

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **040362**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

**2022.05.24**

(21) Номер заявки

**202091962**

(22) Дата подачи заявки

**2019.02.19**(51) Int. Cl. **C07B 47/00** (2006.01)**C07B 49/00** (2006.01)**C07B 51/00** (2006.01)**C07B 63/02** (2006.01)**C07F 5/02** (2006.01)**(54) СПОСОБ ПРОИЗВОДСТВА 4-БОРОНФЕНИЛАЛАНИНА**(31) **62/632862**(32) **2018.02.20**(33) **US**(43) **2020.11.30**(86) **PCT/JP2019/005984**(87) **WO 2019/163738 2019.08.29**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,****ЛТД. (JP)**

(72) Изобретатель:

**Царадник Петр (CZ), Штурц Антонин****(умер), Малинак Иржи, Кочи Ян (CZ)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**(56) **WO-A1-2017028751**

**HIROYUKI NAKAMURA ET AL.:** "A Practical Method for the Synthesis of Enantiomerically Pure 4-Borono-L-phenylalanine", BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF J, CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, vol. 73, no. 1, 1 January 2000 (2000-01-01), pages 231-235, XP008166752, ISSN: 0009-2673, DOI: 10.1246/BCSJ.73.231 [retrieved on 2001-10-31] \*scheme 1\* table 1

DATABASE WPI Week 201629 Thomson Scientific, London, GB; AN 2015-708031 XP002790804, -& CN 104 961 756 A (SHANGHAI INST TECHNOLOGY) 7 October 2015 (2015-10-07) abstract

(57) Данное изобретение относится к способу производства 4-боронфенилаланина (БФА) из 4-йодфенилаланина, в котором все функциональные группы аминокислоты защищены бензиловым способом защиты и в котором применяют галогенид изопропилмагния, стабилизированный связывающим основанием, и затем конденсируют полученный реагент Гриньяра со сложным эфиром борной кислоты. Конечная стадия реакции, каталитический гидрогенолиз или трансферный гидрогенолиз защитных групп аминокислоты, проходит после гидролиза боронатных эфирных групп.

**B1****040362****040362 B1**

### Область техники

В изобретении рассматривается способ производства 4-боронфенилаланина (БФА), в частности продукт, содержащий изотоп  $^{10}\text{B}$  и конфигурацию L-фенилаланина. Соединения уже известны; производные, содержащие изотоп  $^{10}\text{B}$  применяют в качестве лекарственных средств при лечении опухоли при так называемой бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ).

### Уровень техники

4-Боронфенилаланин (БФА) является боронированной аминокислотой со специфическим сродством к опухолям. БФА с изотопом  $^{10}\text{B}$  является клинически применяемым соединением для БНЗТ, где опухолевые клетки уменьшаются после облучения нейтронами.

В поисках практически осуществимого способа синтеза 4-боронфенилаланина, были опубликованы некоторые подходы с применением металлорганических промежуточных соединений.

Kuen-Wang et al. в EP 2865682 B1 описали способ синтеза 4-боронофенилаланина взаимодействием N-защищенного 4-галофенилаланина, боронирующего агента и литийорганического соединения.

Li et al. в WO 2017/028751 описали способ синтеза 4-боронофенилаланина взаимодействием N-защищенного 4-галофенилаланина, боронирующего агента, реагента Гриньяра и бис(2-метиламиноэтилового) эфира. Этот способ характеризуется применением простого метода без сложных многостадийных процессов.

### Сущность изобретения

#### Техническая проблема

Основной целью данного изобретения является синтез 4-бороно-фенилаланина со значительными технологическими преимуществами, такими как работа в мягких условиях реакции, экономия реагентов и катализаторов, минимальное количество побочных продуктов и значительное снижение очистки, необходимой для получения продукта для фармацевтических целей.

#### Решение проблемы

При исследовании боронирования в данных реакциях с реагентом Гриньяра, авторы данного изобретения неожиданно обнаружили лучшие условия боронирования в сочетании с защитой всех функциональных групп. Были найдены условия синтеза борной кислоты после защиты всех функциональных групп аминокислоты, а также затем условия каталитического удаления защитных групп в конфигурации аминокислоты.

Данное изобретение в основном указано ниже.

#### Пункт 1.

Способ производства 4-боронфенилаланина из 4-йодфенилаланина, отличающийся тем, что

на первой стадии реакции функциональную группу карбокси 4-йодфенилаланина защищают в виде бензилового эфира, и аминогруппу 4-йодфенилаланина защищают в виде производного дибензил- или бензилоксикарбонила, и затем йод в полученном защищенном 4-йодфенилаланине замещают галогенидом магния посредством реакции с галогенидом изопротилмагния, стабилизированным со связывающим основанием с получением галогенида 4-магния защищенного фенилаланина, причем связывающее основание выбирают из группы, состоящей из бис[2-(N,N-диметиламино)этилового]эфира, N,N,N',N'-тетраметилендиамина, 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана, N-метилморфолина и N,N,N',N'-пентаметилдиэтилентриамины;

на второй стадии реакции галогенид 4-магния защищенного фенилаланина, полученного на первой стадии реакции, замещают сложным эфиром борной кислоты общей формулы  $\text{B}(\text{OR}^3)_3$ , где  $\text{R}^3$  является алкилом с количеством атомов углерода 1-10, фенилом или бензилом, и полученную группу сложного эфира борной кислоты гидролизуют с получением защищенного 4-боронфенилаланина, и

на третьей стадии реакции с защищенного 4-боронфенилаланина, полученного на второй стадии реакции, снимают защиту каталитическим гидрогенолизом или трансферным гидрогенолизом с Pd катализатором, и реакционную смесь затем осаждают с основанием с получением 4-боронфенилаланина.

#### Пункт 2.

Способ по п.1, где

на первой стадии реакции защищенный 4-йодфенилаланин взаимодействует с галогенидом изопротилмагния, стабилизированным со связывающим основанием, где галогенидом является хлорид или бромид, и связывающее основание выбирают из группы, состоящей из бис[2-(N,N-диметиламино)этилового]эфира, N,N,N',N'-тетраметилендиамина, 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана, N-метилморфолина и N,N,N',N',N'-пентаметилдиэтилентриамины, при температуре от  $-20$  до  $20^\circ\text{C}$  в эфирной среде, при молярном отношении галогенида изопротилмагния к защищенному 4-йодфенилаланину от 1 до 1,5, с получением галогенид 4-магния защищенного фенилаланина,

на второй стадии галогенид 4-магния защищенного фенилаланина замещают сложным эфиром борной кислоты при температуре от  $-70$  до  $0^\circ\text{C}$  и при молярном отношении сложного эфира борной кислоты к галогениду 4-магния защищенного фенилаланина от 1 до 2, полученную группу боронового эфира затем гидролизуют в водной кислой среде при температуре от  $0$  до  $50^\circ\text{C}$  с получением защищенного 4-боронфенилаланина, и

на третьей стадии проводят отщепление защитных групп каталитическим гидролизом под давлени-

ем водорода от 0,1 до 10 МПа и при температуре от 15 до 120°C, в водной спиртовой среде, в присутствии органической или неорганической кислоты, с применением Pd катализатора в количестве от 1 до 150% мас., по отношению к защищенному 4-боронфенилаланину, и реакционную смесь осаждают основаниями до pH 5-8 при температуре от 0-50°C с получением 4-боронфенилаланина.

Пункт 3.

Способ по п.1 или 2, где связывающим основанием на первой стадии реакции является бис[2-(N,N-диметиламино)этиловый]эфир.

Пункт 4.

Способ по любому из пп.1-3, где реакцию замещения на первой стадии реакции проводят при температурах от -5 до 5°C в тетрагидрофурановой среде, при молярном отношении галогенида изопротилмагния к защищенному 4-йодфенилаланину 1,2.

Пункт 5.

Способ по любому из пп.1-4, где сложным эфиром борной кислоты на второй стадии реакции является метиловый или этиловый эфир, и реакцию проводят при температуре от -25 до -15°C.

Пункт 6.

Способ по любому из пп.1-5, где соотношение сложного эфира борной кислоты к галогениду 4-магния защищенного фенилаланина на второй стадии реакции составляет 1,5.

Пункт 7.

Способ по любому из пп.1-6, где на второй стадии реакции гидролиз проводят 3-5М водным раствором хлористоводородной кислоты при температуре 5-25°C.

Пункт 8.

Способ по любому из пп.1-7, где проводят каталитический гидрогенолиз, где Pd катализатором является Pd на угле в количестве 1-10% мас., по отношению к защищенному 4-боронфенилаланину, при температуре 30-70°C и при давлении водорода 0,5-2 МПа.

Пункт 9.

Способ по любому из пп.1-8, где трансферный гидрогенолиз на третьей стадии проводят предпочтительно с применением Pd на двуокиси кремния (содержание Pd 20%) в количестве 20-50 мас.% с добавлением муравьиной кислоты с применением предпочтительно 7-15% молярного избытка при 50-70°C.

Пункт 10.

Способ по любому из пп.1-9, где снятие защиты на третьей стадии реакции проводят в реакционной среде водного этанола с содержанием воды 20-50 об.% в присутствии хлористо-водородной кислоты в количестве 0,5-3, предпочтительно 1-2 молярных эквивалентов HCl по отношению к защищенному 4-боронфенилаланину.

Пункт 11.

Способ по любому из пп.1-10, где осаждение на третьей стадии проводят при pH 6-7 при температуре 5-15°C с применением NaOH или KOH.

Пункт 12.

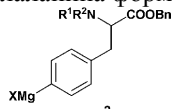
Способ по любому из пп.1-11, где после второй стадии реакции проводят дополнительную очистку полученного защищенного 4-боронфенилаланина с применением экстракции со сложными эфирными растворителями, в частности, этилацетатом, промывают раствором гидрокарбоната натрия и, при необходимости, дополнительно очищают активным углеродом, с получением очищенного защищенного 4-боронфенилаланина.

Пункт 13.

Способ по любому из пп.1-12, где указанный способ проводят с L-конфигурацией фенилаланина и/или с соединениями бора, обогащенными изотопом  $^{10}\text{B}$ .

Пункт 14.

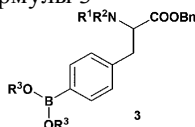
Галогенид 4-магния защищенного фенилаланина формулы 2



где  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  являются бензилом, или  $\text{R}^1$  бензилоксикарбонил,  $\text{R}^2$  является H; Bn является бензилом; X является Cl или Br в качестве промежуточного продукта в производстве 4-боронфенилаланина.

Пункт 15.

Защищенный 4-боронфенилаланин формулы 3



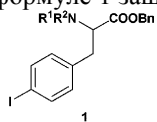
где  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  являются бензилом, или  $\text{R}^1$  является бензилоксикарбонил,  $\text{R}^2$  является H; Bn является бензилом;  $\text{R}^3$  является C1-C10 алкилом, фенилом или бензилом в качестве промежуточного продукта в производстве 4-боронфенилаланина.

## Действие изобретения

Описанная последовательность реакций в соответствии с данным изобретением в целом дает значительные технологические преимущества, такие как работа в мягких условиях реакции, экономия реагентов и катализаторов, минимальное количество побочных продуктов и значительное снижение очистки, необходимой для получения продукта для фармацевтических целей. Продукт получают с высоким выходом.

## Описание вариантов

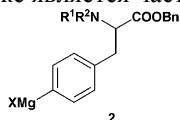
До проведения способа в соответствии с данным изобретением необходимо достаточно защитить функциональные группы 4-йодфенилаланина, в частности, пространственно. Карбоксильная группа защищена в виде группы бензилового эфира, аминогруппа защищена в виде производного дибензила (Вп) или бензилоксикарбонила (Z), как показано в формуле 1 защищенного 4-йодфенилаланина:



где  $R^1$  и  $R^2$  являются бензилом, или  $R^1$  является бензилоксикарбонилем,  $R^2$  является H; Вп является бензилом.

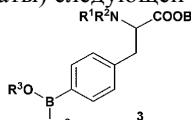
Защита групп аминокислоты бензилированием известна: М. Т. Reetz, *Tetrahedron Asymmetry* 1990, 1, (6), 375, Н. Nakamura et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2000, 73, 231.

При замене йода MgX группой на ядре защищенного 4-йодфенилаланина 1 также необходимо выбрать слегка криогенные условия, вместе с применением связывающего агента для галогенида изопротилмагния ( $iPrMgX$ ); реакция дает галогенид 4-магния защищенного фенилаланина формулы 2, который, в качестве промежуточного соединения, также является частью изобретения.



где  $R^1$  и  $R^2$  являются бензилом, или  $R^1$  является бензилоксикарбонилем,  $R^2$  является H; Вп является бензилом; X является Cl или Br.

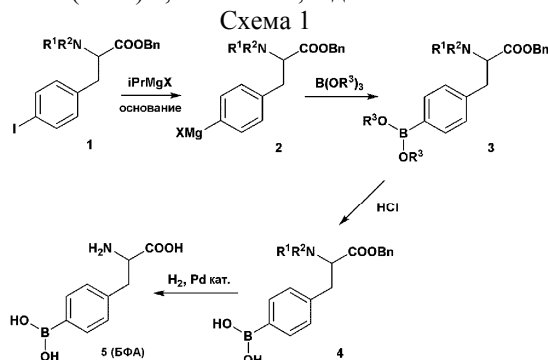
Реакцию реагента Гриньяра 2 со сложными эфирами борной кислоты необходимо проводить при температурах, наиболее предпочтительно, ниже  $-10^\circ\text{C}$ . Также как и указанный выше реагент Гриньяра 2, сложные эфиры бороновой кислоты (боронаты) следующей формулы 3 также не были описаны:



где  $R^1$  и  $R^2$  являются бензилом, или  $R^1$  является бензилоксикарбонилем,  $R^2$  является H; Вп является бензилом;  $R^3$  является C1-C10 алкилом, фенилом или бензилом.

Эти соединения не выделяют в способе в соответствии с данным изобретением. Сложные эфирные связи в боронате 3 гидролизуют, известными ранее способами, например, с концентрированными кислотами, такими как HCl, в лабораторных условиях.

После получения бороновой кислоты 4 (см. схему 1 ниже), защитные бензильные или бензилоксикарбонильные группы удаляют на аминокислоте каталитическим гидрированием или трансферным гидрированием на Pd катализаторах в условиях, обычных для катализа, т.е. при массовом отношении катализатора к субстрату в единицах или десятках процентов, по отношению к субстрату. Был достигнут высокий выход 4-боронфенилаланина (БФА) 5, более 80%, и даже с более высокой чистотой.



где  $R^1$  и  $R^2$  являются бензилом, или  $R^1$  является бензилоксикарбонилем,  $R^2$  является H; Вп является бензилом;  $R^3$  является C1-C10 алкилом, фенилом или бензилом; X является Cl или Br.

Объектом решения в соответствии с данным изобретением является способ получения 4-боронфенилаланина 5 из защищенного 4-йодфенилаланина 1, в котором карбоксильная функциональная

группа защищена в виде бензилового эфира, и аминокетильная группа защищена в виде бензилоксикарбонилата или, предпочтительно, производного дибензила, где на первой стадии реакции йод замещают галогенидом магния в защищенном 4-йодфенилаланином 1 с помощью реакции с галогенидом изопропилмагния, стабилизированным со связывающим основанием, что дает галогенид 4-магния защищенного фенилаланина 2.

Галогеном в галогениде изопропилмагния является хлор или бром, предпочтительно, хлор. Связывающими основаниями являются, например, бис[2-(N,N-диметиламино)этиловый] эфир, ТМЭДА (N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин), ДАБЦО (1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан), NMM (N-метилморфолин), N,N,N',N',N'-пентаметилдиэтилентриамин, предпочтительно бис[2-(N,N-диметиламино)этиловый] эфир.

Реакцию на первой стадии реакции проводят при температурах от -20 до 20°C, предпочтительно от -5 до 5°C в эфирной среде, предпочтительно в тетрагидрофуране, при молярных отношениях  $iPrMgX$  к субстрату 1-1,5, предпочтительно 1,2.

Замещение группы галогенида 4-магния защищенного фенилаланина 2 на второй стадии реакции бороновой группой, что позволяет получить производное боронового эфира 3, проводят со сложными эфирами борной кислоты формулы  $B(OR)_3$ , где R является алифатическим алкилом с 1-10 атомами углерода, фенилом или бензиломом, предпочтительно, метилом или этилом. Применяемые температуры являются криогенными, например, от -70 до 0°C, предпочтительно от -25 до -15°C. Отношение сложного эфира борной кислоты к субстрату 2 составляет 1-2 моль, предпочтительно 1,5.

На второй стадии реакции проводят гидролиз сложных эфирных групп бороновой функциональной группы соединения 3, предпочтительно, без выделения, с применением, предпочтительно, водных кислот, предпочтительно, хлористо-водородной кислоты, в концентрации 3-5 моль/л, при температурах 0-50°C, предпочтительно 5-25°C. Неочищенный продукт, защищенный 4-боронофенилаланин 4, обычно экстрагируют сложными эфирными растворителями, предпочтительно, этилацетатом, очищают промыванием раствором гидрокарбоната натрия и воды. При необходимости он может быть тщательно очищен, например, активированным углем, и после его концентрации получают маслянистый продукт, очищенный защищенный 4-боронофенилаланин 4, или, другими словами, 4-бороно-N,N-добензил-(или бензилоксикарбонил)фенилаланинбензиловый эфир с выходом вплоть до 90% теоретического.

На третьей стадии реакции, защитные группы бензила и бензилоксикарбонилата удаляют в конфигурации аминокислоты защищенного 4-боронофенилаланина 4, полученного на второй стадии реакции, с применением каталитического гидрогенолиза или трансферного гидрогенолиза. Применяют катализаторы, содержащие Pd, например, катализатор Перлмана, Pd на окиси алюминия, предпочтительно, Pd/C (Pd на активированном угле) или Pd/SiO<sub>2</sub> (Pd на двуокиси кремния). Содержание Pd на носителях обычно составляет 1-20 мас.%. Количество катализатора определяют по чистоте исходных материалов, требуемых скоростей реакции и температур. Обычно оно составляет 1-150 мас.% по отношению к гидрированному веществу, однако способ в соответствии с данным изобретением предпочтительно позволяет применять только 1-10 мас.%, при времени реакции только несколько часов. Температуры дебензилирования могут быть выбраны из 15-120°C, предпочтительно 30-70°C. Давление водорода составляет 0,1-10 МПа, предпочтительно давление должно быть выше атмосферного, например 0,5-2 МПа. Среда для гидрогенолиза состоит из спиртов, предпочтительно водных, с содержанием воды 20-50 об.%. Применяемая среда является кислой с добавлением неорганических кислот (серной, фосфорной, предпочтительно, хлористо-водородной), хотя возможно также применять органические кислоты (уксусную, метансульфоновую, толуолсульфоновую, бензойную, трифторуксусную). Кислоты применяют в количестве 0,5-3 молярных эквивалента по отношению к субстрату, защищенному 4-боронофенилаланину 4, предпочтительно, 1-2 молярных эквивалента.

Альтернативно, трансферное гидрирование может применяться для удаления защитных групп. Трансферное гидрирование успешно проводят с применением подходящих доноров водорода, предпочтительно, муравьиной кислоты и применяют Pd на двуокиси кремния в качестве катализатора.

После гидрогенолиза неочищенный продукт, 4-боронофенилаланин 5, получают осаждением с основанием при pH 5-8, предпочтительно 6-7, при температуре 0-50°C, предпочтительно 5-15°C, а предпочтительным основанием является NaOH или KOH. Продукт не должен быть высушен, и его предпочтительно далее очищают, например, повторяющимся осаждением из гидрохлорида.

Способ может применяться и для рацемических производных фенилаланина, и для D-формы, L-формы и для продуктов до различной степени обогащенных изотопом <sup>10</sup>B. Способ в соответствии с данным изобретением предлагает высокий выход конечного продукта, 80% при расчете до предшественника 1, низкую трудоемкость способа и, следовательно, высокую эффективность производства. Синтез бороновых кислот 4 проводят *in situ* из предшественника 1 в обычных условиях, в короткое время и с высокой селективностью, более 80%, и после оптимизированного гидрогенолиза он дает конечный продукт, БФА 5.

### Примеры

Пример 1. 4-Бороно-N,N-добензил-L-фенилаланинбензиловый эфир 4.

685 г (1,146 моль) гидрохлорида 4-йод-N,N-добензил-L-фенилаланинбензилового эфира 1 раство-

ряют в 800 мл дихлорметана и превращают в основание экстрагированием с 5% раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу, после ее концентрации, разбавляют 540 мл высушенного ТГФ.

750 мл ТГФ и 260 мл бис[2-(N,N-диметиламино)этилового] эфира (1,38 моль) и 690 мл 2М раствора в ТГФ хлорида изопропилмагния загружают в 6-литровую колбу и перемешивают при температуре 10-15°C в течение 30 мин. Реакционную смесь затем охлаждают до 0°C и добавляют раствор 4-йод-N,N-добензил-L-фенилаланинбензилового эфира в ТГФ, и смесь перемешивают при 0-5°C до завершения реакции по ВЭЖХ. Затем реакционную смесь охлаждают до -20°C и туда добавляют 190 мл триметилбората (1,72 моль). В течение более 2 ч реакционную смесь нагревают до температуры лаборатории и перемешивают в течение еще 2 ч. Реакцию завершают нейтрализацией с 1400 мл 4М HCl. Экстракцию проводят с 680 мл этилацетата, органическую фазу отделяют и промывают 550 мл 5% раствора гидрокарбоната натрия и 2×400 мл воды. После концентрации получают 580 г 4-бороно-N,N-добензил-L-фенилаланинбензилового эфира в форме желтого масла.

Пример 2. 4-Бороно-L-фенилаланин 5, БФА.

Концентрат, содержащий 100,9 г (0,21 моль) 4-бороно-N,N-добензил-L-фенилаланинбензилового эфира 4 растворяют в 280 мл этанола, 43 мл деминерализованной воды и туда добавляют 37 мл 35% HCl (0,42 моль), и раствор помещают в автоклав. Гидрогенолиз катализируют Pd/C (10 г, 5% Pd, 50% воды) под давлением водорода 0,5-1,2 МПа и температурах вплоть до 60°C, и реакцию отслеживают ВЭЖХ. После завершения реакции катализатор отделяют фильтрацией, и фильтрат осаждают с 30% водным раствором NaOH до pH 6-7. После охлаждения до 0-5°C кристаллы БФА отфильтровывают с выходом 84% теоретического. Дальнейшую очистку проводят осаждением с 30% водным раствором NaOH из раствора гидрохлорида. Полученный выход после очистки составляет 91%, и чистота по ВЭЖХ составляет 99,0% с содержанием L-фенилаланина менее 1%.

Пример 3. К раствору 4-бороно-N,N-добензил-L-фенилаланинбензилового эфира 4 (4,3 г, 0,009 моль) в 25 мл этанола добавляют 1,2 г катализатора Pd/SiO<sub>2</sub> (содержание Pd 20%, содержание воды 55%). Смесь нагревают до 50-70°C, и раствор муравьиной кислоты (4,5 мл) в 20 мл этанола добавляют в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивают при 50-70°C в течение 3 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Катализатор отфильтровывают, и при перемешивании и сохранении температуры 5-15°C полученный раствор нейтрализуют до pH 6-7 с гидроксидом натрия. После охлаждения до 0-5°C кристаллы БФА отфильтровывают с выходом 80% теоретического.

#### Промышленная применимость

Изобретение относится к новому способу производства 4-боронфенилаланина, в частности продукта с изотопом <sup>10</sup>B и с конфигурацией L-фенилаланина, применяемого в бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) для лечения опухолей.

Описан новый синтез 4-боронфенилаланина, в котором применяют реакцию Гриньяра в сочетании с бензиловой защитой функциональных групп и оптимизированными методами удаления защитных групп, который является экономически более предпочтительным, менее трудозатратным и дает высокий выход. Описанная последовательно реакция в соответствии с данным изобретением в целом обеспечивает значительные технологические преимущества, такие как работа в мягких условиях реакции, экономия реагентов и катализаторов и минимальное количество побочных продуктов. Общий выделенный выход составляет 70-80%, а чистота (99% ВЭЖХ) подходит для фармацевтического применения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ производства 4-боронфенилаланина из 4-йодфенилаланина, отличающийся тем, что на первой стадии реакции функциональную группу карбокси 4-йодфенилаланина защищают в виде бензилового эфира, и аминогруппу 4-йодфенилаланина защищают в виде производного добензил- или бензил-оксикарбонилла, и затем йод в полученном защищенном 4-йодфенилаланине замещают галогенидом магния посредством реакции с галогенидом изопропилмагния, стабилизированным со связывающим основанием с получением галогенида 4-магния защищенного фенилаланина, причем связывающее основание выбирают из группы, состоящей из бис[2-(N,N-диметиламино)этилового]эфира, N,N,N',N'-тетраметиленамина, 1,4-диазабцикло[2.2.2]октана, N-метилморфолина и N,N,N',N',N'-пентаметилдиэтилентриамина;

на второй стадии реакции галогенид 4-магния защищенного фенилаланина, полученного на первой стадии реакции, замещают сложным эфиром борной кислоты общей формулы B(OR<sup>3</sup>)<sub>3</sub>, где R<sup>3</sup> является алкилом с количеством атомов углерода 1-10, фенилом или бензилом, и полученную группу сложного эфира борной кислоты гидролизуют с получением защищенного 4-боронфенилаланина, и

на третьей стадии реакции с защищенного 4-боронфенилаланина, полученного на второй стадии реакции, снимают защиту каталитическим гидрогенолизом или трансферным гидрогенолизом с Pd катализатором, и реакционную смесь затем осаждают с основанием с получением 4-боронфенилаланина.

2. Способ по п.1, где на первой стадии реакции защищенный 4-йодфенилаланин взаимодействует с галогенидом изопропилмагния, стабилизированным со связывающим основанием, где галогенидом является хлорид или бромид, и связывающее основание выбирают из группы, состоящей из бис[2-(N,N-

диметиламино)этилового]эфира, N,N,N',N'-тетраметилендиамина, 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана, N-метилморфолина и N,N,N',N'-пентаметилдиэтилентриамина, при температуре от -20 до 20°C в эфирной среде, при молярном отношении галогенида изопротилмагния к защищенному 4-йодфенилаланину от 1 до 1,5, с получением галогенид 4-магния защищенного фенилаланина,

на второй стадии галогенид 4-магния защищенного фенилаланина замещают сложным эфиром борной кислоты при температуре от -70 до 0°C и при молярном отношении сложного эфира борной кислоты к галогениду 4-магния защищенного фенилаланина от 1 до 2, полученную группу боронового эфира затем гидролизуют в водной кислой среде при температуре от 0 до 50°C с получением защищенного 4-боронфенилаланина, и

на третьей стадии проводят отщепление защитных групп каталитическим гидролизом под давлением водорода от 0,1 до 10 МПа и при температуре от 15 до 120°C, в водной спиртовой среде, в присутствии органической или неорганической кислоты, с применением Pd катализатора в количестве от 1 до 150 мас.% по отношению к защищенному 4-боронфенилаланину, и реакцию смесь осаждают основаниями до pH 5-8 при температуре от 0-50°C с получением 4-боронфенилаланина.

3. Способ по п.1 или 2, где связывающим основанием на первой стадии реакции является бис[2-(N,N-диметиламино)этиловый] эфир.

4. Способ по любому из пп.1-3, где реакцию замещения на первой стадии реакции проводят при температурах от -5 до 5°C в тетрагидрофурановой среде, при молярном отношении галогенида изопротилмагния к защищенному 4-йодфенилаланину 1,2.

5. Способ по любому из пп.1-4, где сложным эфиром борной кислоты на второй стадии реакции является метиловый или этиловый эфир, и реакцию проводят при температуре от -25 до -15°C.

6. Способ по любому из пп.1-5, где соотношение сложного эфира борной кислоты к галогениду 4-магния защищенного фенилаланина на второй стадии реакции составляет 1,5.

7. Способ по любому из пп.1-6, где на второй стадии реакции гидролиз проводят 3-5М водным раствором хлористо-водородной кислоты при температуре 5-25°C.

8. Способ по любому из пп.1-7, где проводят каталитический гидрогенолиз, где Pd катализатором является Pd на угле в количестве 1-10 мас.%, по отношению к защищенному 4-боронфенилаланину, при температуре 30-70°C и при давлении водорода 0,5-2 МПа.

9. Способ по любому из пп.1-8, где трансферный гидрогенолиз на третьей стадии проводят предпочтительно с применением Pd на двуокиси кремния (содержание Pd 20%) в количестве 20-50 мас.% с добавлением муравьиной кислоты с применением предпочтительно 7-15% молярного избытка при 50-70°C.

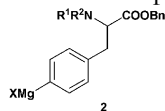
10. Способ по любому из пп.1-9, где снятие защиты на третьей стадии реакции проводят в реакционной среде водного этанола с содержанием воды 20-50 об.% в присутствии хлористо-водородной кислоты в количестве 0,5-3, предпочтительно 1-2 мол.экв. HCl по отношению к защищенному 4-боронфенилаланину.

11. Способ по любому из пп.1-10, где осаждение на третьей стадии проводят при pH 6-7 при температуре 5-15°C с применением NaOH или KOH.

12. Способ по любому из пп.1-11, где после второй стадии реакции проводят дополнительную очистку полученного защищенного 4-боронфенилаланина с применением экстракции со сложноэфирными растворителями, в частности этилацетатом, промывают раствором гидрокарбоната натрия и при необходимости дополнительно очищают активным углеродом с получением очищенного защищенного 4-боронфенилаланина.

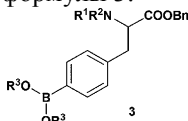
13. Способ по любому из пп.1-12, где указанный способ проводят с L-конфигурацией фенилаланина и/или с соединениями бора, обогащенными изотопом <sup>10</sup>B.

14. Галогенид 4-магния защищенного фенилаланина формулы 2:



где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> являются бензилом; Bn является бензилом; X является Cl или Br; в качестве промежуточного продукта в производстве 4-боронфенилаланина.

15. Защищенный 4-боронфенилаланин формулы 3:



где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> являются бензилом; R<sup>3</sup> является C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкилом, в качестве промежуточного продукта в производстве 4-боронфенилаланина.

