили і ступінь перетворення визначали з використанням вищезгаданого способу дослідження 2.

[0112]

Експеримент дослідження причини 2-4: Додавання карбонату амонію

Процес, подібний до процесу Експерименту дослідження причини 2-1 за винятком того, що хлорид амонію (0,038 ммоль) заміщали такою ж молярною кількістю карбонату амонію (3,6 мг, 0,038 ммоль), проводили і ступінь перетворення визначали з використанням вищезгаданого способу дослідження 2.

[0113]

Експеримент дослідження причини 2-5: Додавання водного розчину аміаку

Процес, подібний до процесу Експерименту дослідження причини 2-1 за винятком того, що хлорид амонію (0,038 ммоль) заміщали такою ж молярною кількістю 28 мас. % водного розчину аміаку (2,3 мл, 0,038 ммоль), проводили і ступінь перетворення визначали з використанням вищезгаданого способу дослідження 2.

[0114]

Експеримент дослідження причини 2-6: Додавання хлориду натрію

Процес, подібний до процесу Експерименту дослідження причини 2-1 за винятком того, що хлорид амонію (0,038 ммоль) заміщали такою ж молярною кількістю хлориду натрію (2,2 мг, 0,038 ммоль), проводили і ступінь перетворення визначали з використанням вищезгаданого способу дослідження 2.

[0115]

Експеримент дослідження причини 2-7: Додавання хлористоводневої кислоти

Процес, подібний до процесу Експерименту дослідження причини 2-1 за винятком того, що хлорид амонію (0,038 ммоль) заміщали такою ж молярною кількістю 6 моль/л хлористоводневої кислоти (0,0063 мл, 0,038 ммоль), проводили і ступінь перетворення визначали з використанням вищезгаданого способу дослідження 2.

[0116]

Експеримент дослідження причини 2-8: Додавання броміду тетрабутиламонію

Процес, подібний до процесу Експерименту дослідження причини 2-1 за винятком того, що хлорид амонію (0,038 ммоль) заміщали такою ж молярною кількістю броміду тетрабутиламонію (12,1 мг, 0,038 ммоль), проводили і ступінь перетворення визначали з використанням вищезгаданого способу дослідження 2.

[0117]

Результати експерименту дослідження причини 2 показані нижче в Таблиці 2. Було виявлено з Таблиці 2, що в Експериментах дослідження причини 2-6 і 2-7 реакція окислювання протікала без проблем, ступінь перетворення був аж до 99 % або більше і ефективність реакції була високою, припускаючи, що іон хлориду амонію не являє собою речовину, що ускладнює реакцію окислювання. В Експериментах дослідження причини 2-2, 2-3, 2-4 і 2-5, з іншого боку, ступінь перетворення реакції окислювання являв собою від приблизно 30 до 60 %, і ефективність реакції була значно нижче, припускаючи, що іон амонію хлориду амонію, як вважають, являв собою речовину, що ускладнює реакцію окислювання. В Експерименті дослідження причини 2-8, у якому був доданий іон тетрабутиламонію, тобто такий же катіон, як іон амонію, реакція окислювання протікала без проблем. З даних результатів речовина, що ускладнює ефективне протікання реакції окислювання, як переконливо припускають, являла собою іон амонію.

[Таблиця 2]

Таблиця 2

Експеримент дослідження причини 2	Додавання аналога хлориду амонію	Ступінь перетворення реакції окислення
2-1	Хлорид амонію	78,5 %
2-2	Бромід амонію	37,3 %
2-3	Ацетат амонію	29,9 %
2-4	Карбонат амонію	59,8 %
2-5	Водний розчин аміаку	55,8 %
2-6	Хлорид натрію	99,9 %
2-7	Хлористоводнева кислота	98,9 %
2-8	Бромід тетрабутиламонію	98,2 %

На основі вищевказаних результатів Експериментів дослідження причини 1 і 2 Експеримент 3 проводили для виявлення кореляції між вмістом іонів амонію і ступенем перетворення зі Сполуки (Е) у Сполуку (FK).

[0119]

Експеримент 3: Експеримент кореляції між вмістом іонів амонію і ступенем перетворення Сполуку (FK) одержували за допомогою процесу, подібного до процесу Прикладу 3 з використанням Сполуки (Е), що відрізняється в партіях, вміст амонію яких визначали з використанням вищевказаного способу дослідження 1, ступінь перетворення обчислювали з використанням способу дослідження 2 і знаходили кореляцію між вмістом іонів амонію і ступенем перетворення. Вміст іонів амонію і ступінь перетворення кожної партії являють собою, як показано нижче в Таблиці 3. Зокрема, наприклад, вміст іонів амонію 20 ч./млн. в Експерименті 3-1 означає, що вміст іонів амонію являє собою 20 мкг відносно 1 г Сполуки (Е).

[Таблиця 3]

Таблиця 3

Експеримент 3 (Партія №)	Вміст іонів амонію (ч./млн.)	Ступінь перетворення реакції окислення (%)
3-1	20	100
3-2	74	98,4
3-3	130	99,0
3-4	163	98,0
3-5	211	94,5
3-6	221	94,3
3-7	243	92,6
3-8	272	95,7

[0120]

Було виявлено з вищенаведених результатів, що коли Сполука (Е), що має вміст іонів амонію приблизно 200 ч./млн. або більше, використовується як вихідний матеріал реакції окислювання, ступінь перетворення реакції окислювання змінюється, і реакція окислювання не є стабільною. Крім того, було виявлено, що коли Сполука (Е), що має вміст іонів амонію

приблизно 170 ч./млн. або менше, використовується як вихідний матеріал реакції окислювання, з іншого боку, ступінь перетворення реакції окислювання складає 98 % або більше і реакція окислювання є стабільною з хорошою відтворюваністю.

На ФІГ. 1 показані дані результати у вигляді графіка.

5 [0121]

На ФІГ. 2 показані як результати ФІГ. 1, так і апроксимувальна крива (лінійне наближення). Хоча негативний зв'язок може бути виявлений між вмістом іонів амонію і ступенем перетворення зі Сполуки (Е) у Сполуку (FK), переважно зрозуміти, що апроксимувальна крива (лінійне наближення), показана на даному графіку, являє собою тільки один приклад, тому що існують різні способи, як знайти апроксимувальну криву. Наступне являло собою рівняння апроксимувальної кривої на графіку: [ступінь перетворення (%) = -0,0258 (вміст NH_4^+ (ч./млн.) + 100,87)].

ПРОМИСЛОВА ЗАСТОСОВНІСТЬ

[0122]

15 Відповідно до даного винаходу Сполуку (FK) можна одержати зі значно високим ступенем перетворення і/або ефективністю каталізатора окислювання з хорошою відтворюваністю зі сполуки, вибраної з групи, що складається зі Сполуки (ЕМ), Сполуки (Е) і Сполуки (Е'), навіть якщо вона являє собою неочищену сполуку. Сполука (FK) є важливим інтермедіатом синтезу Сполуки (Р), що має седативну і анестезуючу дії. Оскільки спосіб одержання даного винаходу може стабільно забезпечувати Сполуку (FK) з хорошою відтворюваністю без проведення визначеної стадії очищення, це дуже ефективно з погляду промислового виробництва Сполуки (Р), що являє собою активний фармацевтичний інгредієнт.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

25 1. Спосіб одержання сполуки, вибраної з групи, яка складається з метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-(2-гідроксипропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти, метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-((R)-2-гідроксипропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти і метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-((S)-2-гідроксипропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти, що включає проведення реакції приєднання між

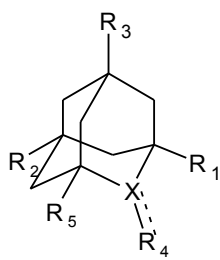
(i) 1-амінопропан-2-олом, (R)-1-амінопропан-2-олом, і (S)-1-амінопропан-2-олом, відповідно, і

35 (ii) метиловим ефіром 3-[(S)-7-бром-2-оксо-5-піридин-2-іл-2,3-дигідро-1Н-1,4-бензодіазепін-3-іл]пропіонової кислоти, з подальшим процесом обробки, що не включає розчин, який містить іон амонію.

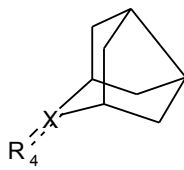
2. Спосіб за п. 1, де спосіб обробки включає промивання розчином, вибраним з групи, яка включає водний розчин моногідрофосфату натрію, водний розчин дигідрофосфату натрію, фосфатний буфер, калій-фосфатний буфер, фосфатно-сольовий буфер, ацетатний буфер (оцтова кислота+ацетат натрію), цитратний буфер (лимонна кислота+цитрат натрію), цитрат-фосфатний буфер, боратний буфер і тартратний буфер.

3. Спосіб одержання метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-(2-оксопропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-1,4-бензодіазепін-3-іл]пропіонової кислоти, який включає одержання сполуки, вибраної з групи, яка складається з метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-(2-гідроксипропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти, метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-((R)-2-гідроксипропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти і метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-((S)-2-гідроксипропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти, способом за п. 1 або 2 і піддавання вказаної сполуки реакції окиснення.

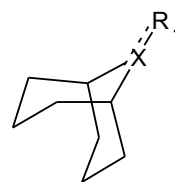
4. Спосіб за п. 3, де реакцію окиснення виконують в присутності щонайменше одного каталізатора окиснення, вибраного з групи, яка складається зі сполуки, представленої наступною формулою (I-1), (I-2) або (I-3):



(I-1)



(I-2)



(I-3)

де R_1 , R_2 і R_5 кожний незалежно являє собою атом водню, галоген, гідроксильну групу, C_{1-3} -алкільну групу або C_{1-3} -алкоксигрупу, R_3 являє собою атом водню або галоген, і $X \cdots R_4$

являє собою $N-O^*$, $N-OH$ або $N^+=O$, 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-N-оксиду, 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-олу, 4-гідрокси-2,2,6,6-тетраметилпіперидин-N-оксиду і 2,2,6,6-тетраметил-1,4-піперидиндіолу, їх солей і їх сольватів,

де реакцію окиснення проводять

(a) під час відсутності іонів амонію,

(b) у присутності іонів амонію в масовому співвідношенні 170 ч./млн. або менше відносно сполуки, вибраної як сполука, яка піддається реакції окиснення, з групи, яка складається з метилового ефіру

3-[(S)-7-бром-2-(2-гідроксипропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти, метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-((R)-2-гідроксипропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти і метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-((S)-2-гідроксипропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти, і

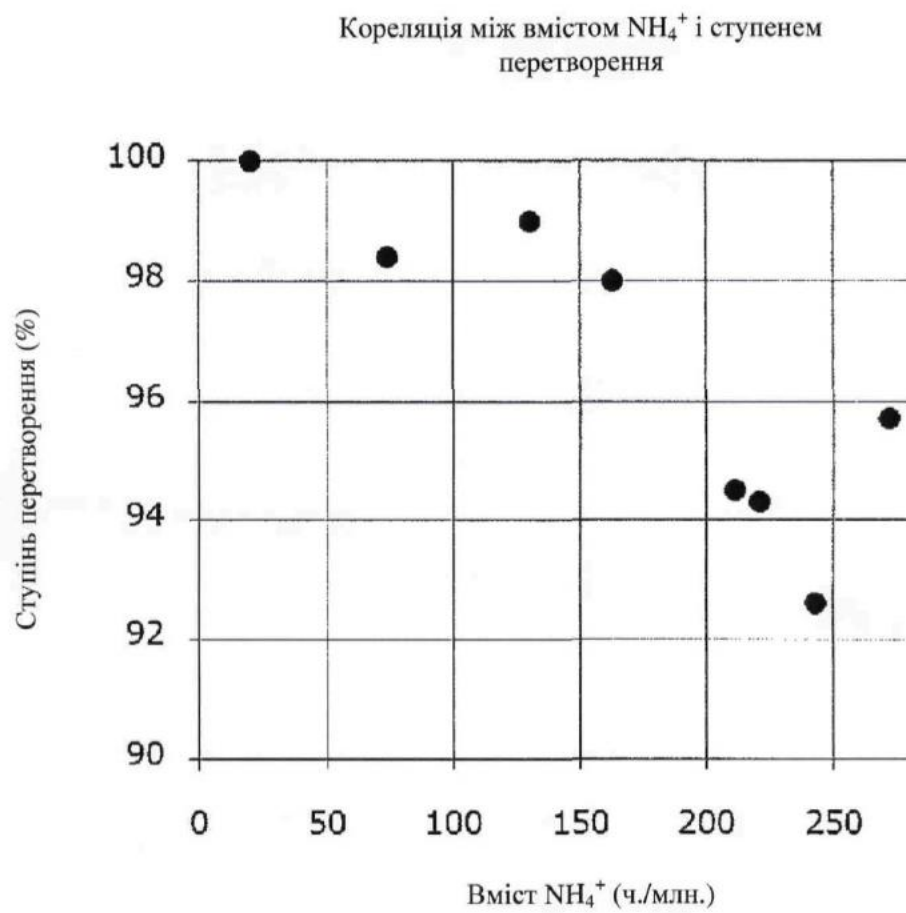
(c) у присутності іонів амонію в молярному співвідношенні 145 % або менше відносно каталізатора окислювання.

5. Спосіб одержання за п. 4, де реакцію окиснення проводять зі ступенем перетворення 98 % або більше.

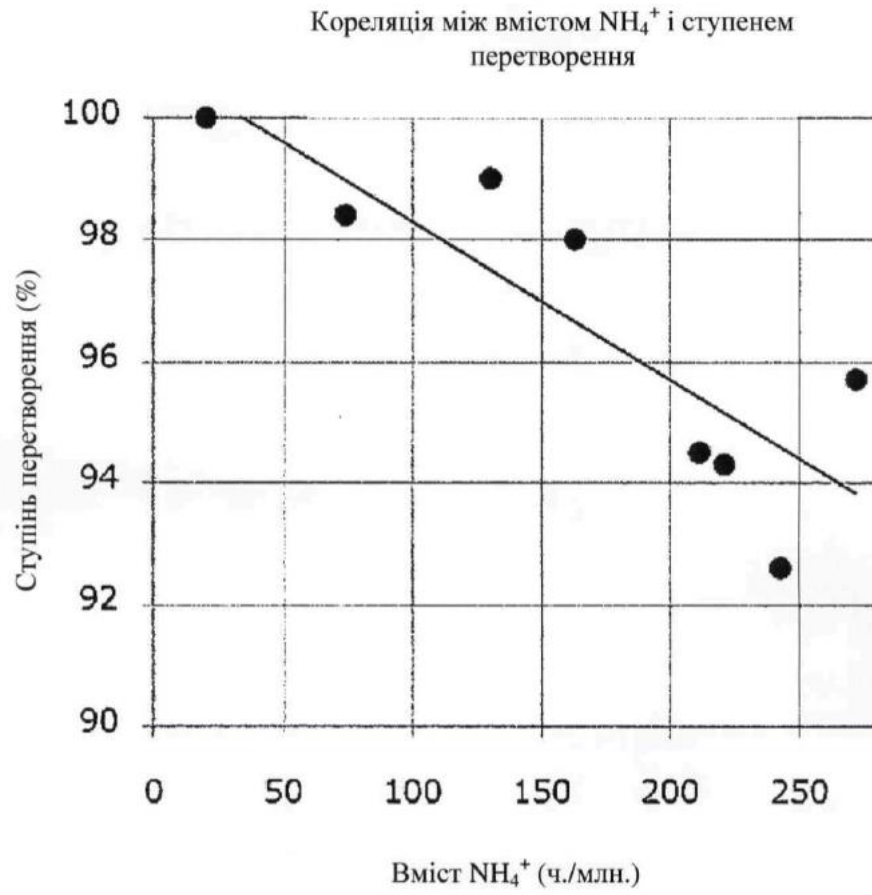
6. Спосіб за п. 4, де каталізатор окиснення являє собою або 2-азаадамантан-N-оксил, або 2-азаадамантан-2-ол.

7. Спосіб за п. 1 або п. 2, де промивання здійснюють розчинним у воді розчином, що має рН від 3,5 до 10,5.

8. Спосіб одержання метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-(2-оксо-пропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-1,4-бензодіазепін-3-іл]пропіонової кислоти, що включає одержання метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-((R)-2-гідроксипропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової способом за п. 1, де процес обробки включає промивання фосфатним буфером і піддавання метилового ефіру 3-[(S)-7-бром-2-((R)-2-гідроксипропіламіно)-5-піридин-2-іл-3Н-бензо[е][1,4]діазепін-3-іл]пропіонової кислоти реакції окиснення в присутності 2-азаадамантан-N-оксиду або 2-азаадамантан-2-олу як каталізатора окиснення.



Фіг. 1



Фіг. 2

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601