

(11) Patento numeris: **3813**

(51) Int. Cl.⁵: **C07C 233/64**

(21) Paraiškos numeris: **IP1715**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 30**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1996 03 25**

(60) SU duomenys: **PCT/SE 91/00643, 1991 09 25**

(31, 32, 33) Prioritetas: **9003057, 1990 09 26, SE**

(72) Išradėjas:

Jan Trofast, SE
Katarina Mansson, SE
Edib Jakupovic, SE

(73) Patento savininkas:

Astra AB, S-151 85 Soedertaelje, SE

(74) Patentinis patikėtinis:

Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

**3-Formamido-4-hidroksi-alfa[N[1-metil-2(p-metoksifenil)etilamino-
metil]]benzilo alkoholio fumarato (formoterolio) ir panašių junginių bei
darinių gavimo būdas**

(57) Referatas:

Išradimas susietas su formoterolio ir panašių junginių bei darinių ir jų farmakologiškai ir farmaciškai priimtinių fumarato druskų ir/arba hidratų gavimo būdu. Išradimas taip pat susietas su kai kuriais panašiais į formoterolį junginiais.

Išradimas susijęs su patobulintu ir supaprastintu formoterolio ir panašių junginių bei darinių ir jų farmakologiškai priimtinių fumarato druskų ir/arba solvatų gavimo būdu. Išradimas taip pat susijęs su naujais junginiais, nurodytais 9 punkte. Formoterolis yra ilgai veikiantis ir aukšto selektyvumo bronchus praplečiantis junginys. β_2 -adrenoceptorių antagonistai, naudojami inhaliacijos būdu, sudaro gerą pasirinkimą simptomatinėje kvėpavimo takų ligų terapijoje.

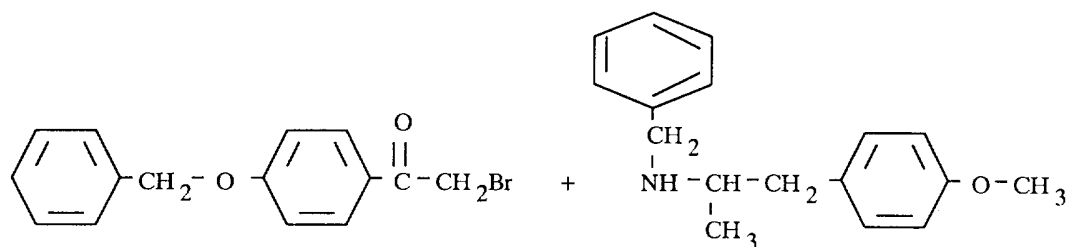
Inhaliacinis vartojimo būdas sudaro galimybes vaistui patekti tiesiai į kvėpavimo takus, naudoti mažesnes jo dozes ir tokiu būdu sumažinti nepageidaujamus pašalinius efektus. Šiuo metu naudojamų bronchus praplečiančių junginių trūkumas yra jų santykinai trumpas veikimo laikas. Formoterolio, vartojamo inhaliacijos keliu, tyrimai parodė, kad jo veikimo laikas yra kur kas ilgesnis negu bet kurio rinkoje žinomo bronchus praplečiančio junginio. Naudojant junginį, pasižymintį ilgu veikimu, būtų galima išvengti naktinių astmos priepuolių, taip dažnai sukeliančių rūpestį ir silpnumą pacientams. Naudojant formoterolį rečiau prabundama naktimis. Formoterolis vartojimui per burną buvo užregistruotas Japonijoje nuo 1986 m.

Formoterolis turi molekulėje du asimetrinius anglies atomus. Jis naudojamas kaip vienos iš dviejų galimų 3-formamido-4-hidroksi- α -[N-[1-metil-2-(p-metoksifenil)etil]aminometil]benzilo alkoholio enantiomerų porų fumarato druska. Formoterolis susideda iš enantiomerų, kurie turi RR + SS konfigūraciją.

Pirmą kartą formoterolis aprašytas paraiškoje Japonijos patentui (Yamanouchi Pharmaceutical, Japan No 13121, prioritetas 1972.02.05, giminingi prioritetai Japonijoje No 39416 (1972.05.19), 51013 (1972.05.23) ir 52925 (1972.05.27)). Atitinkamas Vokietijos patentas yra DE 2 305 092.

Patente DE 2 366 625 aprašomi kai kurie α -aminometilbenzilo alkoholio dariniai, naudojami kaip tarpinės medžiagos galutinių junginių, pasižyminčių bronchus praplečiančiu veikimu, gavimui. Pateiktas pavyzdys 3 aprašo 3-formamido-4-hidroksi- α -(N-benzil-N-izopropilaminometil)benzilo alkoholio gavimą.

Visi iki šiol aprašyti formoterolio sintezės keliai susiję su amino ir bromketono nukleofilinio pavadavimo reakcija:



Nitrogrupės redukcija atliekama arba Fe/HCl, arba Sn/HCl, po to seka mišinio formilinimas skruzdžių rūgštimi ir acto rūgšties anhidridu. Nustatyta, kad dėl acto rūgšties anhidrido buvimo susidaro kai kurie nepageidautini acetilinti produktai. Dviejų enantiomerų porų atskyrimo stadija yra varginanti, ir pakankamo grynumo produktui gauti prireikia kelių perkristalinimų.

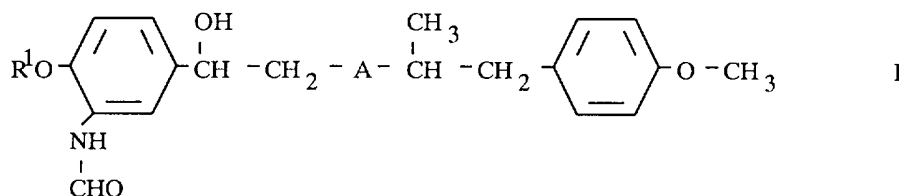
Paraiškoje patentui J 50012-040 (prioritetas nuo 1973.05.31) aprašomas procesas, kuriame pakeistas ketonas dalyvauja redukcinio alkilavimo reakcijoje su atitinkamu aminu.

ES 2 005 492 (S.A. Lasa Laboratorios) aprašo formoterolio sintezės procesą, kurio pagrindą sudaro 3-formamido-4-benziloksifeniloksirano ir laisvo 2-(4-metoksifenil)-1-metiletilamino jungimosi reakcija. Galutinis produktas išskiriamas po ilgų ir varginančių stadijų (kraun-eterių, fluoro vandenilio rūgšties, tirpiklių, tokių kaip benzenas ir metileno chloridas, sukeliančių pavojų aplinkai ir žmogaus sveikatai, HCOOH/acto rūgšties anhidrido ir t.t. panaudojimas).

Formoterolio ir giminingų junginių sintezė taip pat buvo aprašyta Chem. Pharm. Bull., 25(6), 1368-1377 (1977), kur 3-nitro-4-benziloksi-a-(N-pakeistas aminometil)benzilo alkoholiai naudojami kaip pagrindinės tarpinės medžiagos. Renėsaus nikelio panaudojimas nitrogrupės redukcijai pasirodė netinkamas dėl sunkumų, susidarantių išskiriant gryną produktą be chromatografijos stadijos. Vienok pagrindinė 3-amino-4-benziloksi-a-(N-pakeistas aminometil)benzilo alkoholių gavimo procedūra, aprašyta minėtos publikacijos 1373 psl., apima ir varginančią bei sunkią chromatografijos ant silikagelio stadiją, kurioje kaip eliuentas naudojamas benzenas-etilacetatas.

Tokiu būdu, paprasto formoterolio fumarato (kaip dihidrato) gavimo būdo, sukeliančio nedidelį pavojų aplinkai, pav., nenaudojant panašių į benzeną tirpiklių, sukūrimas yra būtinas.

Išradimas susijęs su junginio bendros formulės I,

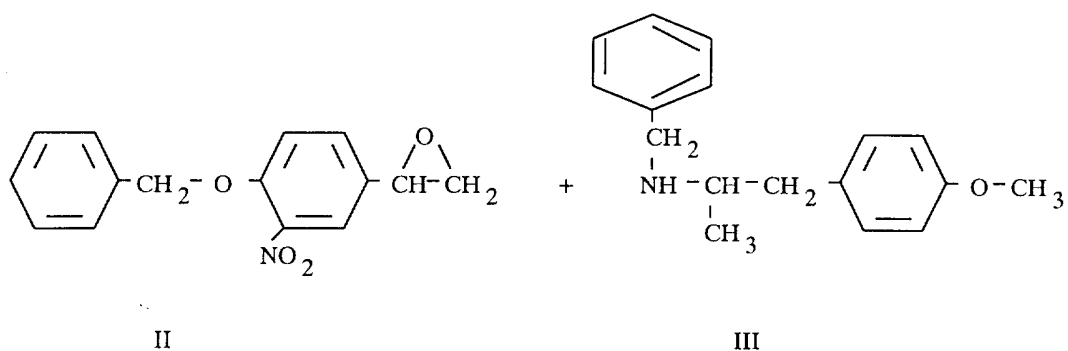


kurioje R^1 yra H arba tiesi ar šakota alkilo grupė, turinti 1-5 anglies atomus, A

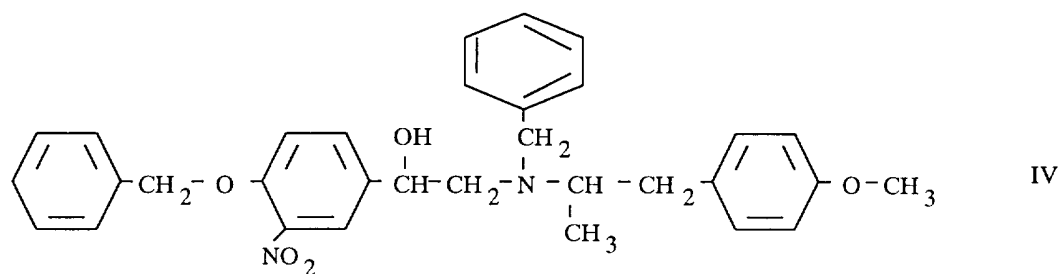
yra $R-\overset{\overset{|}{\text{N}^+}}{\text{N}}-R^2$, kur R yra H arba tiesi ar šakota alkilo grupė, turinti 1-5 anglies atomus, ir R^2 yra H arba tiesi ar šakota alkilo grupė, turinti 1-5 anglies

atomus; arba $\overset{\overset{|}{\text{N}^-}}{\text{N}}$, kur R yra toks pat, kaip nurodyta aukščiau, arba farmaciškai priimtino jo fumarato ir/arba solvatų, grynų racematų arba keturių izomerų mišinio formoje, gavimo būdu, kuriame

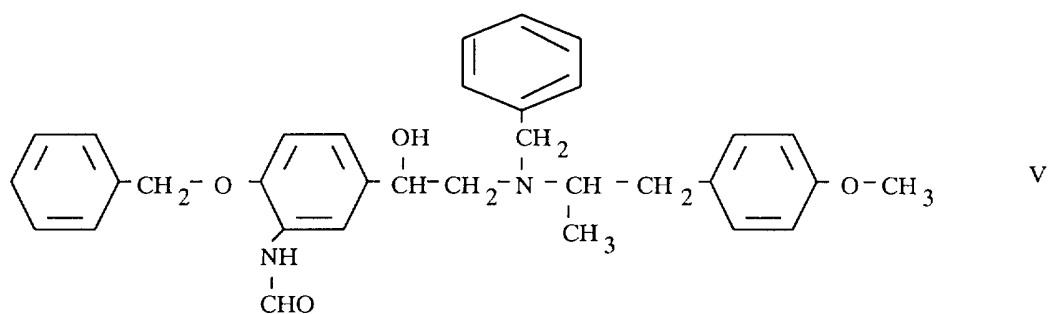
a) reaguojant



susidaro IV junginys



b) redukuojant ir formilinant IV junginį gaunamas V junginys,



c) sudaro V junginio fumaratą ir atskiria racematus kristalizacijos būdu,

d) ekstrahuoja V junginio norimo racemato bazę,

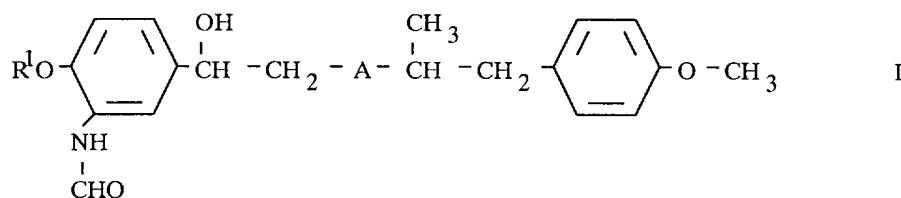
e) hidrina V junginio nurodytos bazės apsauginę benzilo grupę ir gauna I junginį,

kuriame A yra N-H ir R¹ yra H, ir, jeigu reikia,

f) sudaro I junginio fumaratą ir/arba solvatą, ir, jeigu reikia,

g) kada A yra arba $\text{R}-\text{N}^+-\text{R}^2$, kur R yra H arba tiesi ar šakota alkilo grupė, turinti 1-5 anglies atomus, ir R^2 yra H arba tiesi ar šakota alkilo grupė, turinti 1-5 anglies atomus; arba ---N---
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad \text{R}$, kur R yra toks pat, kaip nurodyta aukščiau, alkilina junginį gautą stadijoje e) arba f).

Išradimas taip pat susijęs su nauju I bendros formulės junginiu:

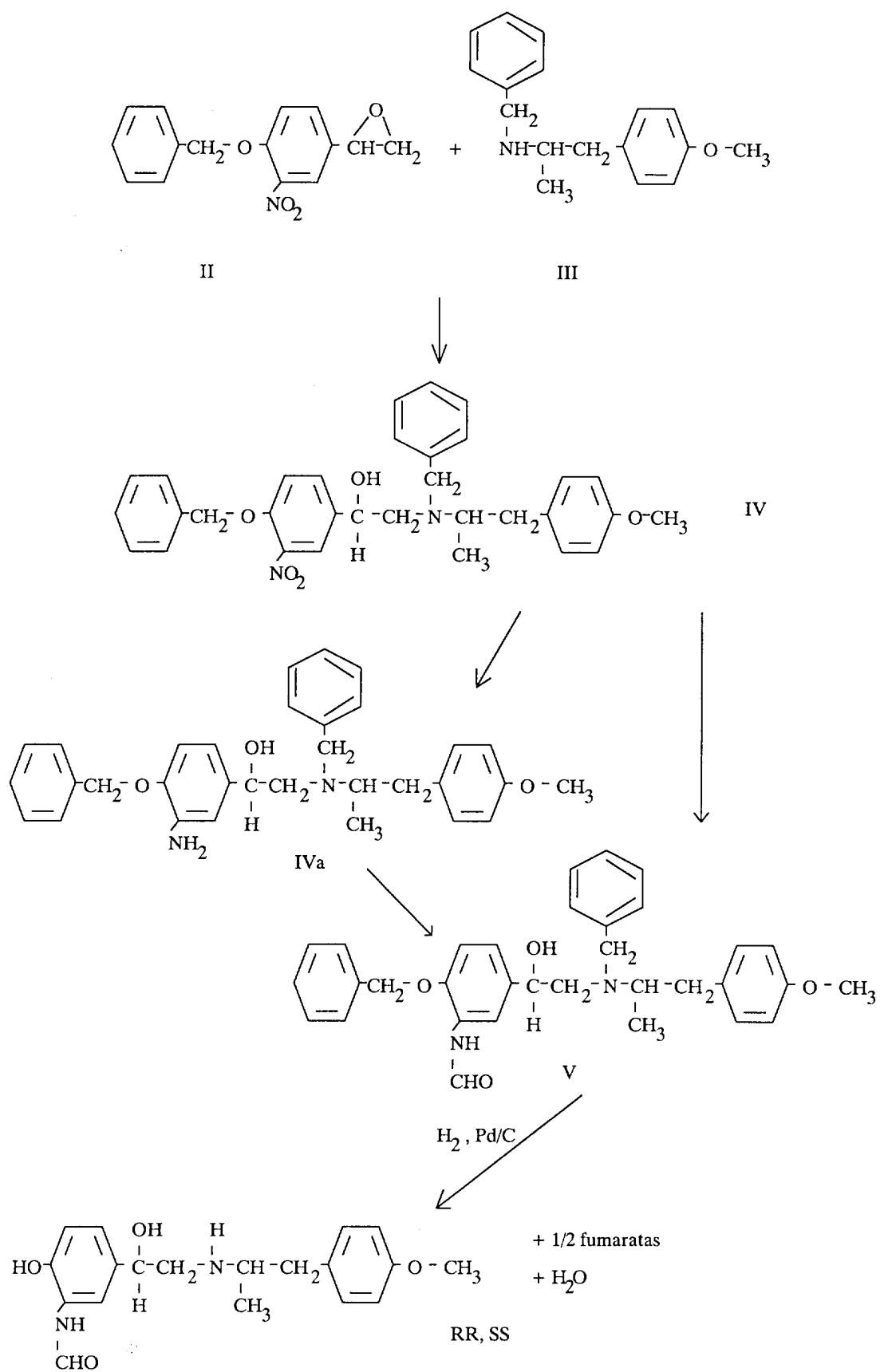


kurioje R^1 yra H arba tiesi ar šakota alkilo grupė, turinti 1-5 anglies atomus, A

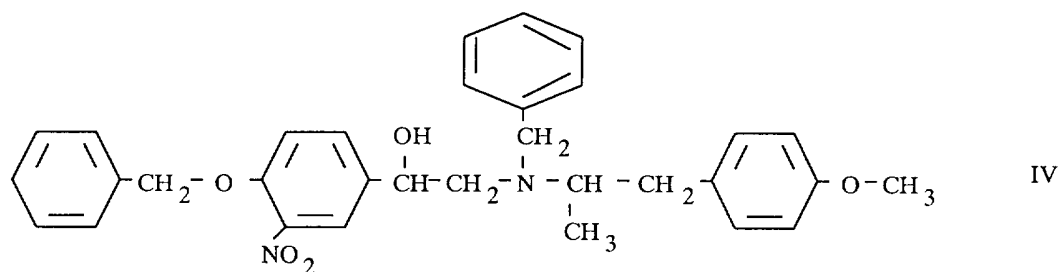
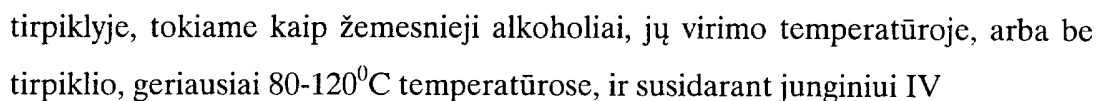
yra $\text{R}-\text{N}^+-\text{R}^2$, kur R yra H arba tiesi ar šakota alkilo grupė, turinti 1-5 anglies atomus, ir R^2 yra H arba tiesi ar šakota alkilo grupė, turinti 1-5 anglies

atomus; arba ---N---
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad \text{R}$, kur R yra toks pat, kaip nurodyta aukščiau, arba farmaciškai priimtiniu jo fumaratu ir/arba solvatu, grynų racematų arba keturių izomerų formoje.

Pradinis junginys - 4-benziloksi-3-nitrostireno oksidas (4-benziloksi-3-nitrofeniloksiranas) (II) gautas pagal metodą, aprašytą C.Kaiser ir kt., J. Med. Chem., 17, 49 (1974).



a) reaguojant



b) redukuojant ir formilinant junginį IV ir gaunant junginį V arba vienos stadijos reakcijoje su, pav., Renėjaus nikeliu/skruzdžių rūgštimi, arba dviejų stadijų reakcijoje (katalitinė nitrogrupės redukcija virš platinos grupės metalų poliariniame tirpiklyje, tokia kaip žemesnieji alkoholiai ir/arba esteriai, geriausiai PtO_2 metanolyje arba dar geriau Pt/C etilacetate, susidarant junginiui IVa, ir toliau jį formilinant 6-10 - kartiniu skruzdžių rūgšties pertekliumi). Formilinimą geriausiai atlikti 20-90 °C temperatūroje 1-20 val. Susidaręs junginio V dviejų racematų (RR + SS ir RS + SR) mišinys atskiriamas.

c) paverčiant amino bazę į jo fumarato druską ir atskiriant frakcine kristalizacija iš tirpiklių sistemos, kurią sudaro etilacetatas, izopropilacetatas ir/arba metilizobutylketonas. Labai efektyvi tirpiklių sistema, į kurią įeina nedideli kiekiai (pageidautina mažiau nei 15%) tirpiklių, kurių poliaringumas didesnis negu ką tik paminėtų, - tokių kaip dimetilformamidas (DMF), dimetilsulfoksidas (DMSO) ir/arba metanolis. Tinkamiausia tirpiklių sistema yra etilacetatas ir nedideli kiekiai dimetilformamido, dimetilsulfoksido arba metanolio. Tokio tirpiklio kaip DMF buvimas labai svarbus tirpumo padidinimui, tuo pačiu padidinant norimo diastereohero grynumą.

Stadija e) yra įprasta apsauginės benzilo grupės amino bazėje V hidrogenolizė, atliekama tradiciniais metodais, naudojant platinos, paladžio ir nikelio katalizatorius poliariniame tirpiklyje, tokiaime kaip etanolis, izopropanolis arba etilacetatas arba jų mišinys, normalioje ar paaukštintoje temperatūroje ir slėgyje. Paprasta formoterolio bazės kristalizacija iš izopropanolio arba dar geriau iš izopropanolio/vandens mišinio gali būti atlikta šioje stadijoje kaip paruošiamoji procedūra. Šią kristalizaciją reikėtų atlikti kuo žemesnėje temperatūroje (pav., $<45^{\circ}\text{C}$).

Formoterolis tolesnėje stadijoje f) gali būti paverstas į jo fumarato druską ir/arba solvatą, ir kristalinamas iš poliarinių tirpiklių (izopropanolis, etanolis ir kt. panašūs), turinčių kiek tai vandens (2-25%, geriausiai 20%), tam, kad gauti atitinkamas junginio (hidrato) kietos būklės savybes jo susmulkinimui (sutrynimui). Paprastai junginiai egzistuoja solvatų (hidratų) pavidale, tuo sudarant galimybes susidaryti įvairioms kristalų struktūroms (polimorfizmui).

Tirpikliai gali būti pilnai arba nepilnai nugarinami kiekvienoje proceso stadijoje. Dėl techninių priežasčių tirpiklių geriau nenugarinti.

Tais atvejais, kai formulėje I R yra tiesi arba šakota alkilo grupė, turinti 1-5 anglies atomus, tokia kaip metilas, etilas, propilas, izopropilas, reikalinga tolesnė

stadija g), kurioje junginys, gautas stadijoje e) arba stadijoje f) yra alkilinamas žinomais metodais, tokiais kaip nukleofilinis pavadavimas alkilo halogenidais arba redukcinis alkilinimas.

R junginio I apibrėžimuose dažniausiai yra vandenilis arba tiesi alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 3 anglies atomų.

Pavyzdžiai

Išradimas toliau iliustruojamas, bet neapribojamas, sekančiais pavyzdžiais.

Tyrimo metodai

Sintetintų junginių grynumas nustatytas, naudojant HPLC (aukšto slėgio skysčių chromatografija) sistemą su UV detekcija LiChrosphere RP Select B 5 mm (125 x 4 mm) kolonėlėje. Nustatymo sąlygos:

Sistema A:

Mobili fazė	: CH ₃ CN:fosfato buferis pH 4.95 (55:45)
Nustatymo bangos ilgis	: 280 nm
Srovės greitis	: 1.0 ml/min
Sulaikymo laikas	: II 4.8; III 1.9; IV 15 (RR, SS) 17 (RS, SR); IVa 6.7; V 5.5

Sistema B:

Mobili fazė	: CH ₃ CN:etanolis:fosfato buferis pH 4.95 (24:16:60)
Nustatymo bangos ilgis	: 280 (220) nm
Srovės greitis	: 1.0 ml/min

Sulaikymo laikas : V 40 (RR, SS) 48 (RS, SR)

Sistema C:

Mobili fazė : CH₃CN:etanolis:0.1M NH₄OAc 0.1M HOAc
(11:11:78)

Nustatymo bangos ilgis : 280 nm

Srovės greitis : 0.8 ml/min

Sulaikymo laikas : I 8.7

Reakcijos buvo pastoviai kontroliuojamos HPLC pagalba ir pateikiami duomenys apie išeigą ir grynumą paimti tiesiai iš chromatogramų, jeigu nenurodyta kitaip.

Gavimas

Junginio IV sintezė. (stadija a)

4-Benziloksi-3-nitrostireno oksidas (II, 0.5mol, 135.8g) ir p-metoksifenil-2-benzilaminopropanas (III, 0.55mol, 140.5g) maišomi azoto atmosferoje prie 90⁰C 69val. (be tirpiklio). Tamsios spalvos sirupą sudaro 94% junginio IV, kuriame diastereomerų santykis yra 43:57 (Sistema A).

Junginio V sintezė. (stadija b)

Metodas A (dvi stadijos). Tamsus sirupas (IV, 133.5g), ištirpintas 1.5l metanolio, hidrinamas virš PtO₂ x H₂O 2-4 barų slėgyje 3val. Gaunamas junginys IVa, kurio grynumas 91% (Sistema A). Nufiltravus ir nugarinus tirpiklį, pridedama 7-kartinis skruzdžių rūgšties perteklius ir paliekama stovėti 24val 20⁰C temperatūroje. Nugarinus gaunamas junginys V, kurio grynumas 87% (Sistema A). Reakcijos mišinys naudojamas be tolesnio valymo.

Alternatyvinė junginių IV ir V sintezė

4-Benziloksi-3-nitrostireno oksidas (II, 164mol, 44.5kg) ir p-metoksifenil-2-benzilaminopropanas (III, 179mol, 45.8kg) maišomi azoto atmosferoje 90⁰C temperatūroje 65val (be tirpiklio). Į tamsų sirupą, ištirpintą 350l etilacetato, sudedamas Pt/C (5.6kg). Po hidrinimo dujiniu vandeniliu ir nugarinimo gaunamas pusiau kietas junginys V, kurio grynumas 91.3%. Produktas naudojamas be tolesnio gryninimo.

Metodas B (viena stadija)

Tamsus sirupas (IV, 5.0g), Renėjaus nikelis (5g) ir 75% (tūris tūryje) vandeninė skruzdžių rūgštis (50ml) virinami 1val. Mišinys nufiltruojamas, praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas chloroformu. Ekstraktai perplaunami sočiu natrio hidrokarbonato tirpalu, vandeniu ir džiovinami (Na₂SO₄). Alyvos pavidalo liekana chromatografuojama silicio oksido kolonėlėje, kaip eliuentą naudojant petrolio eterio (40-60⁰C)/etilacetato mišinį (7.5:6). Gaunamas grynas junginys V (1.8g).

Diastereomerų atskyrimas (stadija c)

Į fumaro rūgšties tirpalą (0.62mol, 72.5g) 2l metanolio sudedamas reakcijos mišinys, susidedantis iš junginio V (apie 1.25mol) skruzdžių rūgštyje. Nugarinus tirpiklius prie 50⁰C, gautas rudas sirupas šildant ištirpinamas 7.5l etilacetato. Atšaldžius susidarantys šviesiai rudos spalvos junginio V fumarato kristalai nufiltruojami, perplaunami 1l etilacetato ir džiovinami vakuume prie 40⁰C 20val. Produktą (1.12mol, 654.7g) sudaro diastereomerų mišinys, kurių santykis 84:16 (Sistema B).

1.10mol (644.7g) junginio V fumarato 7.5l etilacetato pašildoma iki virimo, pridedama 750ml DMF ir skaidrus tirpalas paliekamas stovėti 4 paras kambario temperatūroje. Susidarę šviesiai rudos spalvos kristalai perplaunami 1.5l

etilacetato ir džiovinami vakuume 40⁰C temperatūroje 4val. Diastereomerų santykis 98.5:1.5. Kartojant perkristalinimo procedūrą, su gera išeiga gaunamas beveik 100% raceminio grynumo V junginys (Sistema B).

Junginio I sintezė

S t a d i j a d

Blokuota (N,O-dibenzilinta) formoterolio bazė V gaunama ekstrakcijos būdu iš junginio V fumarato (0.28mol, 164.1g), ekstrahuojant etilacetato (2l)/2M amoniako (1.5l) mišiniu.

S t a d i j a e

Hidrinant V junginį (0.28mol) etanolyje (2.5l) su 5% Pd/C (16.0g) prie 45 psi per naktį gaunama formoterolio bazė (0.23mol, 78g (82%)); po filtravimo ir tirpiklio nugarinimo jo grynumas 99.2%. Perkristalinus iš izopropanolio (1.1l) grynumas padidėja iki 99.8%. Dar didesnio grynumo (>99.9%) produktas gaunamas taikant alternatyvų perkristalinimo būdą, kurio esmę sudaro tai, kad naudojamas izopropanolio/vandens (pav., 85:15) mišinys ir palaikoma kuo žemesnė temperatūra (pav., <45⁰C).

S t a d i j a f

I formoterolio bazės (0.176mol, 60.6g) tirpalą 960ml izopropanolio ir 200ml vandens sudedama fumaro rūgštis (0.088mol, 10.21g). Pašildžius gaunamas skaidrus tirpalas. Laikant kambario temperatūroje susidaro kristalai, kurie nufiltruojami, perplaunami izopropanoliu (2 x 50ml) ir džiovinami vakuume prie 45⁰C dvi paras. Susidaręs formoterolio fumarato dihidratas (0.17mol, 69.7g) yra 99.2% grynumo ir 99.8% diastereomerinio grynumo (Sistema C).

^1H -BMR (Varian VXR, deuteruotas dimetilsulfoksidas, cheminis poslinkis m.d.):
 -CH(CH₃) - 0.99 (3H, dubletas); -CH(CH₃) - 3.0-3.1 (1H, multipletas);
 -CH(OH) - 4.60-4.65 (1H, multipletas); -CH₂-NH - 2.75-2.9 (2H, multipletas);
 -CH(CH₃)-CH₂ - 2.44-2.5, 2.75-2.9 (2H, du multipletai); OCH₃ - 3.73 (3H, singletas); -CHO - 9.61 (1H, dubletas); -NH-CHO - 8.29 (1H, dubletas);
 -CH=CH- - 6.49 (1H, singletas). Struktūrą patvirtinantys masės spektruose priskirti fragmentai yra m/z 345 (MH⁺, 100%); 327 (MH⁺ - H₂O, 27%); 166 (C₁OH₁5N₃O⁺, 7.2%).

N-[2-(3-Formamido-4-hidroksifenil)-2-hidroksietil]-N,N-dimetil-N-(p-metoksi-a-metilfeniletil)amonio fumarato sintezė

Formoterolio fumarato (500mg), natrio karbonato (200mg), metilo jodido (5ml) ir acetonitrilo (50ml) mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Nufiltravus ir nugarinus filtratą lieka pusiau kieta alyva, kuri plaunama chloroformu. Gaunama 341mg (66%) nevalyto N-[2-(3-formamido-4-hidroksifenil)-2-hidroksietil]-N,N-dimetil-N-(p-metoksi-a-metilfeniletil)amonio fumarato. Perkristalinus iš 95% etanolio gautas 98.6% grynumo produktas (HPLC sistema: Licrosphere RP Select B, 5mm, 129 x 4mm, 214nm, išplovimo iš acetonitrilo/fosfato buferio (50mM, pH 3) 16/84 į acetonitrilo/fosfato buferį (70/30) gradientas 1ml/min).

^1H -BMR: -CH(CH₃) - 1.17 (3H, dubletas); N-CH₃ - 3.2 (3H, singletas); N-CH₃ - 3.3 (3H, singletas); -CH(CH₃) - 4.0 (1H, multipletas); -CH(OH) - 5.1-5.2 (1H, platus dubletas); -CH(OH) - 6.1 (1H, platus singletas); OCH₃ - 3.76 (3H, singletas); -CHO - 8.31 (1H, singletas). masės spektre stebimas molekulinis pikas prie m/z 373, atitinka pasiūlytą struktūrą.

Išradime pasiūlytas naujas procesas, b e s i s k i r i a n t i s nuo žinomų formoterolio fumarato ir jo darinių gavimo būdų šiais pagrindiniais požymiais:

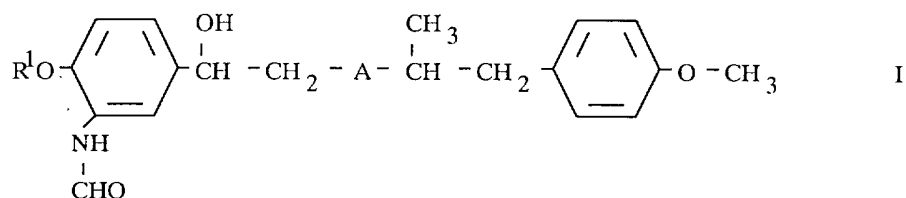
1. Epoksido, kaip pagrindinės medžiagos, panaudojimas.
2. Nitrogrupės redukcija ir formilinimas.

3. Galimas gretutinio tirpiklio panaudojimas racematų atskyrimui.

Naujas gavimo būdas yra patogesnis naudojimui, gaunamas galutinis produktas yra kur kas grynesnis, palyginus su tais pačiais junginiais, gautais aukščiau žinomais būdais

Išradimo apibrėžtis

1. Junginio, kurio bendra formulė I

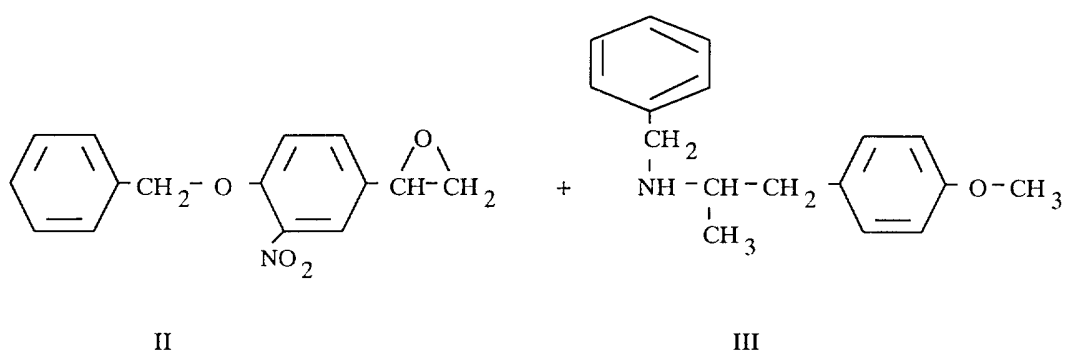


kurioje R^1 yra H arba tiesi ar šakota alkilo grupė, turinti 1-5 anglies atomus, A

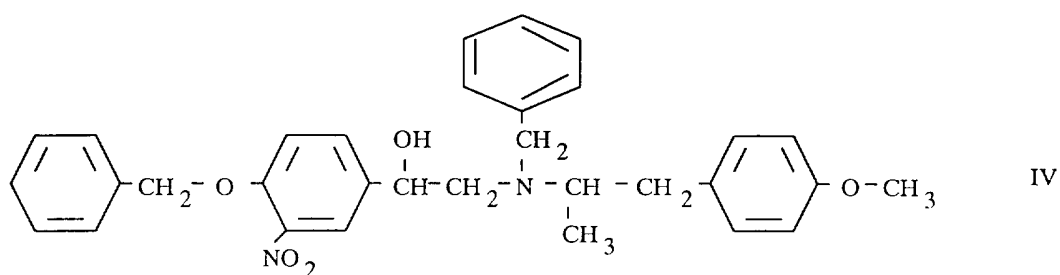
yra arba $R-\overset{\overset{|}{\text{R}}}{\underset{\underset{|}{\text{R}^2}}{\text{N}^+}}$, kur R yra H arba tiesi ar šakota alkilo grupė, turinti 1-5 anglies atomus, ir R^2 yra H arba tiesi ar šakota alkilo grupė, turinti 1-5 anglies

atomus; arba $\overset{\overset{\text{R}}{|}}{\text{N}^-}$, kur R yra toks pat, kaip nurodyta aukščiau, arba farmaciškai priimtino jo fumarato ir/arba solvatų, grynų racematų arba keturių izomerų mišinio formoje, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

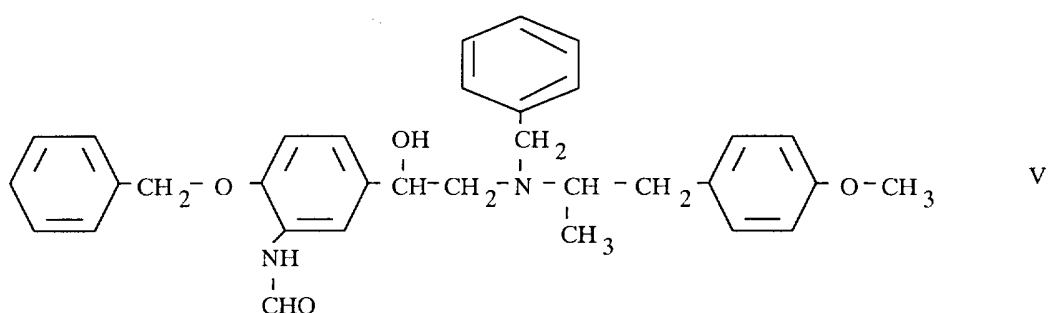
a) reaguoja junginys, turintis II formulę, su junginiu, turinčiu III formulę



ir susidaro IV junginys;



b) redukuoja ir formilina IV junginį ir susidaro V junginys;



c) sudaro V junginio fumaratą ir išskirsto racematus kristalizacijos būdu;

d) ekstrahuoja V junginio norimo racemato bazę;

e) hidrina V junginio nurodytos bazės apsauginę benzilo grupę ir gauna I junginį,

kuriame A yra $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}-\text{H} \\ \diagdown \end{array}$ ir R^1 yra H, ir, jeigu norima;

f) sudaro I junginio fumaratą ir/arba solvatą, ir, jeigu norima,

g) kai A yra arba $\begin{array}{c} | \\ \text{R}-\text{N}^+-\text{R}^2 \\ | \end{array}$, kur R yra H arba tiesi ar šakota alkilo grupė, turinti 1-5 anglies atomus, ir R^2 yra H arba tiesi ar šakota alkilo grupė, turinti 1-5

anglies atomus; arba $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ -\text{N}- \end{array}$, kur R yra tiesi ar šakota alkilo grupė, turinti 1-5 anglies atomus, ir R^1 yra toks pat, kaip nurodyta aukščiau, alkilina junginį, gautą stadijoje e) arba f).

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad stadiją a) atlieka tirpiklyje, tokiaame, kaip žemesnieji alkoholiai, virinant arba be tirpiklio, geriausiai 80-120⁰C temperatūrose.

3. Būdas pagal vieną iš 1-2 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad stadija b) yra vienos stadijos reakcija su Renėjaus nikeliu/skruzdžių rūgštimi arba dviejų stadijų reakcija, jungianti katalitinę nitrogrupės redukciją ir tolesnį formilinimą skruzdžių rūgšties pertekliumi.

4. Būdas pagal vieną iš 1-3 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad racematų atskyrimą kristalizacijos būdu c) stadijoje atlieka tirpiklių sistemoje, susidedančioje iš etilacetato, izopropilacetato ir/arba metilizobutylketono.

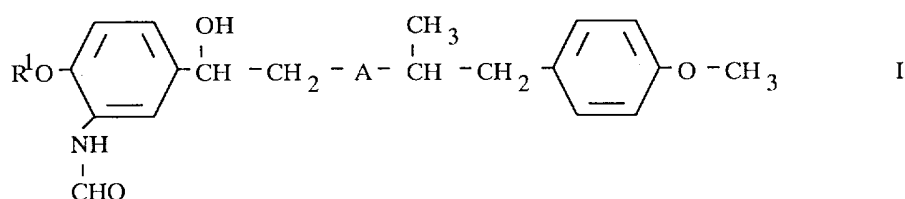
5. Būdas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad papildoma tirpiklių sistema turi nedidelius kiekius tirpiklių, labiau poliarinių negu nurodyta 4 punkte, tokių kaip dimetilformamidas, dimetilsulfoksidas ir/arba metanolis.

6. Būdas pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tinkamiausias poliaringesnių tirpiklių kiekis yra mažesnis negu 15%.

7. Būdas pagal vieną iš 1-6 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R ir R¹ yra vandenilis.

8. Būdas pagal vieną iš 1-6 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R ir/arba R² yra tiesios arba šakotos alkilo grupės, turinčios 1-5 anglies atomus.

9. Junginys bendros formulės I,



kurioje R^1 yra H arba tiesi ar šakota alkilo grupė, turinti 1-5 anglies atomus, A

yra arba
$$\begin{array}{c} | \\ R - N^+ - R^2 \\ | \end{array}$$
, kur R yra H arba tiesi ar šakota alkilo grupė, turinti 1-5 anglies atomus, ir R^2 yra H arba tiesi ar šakota alkilo grupė, turinti 1-5 anglies atomus; arba
$$\begin{array}{c} R \\ | \\ -N- \end{array}$$
, kur R yra toks pat, kaip nurodyta aukščiau, arba farmaciškai priimtinas jo fumaratas ir/arba solvatas, grynų racematų arba keturių izomerų mišinio formoje.