

### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к способу получения (S)-(+)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты (прегабалина) асимметрическим синтезом. Прегабалин полезен для лечения и предупреждения эпилептических расстройств, боли и психотических расстройств.

### Предшествующий уровень техники

(S)-(+)-3-(Аминометил)-5-метилгексановая кислота повсеместно известна как прегабалин. Это соединение также называется (S)-(+)- $\beta$ -изобутил- $\gamma$ -аминомасляная кислота, (S)-изобутил-ГАМК и CI-1008. Прегабалин родственен эндогенному тормозному нейротрансмиттеру  $\gamma$ -аминомасляной кислоте, или ГАМК, которая вовлечена в регуляцию нейрональной активности мозга. Прегабалин активен против эпилептических припадков, как описано в Silverman et al., U.S. Patent No. 5563175. В настоящее время также рассматриваются другие показания для прегабалина (см., например, Guglietta et al., патент США № 6127418, и Singh et al., патент США № 6001876).

Эпилептический припадок определяют как избыточную несинхронизованную нейронную активность, которая нарушает нормальное функционирование мозга. Считают, что припадки можно контролировать путем регулирования концентрации нейротрансмиттера ГАМК. Когда концентрация ГАМК в мозге снижается ниже порогового уровня, происходят эпилептические припадки (Karlsson et al., *Biochem. Pharmacol.*, 1974; 23:3053), когда уровень ГАМК в мозге повышается во время судорог, припадки прекращаются (Hayashi, *Physiol. (London)*, 1959; 145:570).

Вследствие важности ГАМК как нейротрансмиттера и его влияния на судорожное состояние и другие моторные расстройства осуществляли ряд подходов с целью повышения концентрации ГАМК в мозге. В одном подходе для увеличения концентрации ГАМК использовали соединения, которые активируют декарбоксилазу L-глутаминовой кислоты (ДГК), поскольку концентрации ГКД и ГАМК изменяются параллельно и повышенные концентрации ДГК приводят к повышенным концентрациям ГАМК (Janssens de Varebeke et al., *Biochem. Pharmacol.*, 1983; 32:2751; Losher, *Biochem. Pharmacol.*, 1983; 32:837; Phillips et al., *Biochem. Pharmacol.*, 1982; 31:2257). Например, рацемическое соединение ( $\pm$ )-3-(аминометил)-5-метилгексановая кислота (рацемическая изобутил-ГАМК), которое является активатором ДГК, способно подавлять эпилептические припадки, избегая нежелательного побочного действия в форме атаксии.

Противосудорожное действие рацемической изобутил-ГАМК, главным образом, приписывают S-энантиомеру (прегабалину). То есть S-энантиомер изобутил-ГАМК проявляет большую противосудорожную активность, чем R-энантиомер (см., например, Yuen et al., *Bioorganic & Medicinal*

*Chemistry Letters*, 1994; 4:823). Таким образом, коммерческая полезность прегабалина требует эффективного способа получения S-энантиомера, по существу, свободного от R-энантиомера.

Для получения прегабалина применяли несколько способов. Обычно синтезировали рацемическую смесь и затем ее последовательно разделяли на R- и S-энантиомеры (см. патент США № 5563175, синтез через азидное промежуточное соединение). В другом способе используют потенциально нестабильные нитросоединения, включая нитрометан, и промежуточное соединение, которое восстанавливают до амина в ходе потенциально экзотермической и опасной реакции. В этом синтезе также используют бис(триметилсилиламин)лития в реакции, которая должна проходить при  $-78^{\circ}\text{C}$  (Andruszkiewicz et al., *Synthesis*, 1989:953). Позднее рацемат получали путем «малонатного» синтеза и синтеза Хофмана (патенты США №№ 5840956; 5637767; 5629447 и 5616793). В соответствии с этими методами для получения прегабалина используется классический способ разделения рацемата. Классическое разделение включает получение соли с хиральным разделяющим агентом для отделения и очистки желаемого S-энантиомера. Это приводит к значительной обработке, а также существенным дополнительным затратам, связанным с разделяющим агентом. Частичная рециркуляция разделяющего агента возможна, но требует дополнительной обработки и затрат, а также влечет образование отходов. Более того, нежелательный R-энантиомер не может быть эффективно возвращен в оборот и в конечном счете отбрасывается как отходы. Максимальный теоретический выход прегабалина составляет, таким образом, 50%, поскольку только половину рацемата составляет желаемый продукт. Это снижает эффективную производительность способа (количество, которое может быть получено в данном объеме реактора), что составляет часть стоимости продукции и пропускной способности.

Прегабалин был синтезирован непосредственно по нескольким различным схемам синтеза. Один способ включает применение н-бутиллития при низкой температуре ( $\leq 35^{\circ}\text{C}$ ) в тщательно регулируемых условиях. Этот путь синтеза требует применения (4R,5S)-4-метил-5-фенил-2-оксазолидинона как хирального вспомогательного вещества для введения стереохимической конфигурации, желаемой для конечного продукта (патент США 5563175). Таким образом, хотя эти общие стратегии обеспечивают целевое соединение с высокой энантиомерной чистотой, они не являются практичными для крупномасштабного синтеза, потому что в них применяются дорогие реагенты, с которыми сложно обращаться, а также специальное криогенное оборудование для достижения требуемых рабочих температур.

Поскольку прегабалин разработан как коммерческий фармацевтический продукт, существует необходимость в эффективном, рентабельном и безопасном способе его крупномасштабного синтеза. Чтобы быть практически осуществимым для коммерческого производства, такой способ должен быть высокоэнантио-селективным, например таким, когда продукт образуется с существенным преобладанием требуемого энантиомера. Целью данного изобретения является предложить такой способ, а именно способ асимметрического гидрирования.

Способы асимметрического гидрирования известны для некоторых соединений. Burk et al. в WO 99/31041 и WO 99/52852 описывают асимметрическое гидрирование  $\beta$ -замещенных и  $\beta,\beta$ -дизамещенных производных итаконовой кислоты с получением энантиомерно обогащенных 2-замещенных производных янтарной кислоты. Субстраты итаконовой кислоты обладают двумя карбоксильными группами, которые обеспечивают требуемую стерическую и электронную конфигурацию для прямого гидрирования с получением обогащенного энантиомера. Описания изобретений упомянутых патентов указывают, что для получения гидрированных продуктов, имеющих по меньшей мере 95% энантиомерное преобладание, требуются солевые формы формулы  $RR'C=C(CO_2Me)CH_2CO_2Y^+$ .

В соответствии с патентом США № 4939288 асимметрическое гидрирование плохо работает на субстратах, имеющих изобутильную группу. В настоящее время авторы настоящего изобретения обнаружили, что субстраты изобутилцианокربонной кислоты, соли или эфиры, формулы  $iso-PrCH=C(CN)CH_2CO_2R$  можно селективно гидрировать с получением энантиомерно обогащенного нитрильного производного, которое затем может быть гидрировано с получением, по существу, чистого прегабалина. Эта селективность особенно неожиданна с учетом резких различий в стерической конфигурации и индукционных влияний нитрильной группировки и карбоксильной группы. Несомненно, в предшествующем уровне техники не было идеи успешного асимметрического гидрирования какого-либо цианозамещенного карбоксиолефина такого типа.

#### **Краткое изложение сущности изобретения**

В соответствии с настоящим изобретением предложен эффективный способ получения (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты (прегабалина). В данном способе осуществляют асимметрическое гидрирование цианозамещенного олефина с получением цианопредшественника (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты. В этом способе дополнительно осуществляют реакцию превращения промежуточного продукта с цианогруппой в (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановую кислоту. Асимметрический синтез (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты, описанный здесь, дает существенное

обогащение прегабалином относительно нежелательной (R)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты. R-энантиомер получается только как маленький процент конечного продукта.

Настоящее изобретение предлагает некоторые преимущества по сравнению с предшествующими способами получения прегабалина. Например, обработка с целью удаления нежелательного R-энантиомера и дальнейшее удаление этих отходов минимизированы. Поскольку конечный продукт значительно обогащен S-энантиомером, асимметрический подход является более эффективным. Далее, настоящий способ не требует использования опасных нитросоединений, дорогих вспомогательных хиральных веществ или низких температур, как требуется в предшествующих способах. Более того, в отличие от классического подхода с разделением или пути с использованием вспомогательного хирального вещества, которые требуют стехиометрических количеств хирального агента, этот синтез использует субстехиометрические количества хирального агента в качестве катализатора. Таким образом, способ по настоящему изобретению имеет как экономические, так и экологические преимущества.

#### **Подробное описание изобретения**

Термин «низший алкил» или «алкил», как он используется здесь, обозначает прямой или разветвленный углеводород, имеющий от 1 до 6 атомов углерода, и включает, например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил и т.п.

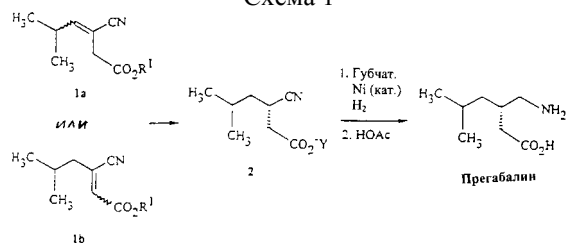
Термин «арил» обозначает ароматическую карбоциклическую группу, имеющую единственное кольцо (например, фенил), множественные кольца (например, бифенил) или множественные конденсированные кольца, из которых по меньшей мере одно является ароматическим (например, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, нафтил, антрил или фенантрил). Арильная группа может быть незамещенной или замещенной 1-3 заместителями, выбранными из алкила, О-алкила и S-алкила, OH, SH, -CN, галогена, 1,3-диоксоланила,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHCH_3$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $NHCO$ -алкила,  $-(CH_2)_mCO_2H$ ,  $-(CH_2)_mCO_2$ -алкила,  $-(CH_2)_mSO_3H$ , -NH-алкила, -N(алкил) $_2$ ,  $-(CH_2)_mPO_3H_2$ ,  $-(CH_2)_mPO_3$ (алкил) $_2$ ,  $-(CH_2)_mSO_2NH$  и  $-(CH_2)_mSO_2NH$ -алкила, где алкил такой, как определено выше, а m равно 0, 1, 2 или 3. Предпочтительной арильной группой по настоящему изобретению является фенил. Типичные замещенные арильные группы включают метилфенил, 4-метоксибифенил, 3-хлоронафт-1-ил и диметиламинофенил.

Термин «арилалкил» означает алкильную группировку (как она определена выше), замещенную арильной группировкой (так же, как она определена выше). Примеры включают бензол и 2-нафтилэтил.

Содержание всех указанных в данной заявке статей и источников информации, включая патенты, включено сюда путем ссылки.

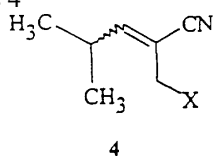
В соответствии с настоящим изобретением предложен эффективный синтез (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты (прегабалина). Этот синтез изображен на схеме 1 ниже.

Схема 1



где  $R_1$  является низшим алкилом, арилом, арилалкилом или аллилом; а  $Y$  является катионом, и предпочтительно  $H^+$ , солью первичного или вторичного амина, щелочно-земельным металлом, как, например, трет-бутиламмонием, или таким щелочным металлом, как натрий.

Как проиллюстрировано на схеме 1, соль 2 металла (где  $Y$  является, например, калием) и цианоалкановой кислоты может быть получена из эфира цианогексеноата 1a или 1b путем последовательного асимметрического гидрирования и гидролиза эфира до свободной кислоты или соли. Дальнейшее восстановление нитрила 2 путем обычного гидрирования с использованием катализатора, такого как никель, с последующим подкислением соли карбоновой кислоты дает прегабалин. Альтернативно, эти стадии могут быть обращены, так что субстратом для асимметрического гидрирования является кислота или соль 4



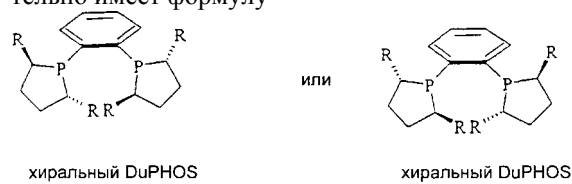
где  $X$  является  $CO_2H$  или  $CO_2Y$ , а  $Y$  является катионом.

Соединение 4 может существовать как индивидуальный E- или Z-геометрический изомер либо их смесь. Соли могут быть образованы путем приведения во взаимодействие свободной кислоты ( $X$  является  $CO_2H$ ) и сильного основания, такого как гидроксид металла, например КОН. Альтернативно, соль может быть образована, например, с противоионом  $WH^+$ , таким как противоион, образованный из амина ( $W$ ) или фосфина ( $W$ ). Предпочтительны первичные  $C_{1-10}$  алкиламины и циклоалкиламины, в частности трет-бутиламин. Могут быть также использованы третичные амины, такие как триэтиламин. Опять же, дальнейшее восстановление нитрила 2 стандартными способами с последующим подкислением соли карбоновой кислоты дает прегабалин.

В общем синтезе прегабалина в соответствии со схемой 1 цианоолефиновое соединение 1a или 1b претерпевает гидролиз эфира и асимметрическое гидрирование с образованием желаемого энантиомера 3-циано-5-метилгексановой кислоты или соответствующей соли карбо-

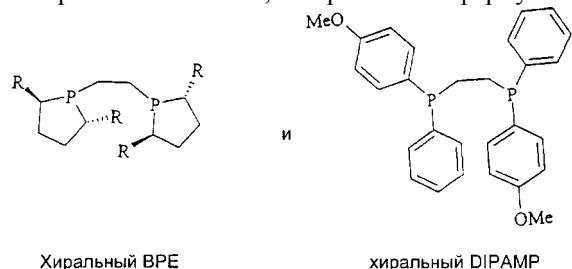
новой кислоты 2. Олефиновый субстрат может представлять собой индивидуальный E- или Z-геометрический изомер либо их смесь. Дальнейшее восстановление нитрила 2 с последующим подкислением соли карбоновой кислоты дает прегабалин.

Стадию асимметрического гидрирования проводят в присутствии хирального катализатора, предпочтительно родиевого комплекса с лигандом (R,R)-DuPHOS или (S,S)-DuPHOS, продаваемого Strem Chemicals, Inc. (7, Mulliken Way, Newburyport, MA 01950-4098) и Chirotech Technology Limited (Cambridge Science Park, Cambridge, Great Britain) (см. патенты США №№ 5532395 и 5171892). Лиганд предпочтительно имеет формулу



где  $R$  является низшим алкилом.

Предпочтительными алкильными группами для  $R$  являются n-алкильные группы, такие как, например, метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил. Более предпочтительными алкильными группами для  $R$  являются метил или этил. Другие катализаторы, которые можно использовать, включают родиевые комплексы хирального BPE и хирального DIPAMP, которые имеют формулы

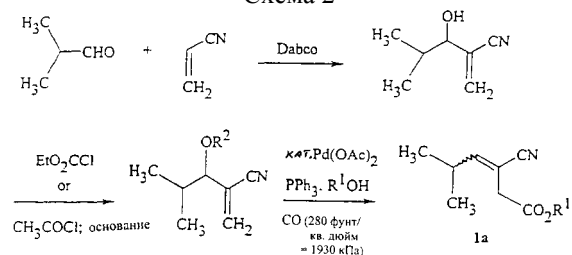


Такие катализаторы обычно находятся в комплексе с 1,5-циклооктадиеном (COD). Эти агенты были полностью описаны в Burk et al., J. Am. Chem. Soc., 1995; 117:9375.

Реакцию асимметрического гидрирования проводили в атмосфере водорода и, предпочтительно, в протонном растворителе, таком как метанол, этанол, изопропанол или смесь таких спиртов с водой.

Исходные вещества цианогексеноаты (например, 1a) легко доступны (Yamamoto et al., Bull. Chem. Soc. Jap., 1985; 58: 3397). Они могут быть получены в соответствии со схемой 2 ниже.

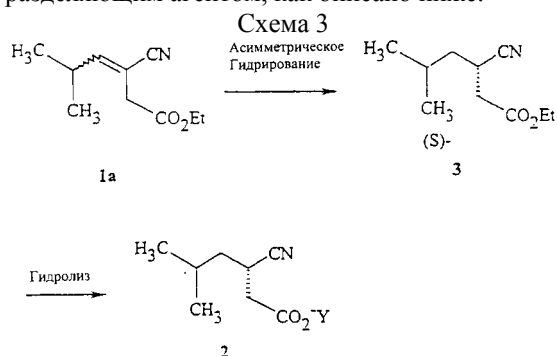
Схема 2



где  $R_1$  является таким, как определено выше в схеме 1, и  $R_2$  является  $\text{COCH}_3$  или  $\text{CO}_2\text{алкил}$ .

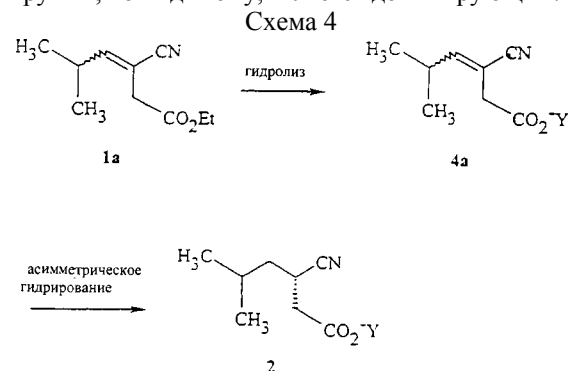
В синтезе соединения 1a в соответствии со схемой 2 катализируемое амином добавление акрилонитрила (т.е. реакция Бейлиса-Хилмана (Baylis-Hillman)) к 2-метилпропаналу дает цианоаллиловый спирт. Типичные амины, используемые для катализования конденсации, включают такие агенты, как 1,4-дизабацикло[2,2,2]октан (Dabco). Цианоаллиловый спирт затем превращают либо в алкилкарбонат (например, в реакции с алкилгалогенформиатом, таким как этилхлорформат), либо в соответствующий ацетат (путем взаимодействия с уксусным ангидридом или хлорангидридом уксусной кислоты). Полученный 2-(2-метилпропил)проп-2-еннитрил затем подвергают катализируемому палладием карбонилированию с получением этил-3-циано-5-метилгекс-3-еноата 1a (например, где  $R_1$  является метилом или этилом).

В одном воплощении изобретения, проиллюстрированном на схеме 3 ниже, асимметрическое гидрирование сначала осуществляют для 1a (где  $R_1$  является, например, этилом) с образованием эфира (S)-3-циано-5-этилгексановой кислоты 3. Применение хиральных (S,S) катализаторов гидрирования из ряда бифосфонов, например  $[(S,S)\text{-Me-DuPHOS}]\text{Rh}(\text{COD})^+\text{BF}_4^-$  для эфирных субстратов (например,  $R_1$  является алкилом), дает продукты, обогащенные желаемым S-энантиомером. Эфир 3 затем гидролизуют до кислоты или соли 2. Схема 3 ниже показывает этот путь синтеза, где Y является таким, как определено выше для схемы 1. Путем переключения на катализатор  $[(R,R)\text{-Me-DuPHOS}]\text{Rh}(\text{COD})^+\text{BF}_4^-$  продукт гидрирования обогащают этиловым эфиром (R)-3-циано-5-метилгексановой кислоты. Обычно эти способы гидрирования обеспечивают превращение субстрата по меньшей мере на 90% и энантиомерное обогащение (э.о.) от 20 до 25%. Дальнейшее обогащение продукта может быть проведено с помощью селективной перекристаллизации с хиральным разделяющим агентом, как описано ниже.

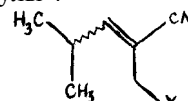


Предпочтительное воплощение настоящего изобретения проиллюстрировано на схеме 4, где эфир 1a сначала гидролизуют до соли 3-гексановой кислоты 4 (например, 4a, как показано на схеме 4, где Y является натрием или калием). Соль цианогексановой кислоты 4a за-

тем гидрируют до соли 2. Соль цианогексановой кислоты 4a может быть выделена, или она может быть получена *in situ* перед гидрированием. На схеме 4 ниже показано это предпочтительно воплощение, где Y является таким, как определено выше для схемы 1. Отличительной чертой гидрирования соли 4a является то, что желаемый S-энантиомер 2 получают с использованием хирального (R,R) катализатора из ряда бифосфонов, например  $[(R,R)\text{-Me-DuPHOS}]\text{Rh}(\text{COD})^+\text{BF}_4^-$ . Это представляет собой неожиданное переключение в абсолютной стереохимии при сравнении с гидрированием эфирного субстрата 1a (схема 3). В дополнение, энантиоселективность, достигнутая при гидрировании соли 4a, гораздо выше и обычно составляет по меньшей мере 95% э.о. Выбор катиона Y не является решающим, так как наблюдается сопоставимая энантиоселективность с металлическими катионами (например  $\text{K}^+$ ) и неметаллическими катионами (например, трет-бутиламмонием). Не связываясь теорией, расходящиеся свойства субстратов 1a и 4a могут происходить из связывающих взаимодействий между функциональными группами каждого субстрата и родиевого центра в катализаторе, который, в свою очередь, может влиять как на направление, так и на степень поверхностной селективности при гидрировании олефина. Так, при гидрировании эфира 1a цианозаместитель может участвовать в связывании с катализатором. Этот эффект, по-видимому, полностью отвергается при гидрировании соли 4a, где связывание карбоксилатной группы, по-видимому, является доминирующим.



В качестве еще одного воплощения настоящего изобретения предложены новые соединения формулы 4



где X является  $\text{CO}_2\text{H}$  или  $\text{CO}_2\text{Y}$  и где Y является катионом, как описано выше в схеме 1. Эти соединения являются полезными субстратами в синтезе прегабалина.

В другом предпочтительном воплощении данного изобретения конечный продукт прегабалина может быть селективно перекристаллизован с (S)-миндальной кислотой с получением еще большего обогащения желаемым S-изомером.

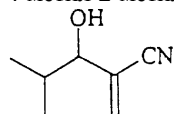
Таким образом, высокие уровни (R)-энантиомера (по меньшей мере до 50%) могут быть удалены путем классического разделения через соль S-миндальной кислоты (патент США 5840956; патент США 5637767). Подходящие растворители для такой селективной перекристаллизации включают, например, воду, или спирт (например, метанол, этанол и изопропанол и т.п.), или смесь воды и спирта. Обычно используют избыток миндальной кислоты. Также следует заметить, что миндальная кислота может быть использована в комбинации с другой кислотой.

Альтернативно, прегабалин, содержащий низкие уровни (R)-энантиомера ( $\leq 1\%$ ), можно обогатить (S)-энантиомером до содержания  $>99,9\%$  простой перекристаллизацией, например, из смеси вода/изопропиловый спирт. Прегабалин, содержащий более высокие уровни (R)-энантиомера (до  $3,5\%$ ), также можно обогатить простой перекристаллизацией, например, из смеси вода/изопропиловый спирт, хотя для достижения  $>99,9\%$  (S)-энантиомера обычно требуются последовательные перекристаллизации. Термин «по существу чистый» прегабалин, как используется здесь, обозначает по меньшей мере приблизительно  $95\%$  (по массе) S-энантиомера и не более чем приблизительно  $5\%$  R-энантиомера.

Следующие подробные примеры дополнительно иллюстрируют частные воплощения изобретения. Эти примеры не предназначены для того, чтобы ограничить рамки изобретения, и не должны быть так истолкованы. Исходные вещества и различные промежуточные вещества могут быть получены из коммерческих источников, получены из имеющихся в продаже соединений или получены с использованием хорошо известных способов синтеза, которые известны специалистам в данной области органической химии.

#### Получение исходных веществ

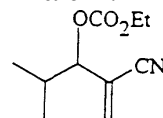
3-Гидрокси-4-метил-2-метил-пентаннитрил.



В трехгорлую круглодонную колбу на 250 мл с перемешиванием воздухом загружают 0,36 г (1,6 ммоль) 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенола, 37 г (0,33 моль) 1,4-дизабицикло[2,2,2]октана, 60 мл (0,66 моль) изомасляного альдегида, 52 мл (0,79 моль) акрилонитрила и 7,2 мл (0,4 моль) воды. Реакционную смесь перемешивают при  $50^\circ\text{C}$  в течение 24 ч, охлаждают до  $25^\circ\text{C}$  и гасят раствором 33 мл (0,38 моль) соляной кислоты и 100 мл воды. Продукт экстрагируют 120 мл метил-хлорида. Водный кислотный слой снова экстрагируют 25 мл метил-хлорида. Объединенные метил-хлоридные слои концентрируют путем выпаривания на ротационном испарителе с получением 79,9 г (96,7%) 3-гидрокси-4-метил-2-метил-пентаннитрила в виде желтого масла

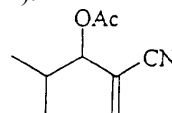
(которое может отвердевать с образованием белого твердого вещества при стоянии), 96,7% (площадь под кривой), по данным анализа ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография), которое может быть использовано на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Этиловый эфир 2-циано-1-изопропилаллил-оксиугольной кислоты.



В продутую азотом 5 л трехгорлую круглодонную колбу с перемешиванием воздухом загружают 150 г (1,2 моль) 3-гидрокси-4-метил-2-метил-пентаннитрила, 1,0 л метил-хлорида и 170 мл (2,1 моль) пиридина. Раствор охлаждают при температуре от  $10$  до  $15^\circ\text{C}$  на ледяной бане. Используя мерную капельную воронку на 1 л, медленно добавляют смесь 0,5 л метил-хлорида и 200 мл (2,1 моль) этил-хлороформата, при этом поддерживая температуру реакции  $20 \pm 5^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивают при  $22 \pm 3^\circ\text{C}$  дополнительно в течение 2 ч. Реакционный раствор выливают в 6 л делительную воронку, содержащую 200 мл (2,3 моль) соляной кислоты и 1,25 л воды. Нижний органический слой снова промывают раствором 60 мл (0,7 моль) HCl и 0,5 л воды. Органический слой сушат над безводным сульфатом магния (30 г), фильтруют и концентрируют выпариванием на ротационном испарителе с получением 226 г этилового эфира 2-циано-1-изопропилаллил-оксиугольной кислоты в виде желтого масла, которое может быть использовано на следующей стадии без дополнительной очистки.

2-Циано-1-изопропилаллиловый эфир уксусной кислоты (с применением хлорангидрида уксусной кислоты).



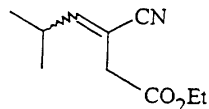
В продутую азотом 5 л трехгорлую круглодонную колбу с перемешиванием воздухом загружают 50 г (0,4 моль) 3-гидрокси-4-метил-2-метил-пентаннитрила, 0,4 л метил-хлорида и 80 мл (1 моль) пиридина. Раствор охлаждают при температуре от  $10$  до  $15^\circ\text{C}$  на ледяной бане. Используя мерную капельную воронку на 500 мл, медленно добавляют смесь 100 мл метил-хлорида и 43 мл (0,6 моль) хлорангидрида уксусной кислоты, при этом поддерживая температуру реакции  $25 \pm 5^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивают при  $22 \pm 3^\circ\text{C}$  в течение приблизительно 1 дополнительного часа. Реакционный раствор выливают в 4 л делительную воронку, содержащую 85 мл (1,0 моль) соляной кислоты и 750 мл воды. Нижний органический слой снова промывают раствором 20 мл (0,2 моль) HCl и 250 мл воды. Органический слой сушат над безводным сульфатом магния (20 г), фильтруют и

концентрируют с помощью роторного испарителя с получением 66 г 2-циано-1-изопропилаллилового эфира уксусной кислоты в виде желтого масла, которое может быть использовано на следующей стадии без дополнительной очистки.

2-Циано-1-изопропилаллиловый эфир уксусной кислоты (с использованием уксусного ангидрида).

В четырехгорлую круглодонную колбу на 500 мл с перемешиванием воздухом, снабженную также датчиком температуры, дефлегматором и клапаном для впуска азота, загружают уксусный ангидрид (40 мл, 0,45 моль). Этот раствор нагревают до 50°C и в течение 35 мин добавляют раствор 3-гидрокси-4-метил-2-метилпентаннитрила (50 г, 0,40 моль) и 4-(диметиламино)пиридина (1,5 г) в тетрагидрофуране (25 мл). Поддерживают температуру от 50 до 63°C без подвода тепла извне. После завершения добавления реакционную смесь греют при 60°C в течение 75 мин. Раствор охлаждают до 30°C и охлажденную реакционную смесь разбавляют 30 мл трет-бутилметилового эфира (МТВЕ) и 25 мл воды. Эту смесь охлаждают до 10°C и при охлаждении добавляют раствор 50% водного гидроксида натрия (37 г, 0,46 моль), разбавленного 45 мл воды, так что поддерживается температура приблизительно 15°C. Для конечного подведения pH по каплям добавляют 50% водный гидроксид натрия 9,8 г (0,12 моль) до конечного pH 9,4. После добавления 10 мл воды и 10-15 мл МТВЕ реакционная смесь делится на фазы, которые разделяют. Верхний органический слой с продуктом отделяют и промывают 25 мл соляного раствора, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме с получением 63,7 г (95%) 2-циано-1-изопропилаллилового эфира уксусной кислоты в виде бледного желтого масла.

Этил-3-циано-5-метилгекс-3-еноат.



В реактор под высоким давлением с перемешиванием воздухом загружают 3,0 г (13,4 ммоль) ацетата палладия, 7,0 г (26,8 ммоль) трифенилфосфина и 226 г (0,92 моль) неочищенного масла, содержащего этиловый эфир 2-циано-1-изопропилаллилоксиугольной кислоты и 500 мл этанола. Окись углерода вводят при давлении от 280 до 300 фунт/кв.дюйм (от 1930 до 2068 кПа) и смесь греют при 50°C в течение ночи при перемешивании. Красно-коричневый раствор фильтруют через целит для удаления твердых веществ. Фильтрат концентрируют с помощью роторного испарителя с получением 165 г неочищенного желтого маслянистого продукта, этил-3-циано-5-метилгекс-3-еноата, анализ которого с помощью газовой хроматографии (ГХ) показал 84% (площадь) смеси E- и Z-геометри-

ческих изомеров. Этот неочищенный продукт может быть использован без дальнейшей очистки или, альтернативно, может быть очищен путем вакуумной перегонки (0,6-1,0 мм рт.ст. при 60-70°C) с получением бесцветного масла, которое показало  $\geq 95\%$  (площадь) по данным ГХ.

Этил-3-циано-5-метилгекс-3-еноат (с применением KBr).

В реактор под высоким давлением с перемешиванием воздухом загружают ацетат палладия (0,52 г, 2,3 ммоль), трифенилфосфин (0,65 г, 2,3 ммоль), бромид калия (5,5 г, 4,8 ммоль), неочищенное масло, содержащее этиловый эфир 2-циано-1-изопропилаллилоксиугольной кислоты (240 г, 1,2 моль), триэтиламин (2,2 г, 22 ммоль), этанол 2В (45 мл) и ацетонитрил (200 мл). Окись углерода вводят при 50 фунт/кв.дюйм (345 кПа) и смесь нагревают при 50°C в течение ночи при перемешивании. Давление в реакторе снижают до 10-15 фунт/кв.дюйм (69-103 кПа) через приблизительно 1, 3 и 6 ч и реактор снова наполняют окисью углерода до 50 фунт/кв.дюйм. Реакционную смесь фильтруют через целит для удаления твердых веществ. Фильтрат концентрируют в вакууме и добавляют 800 мл гексана. Полученную смесь промывают дважды 500 мл воды и гексан удаляют в вакууме с получением 147 г неочищенного этил-3-циано-5-метилгекс-3-еноата в виде масла. Этот неочищенный продукт очищают путем фракционной перегонки (0,7 мм рт.ст. при 60-70°C).

Этил-3-циано-5-метилгекс-3-еноат (с применением NaBr).

В реактор под высоким давлением с перемешиванием воздухом загружают 0,5 г (0,5 ммоль) трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0), 0,5 г (2,0 ммоль) трифенилфосфина, 0,5 г (5,0 ммоль) бромида натрия, 4,5 мл (25,0 ммоль) диизопропилэтиламина, 8,35 г (50,0 ммоль) 2-циано-1-изопропилаллилового эфира уксусной кислоты и 100 мл этанола. Окись углерода вводят при давлении от 40 до 50 фунт/кв.дюйм (276-345 кПа) и смесь нагревают при 50°C в течение 24 ч при перемешивании. Коричневый раствор фильтруют через целит для удаления твердых веществ. Фильтрат концентрируют с помощью роторного испарителя. Концентрированную реакционную смесь разбавляют 150 мл метил-трет-бутилового эфира и промывают водой. Растворитель удаляют на роторном испарителе с получением 7,7 г неочищенного желтого маслянистого продукта, этил-3-циано-5-метилгекс-3-еноата (85% площади по ГХ анализу). Неочищенный продукт может быть использован без дальнейшей очистки или, альтернативно, может быть очищен путем вакуумной перегонки (0,6-1,0 мм рт.ст. при 60-70°C).

Пример 1. Синтез солей 3-циано-5-метилгекс-3-еновой кислоты.

А. трет-Бутиламмониевая соль 3-циано-5-метилгекс-3-еновой кислоты.

Вещество	Мол. масса	Количество	ммоль
Этил-3-циано-5-метилгекс-3-еноат	181,24	20,02 г	110
LiOH H <sub>2</sub> O	41,96	13,0 г	310
Тетрагидрофуран		75 мл	
Вода		25 мл	
Соляная кислота (2н.)		Сколько требуется	
Этилацетат		Сколько требуется	
трет-Бутиламин	73,14	9,27 г	127

Этил-3-циано-5-метилгекс-3-еноат (смесь E- и Z-изомеров) и гидрат гидроксида лития суспендируют в смеси тетрагидрофурана и воды. Суспензию энергично перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре. Смесь подкисляют до pH 2 (3н. HCl) и осуществляют экстракцию этилацетатом (3x150 мл). Объединенные органические слои сушат (MgSO<sub>4</sub>) и растворитель удаляют в вакууме с получением неочищенной 3-циано-5-метилгекс-3-еновой кислоты. Неочищенную кислоту растворяют в этилацетате (400 мл) и добавляют раствор трет-бутиламина в этилацетате. Температура раствора поднимается приблизительно на 10°C с выпадением в осадок массы белого кристаллического твердого вещества. Продукт собирают путем фильтрации и сушат в вакууме. Выход 22,15 г, 97,9 ммоль, 89%.

A1. 3-Циано-5-метилгекс-3-еноат трет-бутиламмония (альтернативный способ).

В трехгорлую круглодонную колбу подходящего размера вносят 50 г масла, содержащего этил-3-циано-5-метилгекс-3-еноата (29,9 г содержащейся массы, 165 ммоль). Раствор KOH (91%, 10,2 г, 165,1 ммоль) в 50 мл воды вносят в этот раствор эфира в течение 20 мин и раствор оставляют перемешиваться еще дополнительно 1 ч. Вносят воду (50 мл) и раствор концентрируют до 80 мл в вакууме. Водный раствор промывают МТБЕ (100 мл) и содержащий продукт водный слой подкисляют до pH 1 с помощью концентрированной соляной кислоты (20 мл). Полученную кислоту экстрагируют МТБЕ (100 мл). Содержащий продукт раствор МТБЕ концентрируют в вакууме. Полученное масло растворяют в изопропиловом спирте (58 мл) и гептане (85 мл) и этот раствор фильтруют через целит. Осадок на фильтре промывают смесью изопропилового спирта (58 мл) и гептана (85 мл). В раствор вносят трет-бутиламин с образованием густой гелеподобной суспензии. Суспензию нагревают до температуры дефлегмации с получением раствора. Раствор оставляют медленно охлаждаться до комнатной температуры. Получаемую суспензию охлаждают до температуры 0-5°C в течение 1,5 ч, затем фильтруют и промывают смесью изопропилового спирта (50 мл) и гептана (150 мл). Твердое вещество сушат под вакуумом при 45-50°C с получением 23,1 г (62%) 3-циано-5-метилгекс-3-еноата трет-бутил-

аммония в виде белого твердого вещества, которое является смесью E- и Z-изомеров. Z-изомер может быть получен с изомерной чистотой более чем 99% путем перекристаллизации из изопропилового спирта и гептана.

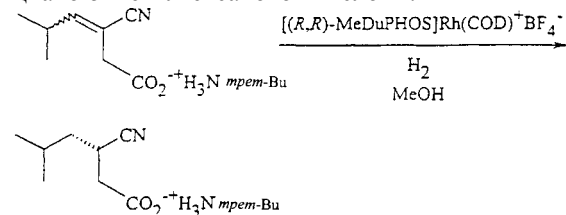
Б. Калиевая соль 3-циано-5-метилгекс-3-еновой кислоты.

Вещество	Источник	Мол. масса	Количество	ммоль
Этил-3-циано-5-метилгекс-3-еноат	PD 61966X130	181,24	90,8 г	501
Гидроксид калия 85%	Aldrich	56,11	33,1 г	501
Метанол	Fisher		90 мл	
трет-Бутилметилэфир	Fisher		900 мл	

Гидроксид калия растворяют в метаноле (70 мл) и добавляют к быстро перемешиваемому этил-3-циано-5-метилгекс-3-еноату (смеси E- и Z-геометрических изомеров) с такой скоростью, чтобы поддерживать температуру ниже 45°C. Оставшийся метанольный гидроксид калия промывают в эту смесь дополнительным количеством метанола (2x10 мл). Смесь нагревают при 45°C в течение 1 ч и затем оставляют охлаждаться до комнатной температуры, при этом в это время образуется кристаллическое твердое вещество. К смеси при энергичном перемешивании медленно добавляют трет-бутилметилэфир (600 мл). Твердое вещество собирают на фильтре из спекшегося слоистого стекла, промывают трет-бутилметилэфиром (3x100 мл) и сушат с получением указанного в заголовке соединения. Выход 83,9 г, 439 ммоль, 88%.

Пример 2. Асимметрическое гидрирование солей 3-циано-5-метилгекс-3-еновой кислоты.

А. трет-Бутиламмониевая соль (S)-3-циано-5-метилгексановой кислоты.



Вещество	Мол. масса	Количество	ммоль
трет-Бутиламмониевая соль 3-циано-5-метилгекс-3-еновой кислоты	226,33	19,0 г	84
[(R,R)-MeDuPHOS]Rh(COD) <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	604	49,6 мг	0,082
Метанол	32	200 мл	
Водород	2	44 фунт/кв. дюйм (3 бар, 303 кПа)	

В круглодонную колбу вносят трет-бутиламмониевую соль 3-циано-5-метилгекс-3-еновой кислоты (из примера 1А) и [(R,R)-MeDuPHOS]Rh(COD)<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup> в атмосфере азота. Дезоксигенированный метанол добавляют через

шприц и раствор дезоксигенируют путем повторной частичной откачки и дозаполнения азотом. Аппарат Парра высокого давления на 600 мл продувают водородом с помощью нагнетания и снижения давления трижды. Аппарат затем нагревают до 55°C. Раствор субстрата и катализатор переносят в реактор с помощью канюли и аппарат снова продувают водородом, перед тем как окончательно установить давление 3 бар (44 фунт/кв.дюйм, 303 кПа). Начинают перемешивание, и начинается поглощение водорода. Аппарат повторно перезагружают до давления 3 бар до тех пор, пока не прекращается поглощение водорода (~45 мин). После перемешивания под давлением при 55°C в течение еще 1 ч нагревание прекращают. Когда реактор охлаждается до комнатной температуры, давление водорода спускают, сосуд продувают азотом и реакционную смесь переносят в круглодонную колбу. Растворитель удаляют в вакууме с получением неочищенного продукта. Небольшой образец отбирают и превращают в (S)-3-циано-5-метилгексановую кислоту путем обработки водной соляной кислотой и экстрагирования дихлорметаном. ГХ-анализ показал 100% превращение в восстановленный цианоалкан с 95% э.о. (S).

Б. Калиевая соль (S)-3-циано-5-метилгексановой кислоты (соотношение субстрата и катализатора (S/C) 1000/1).

$\text{3-циано-5-метилгекс-3-еноат калия} \xrightarrow[\text{MeOH}]{\text{H}_2, [(R,R)\text{-MeDuPHOS}]\text{Rh}(\text{COD})^+\text{BF}_4^-} \text{3-циано-5-метилгексановая кислота}$			
Вещество	Мол. масса	Количество	ммоль
Калиевая соль 3-циано-5-метилгекс-3-еновой кислоты	191,3	11,03 г	57,7
$[(R,R)\text{-MeDuPHOS}]\text{Rh}(\text{COD})^+\text{BF}_4^-$	604	11 мг в 10 мл MeOH	$18,2 \times 10^{-3}$
Метанол	32	100 мл	S/C = 1000
Водород	2	60 фунт/кв.дюйм (4 бар, 414 кПа)	масс./масс.

В стеклянный стакан-вкладыш вносят калиевую соль 3-циано-5-метилгекс-3-еновой кислоты (из примера 1Б) и метанол и помещают в аппарат Парра для гидрирования на 600 мл. Аппарат продувают азотом и затем водородом путем пятикратного нагнетания давления до 60 фунт/кв.дюйм и спускания с перемешиванием в течение 10 мин для обеспечения полного равновесия газов. Аппарат нагревают до 45°C и добавляют через шприц раствор  $[(R,R)\text{-MeDuPHOS}]\text{Rh}(\text{COD})^+\text{BF}_4^-$  в дезоксигенированном метаноле (11 мг в 10 мл). Аппарат снова продувают водородом и затем нагнетают давление до 60 фунт/кв.дюйм при перемешивании. Периодически водород добавляют для поддержания давления между 50 и 65 фунт/кв.дюйм (345-448 кПа). Поглощение водорода прекращается через 120 мин. Через 2 ч смесь охлаждают до комнатной температуры, давление спускают и растворитель удаляют с получением неочищенного продукта. Небольшой образец отбирают и подкисляют 1н.

HCl с получением (S)-3-циано-5-метилгексановой кислоты. ГХ-анализ показал превращение >99% с 96,7% э.о. S-изомером.

В. Калиевая соль (S)-3-циано-5-метилгексановой кислоты (соотношение субстрата и катализатора (S/C) 3200/1, 640 ммоль).

$\text{3-циано-5-метилгекс-3-еноат калия} \xrightarrow[\text{MeOH}]{\text{H}_2, [(R,R)\text{-MeDuPHOS}]\text{Rh}(\text{COD})^+\text{BF}_4^-} \text{3-циано-5-метилгексановая кислота}$			
Вещество	Мол. масса	Количество	ммоль
3-циано-5-метилгекс-3-еноат калия	181,2	123 г	640
$[(R,R)\text{-MeDuPHOS}]\text{Rh}(\text{COD})^+\text{BF}_4^-$	604	123 мг	0,204
Метанол	32	1015 мл	
Водород	2	60 фунт/кв.дюйм (4 бар)	

В стеклянный стакан-вкладыш вносят 3-циано-5-метилгекс-3-еноат калия (из примера 1Б) и метанол (1000 мл). Стакан-вкладыш помещают в аппарат Парра для гидрирования на 2 л. Аппарат продувают азотом и затем водородом путем пятикратного нагнетания давления до 60 фунт/кв.дюйм и спускания давления. Аппарат затем нагревают до 45°C. Раствор  $[(R,R)\text{-MeDuPHOS}]\text{Rh}(\text{COD})^+\text{BF}_4^-$  в дезоксигенированном метаноле (15 мл) добавляют через шприц. Аппарат снова продувают водородом трижды, затем нагнетают давление до 65 фунт/кв.дюйм и начинают перемешивание. Периодически добавляют водород для поддержания давления между 50 и 65 фунт/кв.дюйм. Поглощение водорода прекращается через 2,5 ч, аппарат охлаждают до комнатной температуры и оставляют перемешиваться в течение ночи. Давление спускают, смесь переносят в колбу и растворитель удаляют в вакууме с получением продукта. Небольшой образец отбирают и превращают в метил-(S)-3-циано-5-метилгекс-3-еноат. Анализ методом газовой хроматографии показал превращение >99% и 97,5% э.о.

Г. трет-Бутиламмониевая соль (S)-3-циано-5-метилгексановой кислоты (соотношение S/C 2700/1, 557 ммоль).

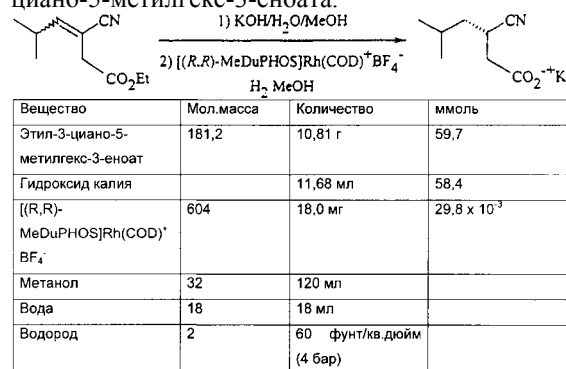
$\text{3-циано-5-метилгекс-3-еноат трет-бутиламмония} \xrightarrow[\text{MeOH}]{\text{H}_2, [(R,R)\text{-MeDuPHOS}]\text{Rh}(\text{COD})^+\text{BF}_4^-} \text{3-циано-5-метилгексановая кислота}$			
Вещество	Мол. масса	Количество	ммоль
3-циано-5-метилгекс-3-еноат трет-бутиламмония	226,33	125,8 г	557
$[(R,R)\text{-MeDuPHOS}]\text{Rh}(\text{COD})^+\text{BF}_4^-$	604	125 мг	0,082
Метанол	32	200 мл	
Водород	2	50-65 фунт/кв.дюйм	

В стеклянный стакан-вкладыш загружают 3-циано-5-метилгекс-3-еноат трет-бутиламмония и метанол (1000 мл). Стакан-вкладыш помещают в аппарат Парра для гидрирования на 2 л. Аппарат продувают азотом и затем водородом путем пятикратного повышения давления до 60 фунт/кв.дюйм и спускания давления. Затем аппарат нагревают до 45°C. Раствор  $[(R,R)\text{-MeDuPHOS}]\text{Rh}(\text{COD})^+\text{BF}_4^-$



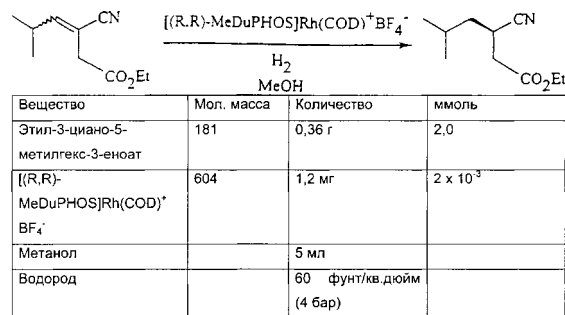
MeDuPHOS]Rh(COD)<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup> в дезоксигенированном метаноле (15 мл) добавляют через шприц. Аппарат снова продувают водородом трижды, затем повышают давление до 65 фунт/кв.дюйм и начинают перемешивание. Периодически добавляют водород для поддержания давления между 50 и 65 фунт/кв.дюйм. Поглощение водорода прекращается через 4 ч, затем, еще через 1 ч, аппарат охлаждают до комнатной температуры. Давление спускают, смесь переносят в колбу и растворитель удаляют в вакууме с получением продукта. Небольшой образец отбирают и превращают в метил-(S)-3-циано-5-метилгекс-3-аноат с помощью взаимодействия с метанолом и 1н. HCl. ГХ-анализ показал превращение >99% и 97,7% э.о.

Д. Калиевая соль 3-циано-5-метилгексановой кислоты, образованная *in situ* из этил-3-циано-5-метилгекс-3-еноата.



В стеклянный стакан-вкладыш загружают этил-3-циано-5-метилгекс-3-еноат (исходное вещество, полученное выше), метанол (100 мл) и воду (18 мл). Гидроксид калия добавляют при перемешивании. Стакан помещают в аппарат Парра для гидрирования на 600 мл. Аппарат продувают азотом и затем водородом путем пятикратного повышения давления до 60 фунт/кв.дюйм и спускания давления. Аппарат нагревают до 55°C. Через шприц добавляют раствор [(R,R)-MeDuPHOS]Rh(COD)<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup> в дезоксигенированном метаноле (18,0 мг в 20 мл). Аппарат снова продувают водородом и затем нагнетают давление до 60 фунт/кв.дюйм при перемешивании. Периодически добавляют водород для поддержания давления между 50 и 60 фунт/кв.дюйм. Поглощение водорода прекращается через 5 ч. Еще через 1 ч смесь охлаждают до комнатной температуры и спускают давление. Смесь переносят в колбу и растворитель удаляют в вакууме с получением продукта. Небольшой образец отбирают и превращают в (S)-3-циано-5-метилгексановую кислоту путем осуществления взаимодействия с 1н. соляной кислотой. ГХ анализ показал превращение 98,7% превращение в желаемую цианоалкановую соль с 96,6% э.о. S-изомером.

Пример 3. Гидрирование этил-3-циано-5-метилгекс-3-еноата.



А. Реакцию проводят в микрореакторе на 50 мл, снабженном мембраной для ввода пробы и клапаном. Микрореактор используют в сочетании со стеклянным стаканом-вкладышем. Метанол дезоксигенируют посредством четырех циклов частичного выпуска и дозаполнения азотом при перемешивании. Стакан-вкладыш с этил-3-циано-5-метилгекс-3-еноатом и магнитной мешалкой помещают в микрореактор и микрореактор затем собирают. Атмосферу водорода устанавливают с помощью трехкратного наполнения аппарата водородом и спускания давления. Добавляют метанол (4 мл) и аппарат затем помещают в масляную баню на нагреваемую плиту с функцией перемешивания при 60°C и дают установиться термическому равновесию (внутренняя температура ~45°C). В маленькую пробирку Шленка помещают [(R,R)-MeDuPHOS]Rh(COD)<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup> и устанавливают атмосферу азота с помощью четырех циклов частичного выпуска и снова заполнения азотом. Катализатор растворяют в метаноле так, чтобы получить раствор, содержащий 1,2 мг катализатора в 1 мл растворителя. 1 мл раствора катализатора добавляют через шприц в микрореактор. Аппарат снова продувают путем повышения давления водорода до 60 фунт/кв.дюйм и спускания давления в ходе четырех циклов. Аппарат затем наполняют до 60 фунт/кв. дюйм и перемешивают до тех пор, пока не посчитают, что поглощение водорода прекратилось (~3 ч). Реактор вынимают из масляной бани и растворитель удаляют в вакууме. ГХ-анализ показал превращение 99% и 22,7% э.о. (R).

Б. Следуя общей методике примера 3.1, 200 мг (1,190 ммоль) метил-3-циано-4-метилгекс-3-еноата растворяют в 3 мл метанола и приводят во взаимодействие с газообразным водородом (60 фунт/кв.дюйм) в присутствии 43 мг (0,06 ммоль) [(R,R)-MeDuPHOS]Rh(COD)<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup> с получением 10% превращения в метил-3-циано-5-метилгексаноат, имеющий 33% э.о. (R).

Пример 4. Синтез прегабалина.

А. Превращение калиевой соли (S)-3-циано-5-метилгексановой кислоты в прегабалин.

S-Цианокислоту, калиевую соль (полученную, как описано в примере 2Б, 94,9% S-изомера, 8,0 г, 41,4 ммоль), загружают вместе с гидроксидом калия (91% хлопьев, 44,0 мг общий вес, 40,0 мг нетто, 0,7 ммоль), водой (15 мл)

и 2В EtOH (т.е. денатурированный толуолом) (10 мл) в колбу Парра, содержащую губчатый никелевый катализатор (А-7000, Activated Metals and Chemicals, Inc., P.O. Box 4130, Seville, TN 37864, 5 г, смоченный водой). Суспензию встряхивают на шейкере Парра в атмосфере водорода при 50 фунт/кв.дюйм и комнатной температуре в течение ночи.

Суспензию фильтруют через прослойку из Supercel. Осадок на фильтре промывают водой (20 мл) и 2В EtOH (7 мл). Объединенный фильтрат смешивают с ледяной уксусной кислотой (2,4 мл, 2,5 г, 41,6 ммоль) и нагревают при 70°C в течение 30 мин. Смесь охлаждают до 0°C и твердое вещество собирают фильтрацией, промывают изопропанолом (50 мл) и сушат с получением 3,2 г продукта (20 ммоль, 49% выход). Анализ вещества с помощью ВЭЖХ показывает 99,7% (площадь под кривой) 3-изобутил-ГАМК. Анализ энантиомеров (ВЭЖХ) показывает 3-изобутил-ГАМК как смесь изомеров: 97,82% составляет желательный S-изомер (прегабалин), и 2,18% составляет нежелательный R-изомер.

Б. Превращение трет-бутиламмониевой соли (S)-3-циано-5-метилгексановой кислоты в прегабалин.

S-Цианокислоту, трет-бутиламмониевую соль, (полученную, как описано в примере 2А, 97% S-изомер, 8,0 г, 35,0 ммоль) загружают вместе с гидроксидом калия (91% хлопьев, 2,2 г общий вес, 2,0 нетто, 35,6 ммоль), водой (15 мл) и 2В EtOH (11 мл) в колбу Парра, содержащую губчатый никелевый катализатор (А-7000, 5 г, смоченный водой). Суспензию встряхивают на шейкере Парра при давлении водорода 50 фунт/кв.дюйм при комнатной температуре в течение ночи.

Суспензию фильтруют через прослойку из Supercel. Осадок на фильтре промывают водой (20 мл) и 2В EtOH (этанол, денатурированный толуолом) (7 мл). Объединенный фильтрат заливают ледяной уксусной кислотой (4,1 мл, 4,3 г, 71,6 ммоль). Полученный раствор нагревают до 70°C и затем оставляют медленно остывать до комнатной температуры. Реакционную суспензию затем перемешивают при температуре 0-5°C в течение 6 ч и фильтруют. Твердое вещество промывают IPA (изопропиловый спирт) (50 мл) и сушат в течение 2 сут. в вакуумной печи с получением твердого вещества, весящего 3,4 г (общий выход 61,0%). Анализ ВЭЖХ идентифицировал продукт как 97,20% (площадь) 3-изобутил-ГАМК, 99,92% которой составляет желаемый S-изомер (прегабалин).

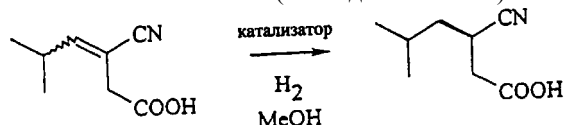
В продуктный аргон реактор высокого давления на 600 мл загружают 3-циано-5-метилгекс-3-еноат трет-бутиламмония (полученный так, как описано в примере 1А, 36 г, 159,1 ммоль) и [(R,R)-MeDuPHOS]Rh(COD)BF<sub>4</sub> (0,054 г, 0,0894 ммоль). Реактор продувают под давлением аргон (3x50 фунт/кв.дюйм (345

кПа)). В реактор на 1000 мл загружают 360 мл метанола. Метанол продувают аргон под давлением (3x50 фунт/кв.дюйм). Метанол затем загружают в реактор, содержащий субстрат и катализатор. Раствор продувают под давлением аргон (3x50 фунт/кв.дюйм) и затем в реакторе повышают давление до 50 фунт/кв.дюйм водородом и перемешивают в течение ночи при температуре от 27 до 33°C. Давление водорода спускают и раствор продувают аргон. Раствор переносят в сосуд, содержащий раствор гидроксида калия (91%, 10,3 г, 167 ммоль) в 90 мл воды. Раствор концентрируют приблизительно до 180 мл в вакууме. Концентрированный раствор переносят в реактор высокого давления на 600 мл, содержащий губчатый никель А-7000 (12,0 г, 50% смоченный водой). Раствор продувают аргон (3x50 фунт/кв.дюйм) и затем в реакторе повышают водородом давление до 50 фунт/кв.дюйм и перемешивают в течение ночи. Сбрасывают давление водорода. Раствор продувают аргон и фильтруют. Осадок на фильтре промывают 90 мл метанола. Фильтрат концентрируют в вакууме для удаления метанола и загружают 72 мл изопропилового спирта. Раствор нагревают до 65°C. Загружают ледяную уксусную кислоту (9,4 мл, 171 ммоль) и раствор нагревают до 73°C. Раствор быстро охлаждают до 50°C, затем медленно охлаждают до комнатной температуры. Суспензию охлаждают до 0-5°C в течение 3,5 ч. Суспензию фильтруют и отфильтрованный осадок промывают изопропиловым спиртом. Твердое вещество сушат под вакуумом при 45°C с получением 18,4 г (73%) прегабалина в виде белого твердого вещества (99,89% S).

В продуктный аргон реактор на 170 л загружают 3-циано-5-метилгекс-3-еноат трет-бутиламмония (10 кг, 44,2 моль, полученный так, как описано в примере 1А) и [(R,R)-MeDuPHOS]Rh(COD)BF<sub>4</sub> (0,015 кг, 0,0025 моль). Реактор продувают под давлением аргон (3x50 фунт/кв.дюйм). В выпарной аппарат на 170 л загружают 100 л метанола. Реактор освобождают под вакуумом, а затем вакуум нарушают аргон. В выпарном аппарате повышают давление до 50 фунт/кв.дюйм аргон и затем удаляют газ. Всю процедуру продувки повторяют еще дважды. В реактор, содержащий субстрат и катализатор, загружают метанол. Раствор продувают под давлением аргон (3x50 фунт/кв.дюйм), а затем в аппарате повышают давление до 50 фунт/кв.дюйм водородом и перемешивают в течение ночи при температуре от 27 до 33°C. Давление водорода сбрасывают, а раствор продувают азотом. Раствор фильтруют в выпарной аппарат на 170 л, содержащий раствор гидроксида калия (91%, 2,9 кг, 46,4 моль) в 25 л воды. Для очистки трубопровода переноса применяют промывку 5 л метанола. Фильтрат концентрируют до объема 50-60 л путем вакуумной дистилляции. Этот концентрированный

раствор переносят в реактор на 170 л, содержащий губчатый никель А-7000 (5,0 кг, 50% смоченный водой). Раствор продувают азотом (3х50 фунт/кв.дюйм). Затем в реакторе повышают давление до 50 фунт/кв.дюйм водородом и перемешивают в течение ночи. Давление водорода сбрасывают и раствор продувают азотом. Раствор фильтруют в выпарной аппарат на 170 л и фильтр и трубопроводы промывают 30 л метанола. Фильтрат концентрируют путем вакуумной дистилляции до объема 25-35 л, а затем загружают 30 л изопропилового спирта. Раствор концентрируют путем вакуумной дистилляции приблизительно до 18 л. Загружают изопропиловый спирт (30 л) и воду (5 л) и раствор нагревают до температуры 60-65°C. Загружают ледяную уксусную кислоту (2,9 кг, 47,7 моль) и раствор нагревают до температуры дефлегмации. Загружают воду (8 л) для получения раствора. Раствор быстро охлаждают до 50°C и затем охлаждают до -5±5°C в течение приблизительно 5,5 ч. Суспензию держат при -5±5°C в течение примерно 10 ч и затем фильтруют и промывают изопропиловым спиртом (10 л). Увлажненный растворителем отфильтрованный осадок загружают в выпарной аппарат на 170 л, далее загружают воду (20 л) и изопропиловый спирт (40 л). Суспензию нагревают до температуры дефлегмации для получения прозрачного раствора, который фильтруют в реактор на 170 л. Раствор быстро охлаждают до 50°C и затем охлаждают до -5±5°C в течение приблизительно 3,5 ч. Суспензию выдерживают при -5±5°C в течение приблизительно 16 ч. Твердое вещество отфильтровывают и промывают изопропиловым спиртом (10 л). Твердое вещество сушат под вакуумом при 45°C в течение 3 сут. с получением 4,0 кг (57%) прегабалина в виде белого твердого вещества (99,84% S).

Пример 5. Гидрирование 3-циано-5-метилгекс-3-еновой кислоты (свободная кислота).



Вещество	Молярная масса	Количество	ммоль
3-циано-5-метилгекс-3-еновая кислота	153	200 мг	1,307
[(S,S)-Me-BPE]Rh(COD) <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	618,48	20 мг	0,0327 (2,5 моль%)
Метанол		4 мл	
Водород		50 фунт/кв.дюйм (4 бар, 345 кПа)	

А. Свободную гексеновую кислоту растворяют в метаноле и к раствору добавляют хиральный катализатор. Смесь встряхивают при 24°C в течение 19 ч в атмосфере при 50 фунт/кв.дюйм. Образец анализируют с помощью протонного ЯМР и определяют, что реакция завершена на 24%, причем цианогексановая кислота имеет 95% э.о. (S).

1 эквивалент (0,18 мл) триэтиламина добавляют к реакционной смеси и продолжают встряхивание в течение дополнительно 5 ч (24°C, 50 фунт/кв.дюйм). Реакционную смесь фильтруют и растворитель удаляют выпариванием. Продукт анализируют с помощью протонного ЯМР, что показало содержание приблизительно 43% желаемой (S)-3-циано-5-метилгексановой кислоты, имеющей 95% э.о. S-энантиомера.

Б. Вышеуказанной процедуре следуют при осуществлении взаимодействия 250 мг (1,634 ммоль) 3-циано-5-метилгекс-3-еновой кислоты с водородом (50 фунт/кв.дюйм) в присутствии 8 мг (0,01634 ммоль) [(S,S)-Et-BPE]Rh(COD)<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup> и 0,023 мл (0,1634 ммоль; 0,1 экв.) триэтиламина в 5 мл метанола при 24°C в течение 40 ч. Реакционную смесь фильтруют, растворитель удаляют выпариванием, и протонный ЯМР показывает, что продукт является 71% (S)-3-циано-5-метилгексановой кислотой с 84% э.о. S-энантиомером.

В. Повторяют вышеуказанную процедуру, за исключением того, что к реакционной смеси не добавляют основание. Протонный ЯМР показывает, что продукт является 26% (S)-3-циано-5-метилгексановой кислотой, имеющей 91% э.о. S-энантиомера.

Г. Следуют вышеуказанной процедуре для осуществления взаимодействия 200 мг (1,307 ммоль) 3-циано-5-метилгекс-3-еновой кислоты с водородом (50 фунт/кв.дюйм, 100 ч) в присутствии 10 мг (0,01307 ммоль) [(S,S)-Et-DuPHOS]Rh(COD)<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>. Протонный ЯМР показывает, что продукт является 82% (S)-3-циано-5-метилгексановой кислотой, имеющей 56% э.о. S-энантиомера.

Д. Процедуру примера 5Г повторяют, за исключением того, что к реакционной смеси добавляют 0,1 экв. (0,02 мл, 0,1307 ммоль) триэтиламина. Реакцию останавливают через 16 ч, и показано, что продукт является 86% (S)-3-циано-5-метилгексановой кислотой с 68% э.о. S-энантиомером.

Е. Процедуру примера 5Д повторяют, за исключением того, что к реакционной смеси добавляют 1 экв. (0,18 мл, 1,307 ммоль) триэтиламина и реакцию останавливают через 16 ч. Протонный ЯМР показывает, что продукт на 92% превращен в (S)-3-циано-5-метилгексановую кислоту, имеющую 56% э.о. S-энантиомера.

Ж. Следуя общим процедурам, описанным выше, 250 мг (1,634 ммоль) 3-циано-5-метилгекс-3-еновой кислоты подвергают взаимодействию с водородом (50 фунт/кв.дюйм, 16 ч, 24°C) в присутствии 12 мг (0,01634 ммоль) [(R,R)-DIPAMP]Rh(COD)<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup> в метаноле (10 мл) с получением 51% 3-циано-5-метилгексановой кислоты, имеющей 72% э.о. (S)-энантиомера.

Пример 6. Перекристаллизация прегабалина.

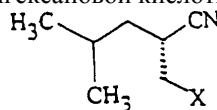
Твердый прегабалин (117 кг, 735 моль), содержащий 0,6% (R)-энантиомера, смешивают

с водой (550 л; 4,7 л/кг прегабалина) и изопропиловым спиртом (1100 л; 9,4 л/кг прегабалина). Смесь нагревают для растворения твердых веществ (около  $75 \pm 5^\circ\text{C}$ ), фильтруют, пока она горячая, и охлаждают до  $0 \pm 5^\circ\text{C}$  для осуществления кристаллизации продукта. Твердое вещество собирают в центрифуге и промывают изопропиловым спиртом. Влажное твердое вещество сушат под вакуумом при температуре от  $35$  до  $45^\circ\text{C}$  и затем измельчают с получением 91,8 кг (78,5%) прегабалина в виде белого кристаллического твердого вещества. Соотношение энантиомеров составляет 99,94% (S)-энантиомера (прегабалина) и 0,06% (R)-энантиомера.

Настоящее изобретение и путь и способ его осуществления и использования теперь описаны настолько полно, ясно, в выразительных и точных терминах, что любой специалист в данной области, к которому это имеет отношение, способен осуществить и использовать то же самое. Следует понимать, что вышеизложенное описывает предпочтительные воплощения настоящего изобретения и здесь могут быть сделаны модификации без отступления от сущности и объема настоящего изобретения, как оно изложено в формуле изобретения. Чтобы особенно показать и отчетливо заявить то, что рассматривается как сущность изобретения, последующая формула изобретения дополняет материалы заявки.

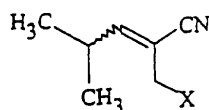
#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения производного (S)-3-циано-5-метилгексановой кислоты формулы



где X является  $\text{CO}_2\text{H}$  или  $\text{CO}_2\text{Y}$  и где Y является катионом,

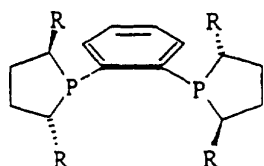
при котором осуществляют асимметрическое каталитическое гидрирование алкена формулы



в присутствии хирального катализатора, причем хиральный катализатор представляет собой родиевый комплекс с хиральным лигандом.

2. Способ по п.1, где X является  $\text{CO}_2\text{Y}$ .

3. Способ по п.1, где хиральным катализатором является родиевый комплекс с лигандом (R,R)-DuPHOS, где указанный лиганд имеет формулу



где R является прямым или разветвленным алкилом, имеющим от 1 до 6 атомов углерода.

4. Способ по п.3, где хиральным катализатором является  $[\text{Ph}(\text{лиганд})(\text{COD})]\text{BF}_4$  (COD - 1,5-циклооктадиен).

5. Способ по п.3, где R является метилом или этилом.

6. Способ по п.1, где алкен представляет собой E-изомер или Z-изомер или смесь E-изомера и Z-изомера.

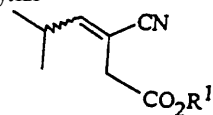
7. Способ по п.1, где катион является щелочным металлом или щелочно-земельным металлом.

8. Способ по п.7, где щелочной металл представляет собой калий.

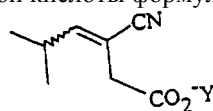
9. Способ по п.1, где катион представляет собой соль первичного амина или соль вторичного амина.

10. Способ по п.9, где амин представляет собой трет-бутиламин.

11. Способ по п.1, при котором дополнительно сначала превращают эфир карбоновой кислоты формулы



где  $\text{R}^1$  является прямым или разветвленным алкилом, имеющим от 1 до 6 атомов углерода, в соль карбоновой кислоты формулы



где Y является катионом.

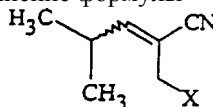
12. Способ по п.11, где  $\text{R}^1$  является этилом.

13. Способ по п.11, где соль карбоновой кислоты выделяют перед гидрированием.

14. Способ по п.11, где соль карбоновой кислоты получают in situ перед гидрированием.

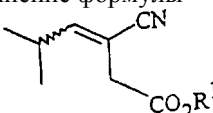
15. Способ по п.8, при котором дополнительно получают (S)-3-циано-5-метилгексановую кислоту путем подкисления ее соли.

16. Соединение формулы



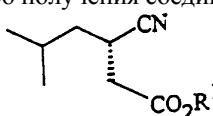
где X является  $\text{CO}_2\text{H}$  или  $\text{CO}_2\text{Y}$  и где Y является катионом.

17. Соединение формулы

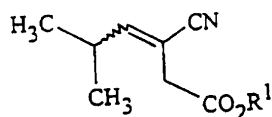


где  $\text{R}^1$  является прямым или разветвленным алкилом, имеющим от 1 до 6 атомов углерода.

18. Способ получения соединения формулы

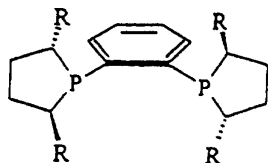


где  $\text{R}^1$  является прямым или разветвленным алкилом, имеющим от 1 до 6 атомов углерода, при котором осуществляют асимметрическое каталитическое гидрирование алкена формулы



в присутствии хирального катализатора, причем хиральный катализатор представляет собой родиевый комплекс с хиральным лигандом.

19. Способ по п.18, где хиральный катализатор представляет собой родиевый комплекс с лигандом (S,S)-DuPHOS, где этот лиганд имеет формулу



где R является прямым или разветвленным алкилом, имеющим от 1 до 6 атомов углерода.

20. Способ по п.19, где хиральный катализатор представляет собой  $[\text{Rh}(\text{лиганд})(\text{COD})]\text{BF}_4$  (COD - 1,5-циклооктадиен).

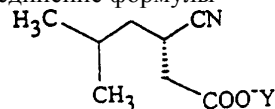
21. Способ по п.19, где R является метилом или этилом.

22. Способ по п.21, где R<sup>1</sup> является этилом.

23. Способ по п.1, где катион Y выбран из группы, состоящей из H<sup>+</sup> и соли, образованной путем взаимодействия с протонированным пер-

вичным или вторичным амином, щелочно-земельного металла и щелочного металла.

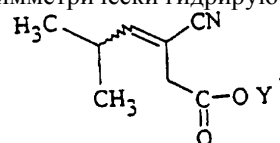
24. Соединение формулы



где Y является катионом.

25. Способ по п.1, при котором дополнительно восстанавливают цианогруппу с образованием аминогруппы и, если Y является отличным от H<sup>+</sup>, осуществляют взаимодействие с кислотой с получением прегабалина.

26. Способ получения прегабалина, при котором асимметрически гидрируют



в присутствии хирального катализатора с последующим восстановлением цианогруппы и превращением в указанную свободную кислоту, причем Y является катионом, а хиральный катализатор представляет собой родиевый комплекс с хиральным лигандом.

