

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 046484

(13) B1

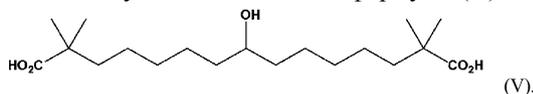
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | |
|--|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.03.20</p> <p>(21) Номер заявки
202290119</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2020.06.19</p> | <p>(51) Int. Cl. C07C 315/00 (2006.01)
C07C 317/36 (2006.01)
C07C 51/09 (2006.01)
C07C 59/245 (2006.01)
C07C 67/307 (2006.01)
C07C 69/62 (2006.01)
C07C 67/313 (2006.01)
C07C 69/738 (2006.01)
C07C 67/31 (2006.01)
C07C 69/732 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)</p> |
|--|---|

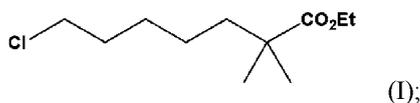
(54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ БЕМПЕДОЕВОЙ КИСЛОТЫ

- | | |
|---|--|
| <p>(31) 62/864,873</p> <p>(32) 2019.06.21</p> <p>(33) US</p> <p>(43) 2022.06.06</p> <p>(86) PCT/US2020/038622</p> <p>(87) WO 2020/257571 2020.12.24</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭСПЕРИОН ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)</p> <p>(72) Изобретатель:
Копп Ричард, Абдельнассер Мохамед,
Саймарусти Кристофер М., Лейн
Джонатан, Баркман Майкл, Амин
Расидул, Купер Артур Джон, Гопал
Дамодарагоундер (US), Зелиг Филипп
(AT)</p> <p>(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)</p> <p>(56) CN-A-109721486</p> | <p>WO-A2-2004067489
WO-A1-2018218147
Hilfiker R., Blatter, F., von Raumer M.:
"Relevance of Solid-state Properties for Pharmaceutical
products" In: HILFIKER R.: "Polymorphism in the
Pharmaceutical Industry", January 2006 (2006-01),
WILEY-VCH, WEINHEIM (DE), XP002528052, ISBN:
978-3-527-31146-0, pages 1-19, abstract, pages 7-14,
paragraph 1.4, page 15, paragraph 1.6
MINO R. CAIRA E.D. - MONTCHAMP
JEAN-LUC: "Crystalline Polymorphism of Organic
Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY;
[TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY], SPRINGER,
BERLIN, DE, vol. 198, January 1998 (1998-01),
pages 163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022, DOI:
10.1007/3-540-69178-2_5 [retrieved on 1999-02-26]
abstract * bridging paragraph *; pages 165-166, pages
177-180, paragraph 3.1
STEPHEN BYRN ET AL.: "Pharmaceutical Solids:
A Strategic Approach to Regulatory Considerations",
PHARMACEUTICAL RESEARCH, vol. 12, no. 7,
January 1995 (1995-01), pages 945-954, XP055531015,
DOI: 10.1023/A:1016241927429, abstract, pages 946-953;
figures 1, 2, 9, 11
EP-A1-3666750
WO-A2-2020141419</p> |
|---|--|

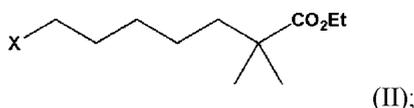
(57) Изобретение раскрывает способ получения соединения формулы (V)



включающий: (а) контактирование этилизобутирата с замещенным 5-хлорпентаном в присутствии первого основания с образованием соединения формулы (I)



(b) контактирование соединения формулы (I) с солью формулы $[M]^+[X]^-$ с образованием соединения формулы (II)

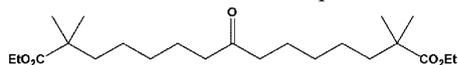


B1

046484

046484 B1

(с) контактирование соединения формулы (II) с толуолсульфонилметилизоцианидом в присутствии второго основания с образованием первого промежуточного соединения и контактирование первого промежуточного соединения с кислотой с образованием соединения формулы (IV)



(IV);

и (d) контактирование соединения формулы (IV) с восстановителем с образованием второго промежуточного соединения и контактирование второго промежуточного соединения с гидролизующим основанием с образованием соединения формулы (V). Изобретение обеспечивает эффективный способ получения бемпедоевой кислоты высокой степени очистки, которая может быть использована в качестве активного фармацевтического ингредиента.

046484 B1

046484 B1

Перекрестная ссылка

Настоящая заявка заявляет преимущество и приоритет заявки на патент США № 62864873, поданной 21 июня 2019 г., полное содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки.

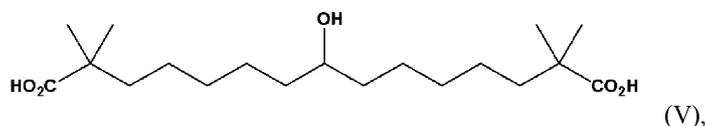
Предпосылки создания изобретения

Разработка надежных, экономически выгодных и эффективных способов получения фармацевтически активных соединений с желаемым выходом и чистотой остается серьезной проблемой. Бемпедовая кислота (8-гидрокси-2,2,14,14-тетраметилпентадекандиовая кислота) представляет собой разрабатываемое соединение для лечения широкого спектра заболеваний, включая заболевания печени и сердечно-сосудистые заболевания. Соответственно, желателен способ синтеза бемпедовой кислоты (8-гидрокси-2,2,14,14-тетраметилпентадекандиовой кислоты), в соответствии с которым продукт имеет профили чистоты и примесей, требуемые регулирующими органами для производства коммерциализируемого лекарственного продукта.

Сущность изобретения

Авторы изобретения открыли эффективный способ получения бемпедовой кислоты высокой степени очистки, а также высокочистые, стабильные формы бемпедовой кислоты, подходящие для использования в качестве активного фармацевтического ингредиента.

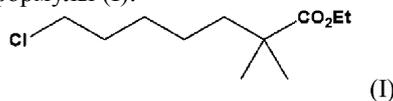
В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы получения соединения формулы (V):



или его фармацевтически приемлемой соли. Соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемая соль, могут быть высокой степени очистки. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы получения фармацевтического вещества, включающего соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль, где фармацевтическое вещество включает соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль в количестве более 99,0 мас.%, от общей массы фармацевтического вещества.

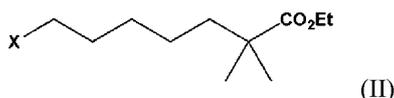
В различных вариантах осуществления настоящего изобретения способ обычно включает:

(a) контактирование этилизобутирата с замещенным 5-хлорпентаном в присутствии первого основания с образованием соединения формулы (I):



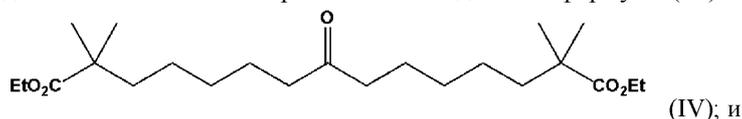
где замещенный 5-хлорпентан выбран из группы, состоящей из 1-бром-5-хлорпентана и 1-йод-5-хлорпентана;

(b) контактирование соединения формулы (I) с солью формулы $[M]^+[X]^-$ с образованием соединения формулы (II):



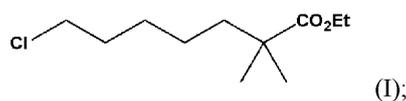
где $[M]^+$ выбран из группы, состоящей из Li^+ , Na^+ и K^+ , где $[X]^-$ выбран из группы, состоящей из Br^- и I^- ;

(c) контактирование соединения формулы (II) с толуолсульфонилметилизоцианидом в присутствии второго основания с образованием первого промежуточного соединения и контактирование первого промежуточного соединения с кислотой с образованием соединения формулы (IV):

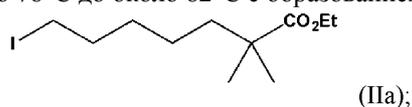


(d) контактирование соединения формулы (IV) с восстановителем с образованием второго промежуточного соединения и контактирование второго промежуточного соединения с гидролизующим основанием с образованием соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли.

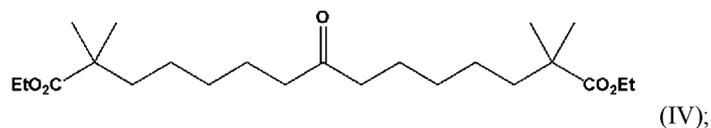
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ включает: (a) контактирование 1-бром-5-хлорпентана с примерно 1-1,21 мол.экв. этилизобутирата в присутствии диизопропиламида лития при температуре в диапазоне около $-20^{\circ}C$ до около $0^{\circ}C$ с образованием соединения формулы (I):



(b) контактирование соединения формулы (I) примерно с 1,1 мол.экв. йодида натрия в 2-бутаноне при температуре в диапазоне около 78°C до около 82°C с образованием соединения формулы (IIa):



(c) контактирование соединения формулы (IIa) с толуолсульфонилметилизоцианидом в присутствии трет-пентоксида натрия в диметилацетамиде при температуре в диапазоне от около -20°C до около 10°C с образованием промежуточного соединения и контактирование промежуточного соединения с кислотой при температуре в диапазоне от около -10°C до около 35°C с образованием соединения формулы (IV):



и (d) контактирование соединения формулы (IV) с примерно 0,35 мол.экв. боргидрида натрия с образованием второго промежуточного соединения и контактирование второго промежуточного соединения с гидроксидом натрия в растворе с образованием соединения формулы (V).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает:

(e) очистку соединения формулы (V) с получением фармацевтического вещества, включающего очищенное количество соединения формулы (V).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, очистка соединения формулы (V) включает:

(f) доведение pH раствора, включающего соединение формулы (V), до около 6;

(g) экстракцию соединения формулы (V) из раствора с использованием метил-трет-бутилового эфира с получением раствора метил-трет-бутилового эфира, включающего соединение формулы (V);

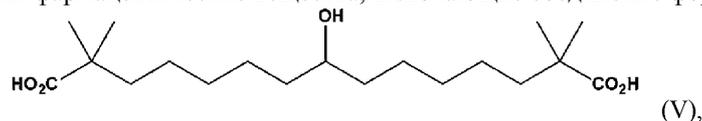
(h) замену метил-трет-бутилового эфира из раствора метил-трет-бутилового эфира этилацетатом с получением этилацетатного раствора, включающего соединение формулы (V);

(i) фильтрацию этилацетатного раствора, включающего соединение формулы (V), через силикагель;

(j) кристаллизацию соединения формулы (V) с использованием этилацетата и воды с получением кристаллической формы соединения формулы (V); и

(k) перекристаллизацию кристаллической формы соединения формулы (V) с использованием этилацетата и воды с получением фармацевтического вещества, включающего очищенное количество соединения формулы (V).

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает бемпедовую кислоту высокой степени очистки или очищенную бемпедовую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль. Например, в настоящей заявке описаны фармацевтические вещества, включающие соединение формулы (V):



или его фармацевтически приемлемую соль, где фармацевтическое вещество включает соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль в количестве более 99,0 мас.%, от общей массы фармацевтического вещества.

В различных вариантах осуществления фармацевтическое вещество включает кристаллическую форму соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическое вещество включает соединение формулы (V) в количестве более 99,0 мас.%, от общей массы фармацевтического вещества.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтические композиции или составы, включающие бемпедовую кислоту высокой степени очистки или ее фармацевтически приемлемую соль, такие как фармацевтические вещества, описанные в настоящей заявке. Например, фармацевтическая композиция может включать фармацевтическое вещество по изобретению (например, фармацевтическое вещество, включающее соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль в количестве более 99,0 мас.%, от общей массы фармацевтического вещества); и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может включать терапевтически эффективное количество фармацевтического вещества по изобретению; и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает кристаллическую форму соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Очищенную бемпедовую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль; кристаллическую форму бемпедовой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли; фармацевтическое вещество по изобретению (например, фармацевтическое вещество, включающее соединение формулы (V) или его

фармацевтически приемлемую соль в количестве более 99,0 мас.%, от общей массы фармацевтического вещества); или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно использовать для лечения различных состояний и заболеваний, описанных в настоящей заявке. Например, способы лечения могут включать ингибирование аденозинтрифосфатцитратлиазы (ACL), ингибирование синтеза холестерина и/или подавление биосинтеза жирных кислот. В некоторых вариантах осуществления состояние или заболевание может представлять собой гиперлипидемию, такую как первичная гиперлипидемия, и способы включают лечение гиперлипидемии, такой как первичная гиперлипидемия. В некоторых вариантах осуществления заболевание может представлять собой сердечно-сосудистое заболевание, и способы включают лечение сердечно-сосудистого заболевания. В различных вариантах осуществления способы лечения могут включать улучшение или снижение уровня холестерина липидов низкой плотности (LDL-C), холестерина липидов невысокой плотности (non-HDL-C), общего холестерина в сыворотке (TC), аполипопротеина В (apoB) и/или высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP).

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 представляет иллюстративную схему реакции по настоящему изобретению для синтеза бемпедоевой кислоты (т.е. соединения формулы (V)), как описано в примере 1, где схема реакции включает синтез фармацевтического вещества, включающего соединение формулы (V) в количестве более 99,0 мас.%, от общей массы фармацевтического вещества.

Фиг. 2 представляет иллюстративный ^1H -ЯМР спектр соединения формулы (V).

Фиг. 3 представляет иллюстративный ^{13}C -ЯМР спектр соединения формулы (V).

Фиг. 4 представляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму кристаллической формы соединения формулы (V), как дополнительно описано в примере 1.

Фиг. 5 представляет наложение кривых дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и термогравиметрического анализа (TGA) кристаллической формы соединения формулы (V), как дополнительно описано в примере 1.

Фиг. 6 представляет изотерму сорбции воды кристаллической формы соединения формулы (V).

Подробное описание изобретения

Было обнаружено, что бемпедоевая кислота, включая ее фармацевтически приемлемые соли, может быть получена с высокой чистотой и/или в больших количествах. В различных вариантах осуществления представлена кристаллическая форма бемпедоевой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

Способы получения бемпедоевой кислоты, описанные в настоящей заявке, могут обеспечить фармацевтическое вещество, содержащее высокий уровень или количество бемпедоевой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, частично благодаря контролю образования трудноудаляемых примесей в процессе синтеза.

Кроме того, представлено фармацевтическое вещество с кристаллической формой бемпедоевой кислоты высокой чистоты или ее фармацевтически приемлемой соли, например, где фармацевтическое вещество включает кристаллическую форму бемпедоевой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, и где фармацевтическое вещество включает бемпедоевую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в количестве более 99,0 мас.%, от общей массы фармацевтического вещества.

I. Определения.

Для облегчения понимания настоящего изобретения ниже определен ряд терминов и фраз.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой принадлежит это изобретение. Используемые в настоящей заявке сокращения имеют свое обычное значение в области химии и биологии. Приведенные в настоящей заявке химические структуры и формулы построены в соответствии со стандартными правилами химической валентности, известными в области химии.

На протяжении всего описания, где композиции и наборы описаны как имеющие, включающие или содержащие определенные компоненты, или где процессы и способы описаны как имеющие, включающие или содержащие конкретные стадии, предполагается, что, кроме того, существуют композиции и наборы по настоящему изобретению, которые состоят по существу из, или состоят из, перечисленных компонентов, и что существуют процессы и способы в соответствии с настоящим изобретением, которые состоят по существу из, или состоят из, перечисленных стадий обработки.

В заявке, где говорится, что элемент или компонент включен и/или выбран из списка перечисленных элементов или компонентов, следует понимать, что элемент или компонент может быть любым из перечисленных элементов или компонентов, или элемент или компонент может быть выбран из группы, состоящей из двух или более перечисленных элементов или компонентов.

Кроме того, следует понимать, что элементы и/или особенности композиции или способа, описанные в настоящей заявке, могут быть объединены различными способами, не выходя за рамки сущности и объема настоящего изобретения, будь то явные или подразумеваемые в настоящей заявке. Например, если делается ссылка на конкретное соединение, это соединение можно использовать в различных вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению и/или в способах по настоящему изобретению, если из контекста не следует иное. Другими словами, в рамках настоящей заявки варианты осуществления были описаны и изображены таким образом, чтобы можно было написать и подготовить

четкую и краткую заявку, но предполагается и будет понятно, что варианты осуществления могут быть по-разному объединены или разделены без отступления от настоящих идей и изобретения(изобретений). Например, должно быть понятно, что все характерные признаки, описанные и показанные в настоящей заявке, могут быть применимы ко всем аспектам изобретения(изобретений), описанного и изображенного в настоящей заявке.

Термин "и/или" используется в настоящем раскрытии для обозначения либо "и", либо "или", если не указано иное.

Следует понимать, что выражение "по меньшей мере один из" включает по отдельности каждый из перечисленных объектов после этого выражения и различные комбинации двух или более из перечисленных объектов, если иное не следует из контекста и применения. Выражение "и/или" в связи с тремя или более перечисленными объектами следует понимать как имеющее то же значение, если из контекста не следует иное.

Использование термина "включают", "включает", "включающий", "имеют", "имеет", "имеющий", "содержат", "содержит" или "содержащий", включая их грамматические эквиваленты, обычно следует понимать как неограниченное и неограничивающее, например, не исключая дополнительных не перечисленных элементов или стадий, если иное специально не указано или не следует из контекста.

При использовании термина "около" перед количественным значением, настоящее изобретение также включает само конкретное количественное значение, если специально не указано иное. При использовании в настоящей заявке термин "около" относится к $\pm 10\%$ отклонению от номинального значения, если иное не указано или не следует из контекста.

Если указана молекулярная масса, а не абсолютное значение, например, полимера, тогда молекулярную массу следует понимать как среднюю молекулярную массу, если иное не указано или не следует из контекста.

Следует понимать, что порядок стадий или порядок выполнения определенных действий не имеет значения, пока настоящее изобретение остается работоспособным. Более того, две или более стадии или действия могут выполняться одновременно.

В различных местах настоящего описания переменные или параметры раскрыты в группах или в диапазонах. В частности, предполагается, что описание включает каждую отдельную субкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, целое число в диапазоне от 0 до 40 специально предназначено для индивидуального раскрытия 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 и 40, а целое число в диапазоне от 0 до 20 специально предназначено для индивидуального раскрытия 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20.

Использование любых и всех примеров или вводного слова перед примером в настоящей заявке, например "такой как" или "включая", предназначено просто для лучшей иллюстрации настоящего изобретения и не налагает ограничения на объем изобретения, если не заявлено. Никакие формулировки в описании не следует истолковывать как указывающие на какой-либо не заявленный элемент как существенный для практического применения настоящего изобретения.

Как правило, процентное содержание в композициях указано по массе, если не указано иное. Кроме того, если переменная не сопровождается определением, то используется предыдущее определение переменной.

При использовании в настоящей заявке "фармацевтически приемлемая соль" относится к любой соли кислотной или основной группы, которая может присутствовать в соединении по настоящему изобретению, и эта соль совместима с фармацевтическим введением. Например, одна или обе карбоновокислотные группы бемпедоевой кислоты могут быть преобразованы в фармацевтически приемлемую соль(соли).

Как известно специалистам в данной области, "соли" соединений могут быть производными неорганических или органических кислот и оснований. Примеры кислот включают, но не ограничиваются ими, хлористоводородную, бромистоводородную, серную, азотную, перхлорную, фумаровую, малеиновую, фосфорную, гликолевую, молочную, салициловую, янтарную, толуол-*p*-сульфоновую, винную, уксусную, лимонную, метансульфоновую, этансульфоновую, муравьиную, бензойную, малоновую, нафталин-2-сульфоновую и бензолсульфоновую кислоту. Другие кислоты, такие как щавелевая, хотя сами по себе не являются фармацевтически приемлемыми, могут быть использованы при получении солей, используемых в качестве промежуточных соединений при получении соединений, описанных в настоящей заявке, и их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

Примеры оснований включают, но не ограничиваются ими, гидроксиды щелочных металлов (например, натрия и калия), гидроксиды щелочноземельных металлов (например, магния и кальция), аммиак и соединения формулы NW_4^+ , где W представляет собой C_{1-4} алкил и т.п.

Примеры солей включают, но не ограничиваются ими, ацетат, адипат, альгинат, аспарат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, флукогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат,

метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, тозилат, ундеканат и т.п. Другие примеры солей включают анионы соединений по настоящему изобретению, соединенные с подходящим катионом, таким как Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , NH_4^+ и NW_4^+ (где W может быть C_{1-4} алкильной группой) и т.п.

Предполагают, что для терапевтического использования соли соединений настоящего изобретения являются фармацевтически приемлемыми. Однако соли кислот и оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение, например, при получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения.

При использовании в настоящей заявке "фармацевтическая композиция" или "фармацевтический состав" относится к комбинации активного агента с носителем, инертным или активным, что делает композицию особенно подходящей для диагностического или терапевтического применения *in vivo* или *ex vivo*.

Фразы "фармацевтически приемлемый" и "фармакологически приемлемый" при использовании в настоящей заявке относятся к соединениям, молекулярным объектам, композициям, веществам и/или лекарственным формам, которые не вызывают неблагоприятных, аллергических или других нежелательных реакций при введении животному или человеку, в зависимости от ситуации. Для введения человеку препараты должны соответствовать стерильности, пирогенности и общим стандартам безопасности и чистоты, как того требует Ведомство по биологическим стандартам FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов). "Фармацевтически приемлемый" и "фармакологически приемлемый" могут означать одобренные, или которые могут быть одобрены, регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или соответствующим агентством в странах, отличных от США, или которые перечислены в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее, предназначенные для животных и, в частности, для людей.

При использовании в настоящей заявке "носитель" относится к веществу, композиции или растворителю, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующему в переносе или транспортировке фармацевтического агента, такого как бемпедовая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, из одного органа или части тела к другому органу или части тела.

При использовании в настоящей заявке "фармацевтически приемлемый эксципиент" относится к веществу, которое способствует введению активного агента и/или абсорбции субъектом, и может быть включено в композиции по настоящему изобретению, не вызывая значительного неблагоприятного токсикологического воздействия на пациента. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых эксципиентов включают воду, NaCl, обычные физиологические растворы, такие как фосфатно-солевой буферный раствор, эмульсии (например, такие как эмульсии масло/вода или вода/масло), лактат Рингера, нормальная сахароза, нормальная глюкоза, связующие, наполнители, разрыхлители, смазки, покрытия, подсластители, ароматизаторы, солевые растворы (например, раствор Рингера), спирты, масла, желатины, углеводы, такие как лактоза, амилоза или крахмал, сложные эфиры жирных кислот, гидроксиметилцеллюлоза, поливинилпирролидин, и красители и т.п. Такие препараты можно стерилизовать и, при желании, смешивать со вспомогательными агентами, такими как лубриканты, консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, соли для воздействия на осмотическое давление, буферы, красители и/или ароматические вещества и т.п., которые не вступают в нежелательную реакцию с соединениями по изобретению. Примеры эксципиентов см. в Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA (1975).

При использовании в настоящей заявке "лечащий" или "лечение" включает любой эффект, например, уменьшение, снижение, модуляцию, улучшение или устранение, который приводит к улучшению состояния, заболевания, расстройства и т.п. или облегчению их симптомов. Лечение может заключаться в выздоровлении, улучшении или, по меньшей мере, частичном облегчении расстройства. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой излечение заболевания.

При использовании в настоящей заявке "уменьшение" симптома или симптомов (и грамматические эквиваленты этой фразы) означает уменьшение серьезности или частоты симптома(симптомов) или устранение симптома(симптомов).

При использовании в настоящей заявке "эффективное количество" или "терапевтически-эффективное количество" относится к количеству соединения (например, соединения по настоящему изобретению), достаточному для достижения благоприятных или желаемых результатов. Эффективное количество можно вводить за одно или несколько введений, применений или дозировок, и оно не предназначено для ограничения конкретной лекарственной формой или путем введения. При использовании в настоящей заявке термин "лечение" включает любой эффект, например, уменьшение, снижение, модуляцию, улучшение или устранение, который приводит к улучшению состояния, заболевания, расстройства и т.п. или облегчению их симптомов.

При использовании в настоящей заявке "субъект" и "пациент" используются взаимозаменяемо и относятся к организму, который подлежит лечению способами и композициями по настоящему изобретению. Такими организмами предпочтительно являются млекопитающие (например, человек, мышь, кры-

са, морская свинка, собака, кошка, лошадь, корова, свинья или не относящийся к человеку примат, такой как обезьяна, шимпанзе, бабуин и резус) и более предпочтительно человек.

При использовании в настоящей заявке "заболевание", "расстройство", "состояние" или "болезнь" можно использовать взаимозаменяемо, если иное не указано или не следует из контекста, относится к состоянию или состоянию здоровья пациента или субъекта, подлежащего лечению соединением, фармацевтическими веществами, фармацевтической композицией или способом, представленными в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления соединения и способы, описанные в настоящей заявке, включают уменьшение или устранение одного или нескольких симптомов заболевания, расстройства или состояния или болезни, например, посредством введения соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли.

При использовании в настоящей заявке "введение" означает пероральное введение, введение в виде суппозитория, местный контакт, внутривенное, парентеральное, внутрибрюшинное, внутримышечное, внутриочаговое, интратекальное, внутричерепное, интраназальное или подкожное введение или имплантацию устройства с медленным высвобождением, например мини-осмотического насоса, субъекту. Введение осуществляется любым путем, включая парентеральный и чрескожный (например, буккальный, сублингвальный, небный, десневой, назальный, вагинальный, ректальный или трансдермальный). Парентеральное введение включает, например, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, внутрикожное, подкожное, внутрибрюшинное, внутрижелудочковое и внутричерепное введение. Другие способы доставки включают, но не ограничиваются ими, использование липосомальных композиций, внутривенной инфузии, трансдермальных пластырей и т.д. Под "совместным введением" подразумевается, что описанную в настоящей заявке композицию вводят одновременно, непосредственно перед или сразу после введения одной или нескольких дополнительных терапий (например, противоракового средства, химиотерапевтического средства или лечения для нейродегенеративного заболевания). Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно или можно вводить совместно пациенту. Под совместным введением подразумевается одновременное или последовательное введение соединения по отдельности или в комбинации (более одного соединения или агента). Таким образом, при желании препараты можно комбинировать с другими активными веществами (например, для уменьшения метаболического разложения).

При использовании в настоящей заявке "заболевание печени" обычно относится к заболеванию, расстройству и/или состоянию, поражающему печень, и может иметь широкий диапазон степени тяжести, включая, например, простое накопление жира в гепатоцитах (стеатоз), макровезикулярный стеатоз, перипортальное и лобулярное воспаление (стеатогепатит), цирроз, фиброз, рак печени и печеночную недостаточность.

При использовании в настоящей заявке "жировая болезнь печени" ("FLD"), которую также называют "ожирение печени", относится к заболеванию, ведущему к повреждению печени, вызванному аномальным накоплением жира в клетках печени. FLD может возникать по различным причинам, включая чрезмерное потребление алкоголя и нарушения обмена веществ, например, связанные с инсулинорезистентностью, ожирением и гипертонией.

При использовании в настоящей заявке "неалкогольная жировая болезнь печени" ("NAFLD") относится к спектру нарушений, возникающих в результате накопления жира в клетках печени у людей, не злоупотреблявших алкоголем. В самой легкой форме NAFLD относится к стеатозу печени.

При использовании в настоящей заявке "заболевание печени, вызванное приемом лекарственных средств" или "токсическое поражение печени" относится к заболеванию или состоянию, при котором активный агент вызвал повреждение печени.

При использовании в настоящей заявке "алкогольная болезнь печени", также называемая "алкогольное поражение печени", относится к заболеванию, вызванному накоплением жира в клетках печени, вызванным, по меньшей мере частично, приемом алкоголя. Примеры включают, но не ограничиваются ими, такие заболевания, как алкогольная простая жировая болезнь печени, алкогольный стеатогепатит ("ASH"), алкогольный фиброз печени, алкогольный цирроз печени, алкогольная жировая болезнь печени и т.п. Следует отметить, что алкогольный стеатогепатит еще называют алкогольным жировым гепатитом, и он включает алкогольный фиброз печени.

При использовании в настоящей заявке "ожирение печени при беременности" относится к состояниям острого ожирения печени, которые могут возникнуть во время беременности и могут быть опасными для жизни.

При использовании в настоящей заявке "изменение липидного метаболизма" относится к наблюдаемым (измеримым) изменениям по меньшей мере в одном аспекте липидного обмена, включая, но не ограничиваясь ими, общее содержание липидов в крови, холестерин липопротеинов высокой плотности в крови, холестерин липопротеинов низкой плотности в крови, холестерин липопротеинов очень низкой плотности в крови, триглицериды в крови, липопротеин (а) в крови, аполипопротеин А-1 крови, аполипопротеин Е крови и неэтерифицированные жирные кислоты в крови.

При использовании в настоящей заявке "изменение метаболизма глюкозы" относится к наблюдаемым (измеримым) изменениям по меньшей мере в одном аспекте метаболизма глюкозы, включая, но не

ограничиваясь ими, общее содержание глюкозы в крови, инсулин в крови, соотношение инсулина и глюкозы в крови, чувствительность к инсулину и потребление кислорода.

При использовании в настоящей заявке "очищенная бемпедоевая кислота" означает, что при выделении в виде твердого вещества фармацевтическое вещество содержит по меньшей мере 95 мас.% 8-гидрокси-2,2,14,14-тетраметилпентадекандиовой кислоты в расчете на общую массу фармацевтического вещества. В некоторых вариантах осуществления очищенная бемпедоевая кислота означает, что при выделении в виде твердого вещества фармацевтическое вещество содержит по меньшей мере 99,0 мас.% 8-гидрокси-2,2,14,14-тетраметилпентадекандиовой кислоты в расчете на общую массу фармацевтического вещества. Кроме того, очищенная бемпедоевая кислота может включать ее фармацевтически приемлемую соль, если иное не указано или не следует из контекста.

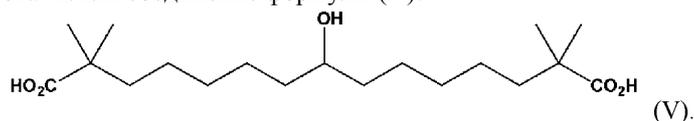
При использовании в настоящей заявке реакция, которая является "по существу завершенной" означает, что реакция содержит больше чем около 80 мас.%, желаемого продукта. В некоторых вариантах осуществления по существу завершенная реакция содержит больше чем около 90 мас.%, желаемого продукта. В некоторых вариантах осуществления по существу завершенная реакция содержит больше чем около 95 мас.%, желаемого продукта. В некоторых вариантах осуществления по существу завершенная реакция содержит больше чем около 97 мас.%, желаемого продукта.

Если не указано иное, все описанные в настоящей заявке рентгеновские порошковые дифрактограммы (XRPD) соответствуют рентгеновским порошковым дифрактограммам, измеренным с использованием источника излучения Си Ка, и кристаллические формы бемпедоевой кислоты анализируют при помощи XRPD (рентгеновской порошковой дифракции) при температуре окружающей среды.

II. Кристаллические формы бемпедоевой кислоты.

A. Кристаллическая бемпедоевая кислота.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает кристаллическую форму 8-гидрокси-2,2,14,14-тетраметилпентадекандиовой кислоты, которая также известна и указана в настоящей заявке как "бемпедоевая кислота" и/или соединение формулы (V):



В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы (V) может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2θ): $10,3\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$ и $20,7\pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы (V) может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2θ): $10,3\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $17,6\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $20,4\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$ и $22,6\pm 0,2$.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы (V) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, выраженной через угол дифракции 2θ и, необязательно, межплоскостные расстояния d и относительную интенсивность (выраженную как процент относительно наиболее интенсивного пика), как показано в табл. 1.

Данные рентгеновской порошковой дифракции
кристаллической формы соединения формулы (V)

Угол [2 θ]	межплоскостное расстояние d [Å]	Относительная интенсивность [%]
5,2	16,84	2,33
10,3	8,61	70,75
10,4	8,48	78,65
11,8	7,51	2,88
13,7	6,44	2,72
15,5	5,73	8,08
15,6	5,67	7,16
17,3	5,12	8,20
17,6	5,04	18,72
17,9	4,95	100,00
18,8	4,73	42,30
19,5	4,55	21,42
19,7	4,51	15,07
20,4	4,35	16,93
20,7	4,29	23,95
21,1	4,21	5,78
22,0	4,05	13,87
22,6	3,94	17,54
23,1	3,84	7,78
23,6	3,78	4,97
23,9	3,73	6,19
24,7	3,60	1,98
25,8	3,46	3,04
26,3	3,39	2,10
27,5	3,24	13,36
29,2	3,06	3,86
30,2	2,96	1,27
30,8	2,90	5,34
31,3	2,86	1,40
31,9	2,81	2,95
32,9	2,72	1,27
34,4	2,61	5,98
35,1	2,56	2,07
36,2	2,48	3,16
37,2	2,42	2,37
37,9	2,37	1,79

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы (V) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу такой, как показано на фиг. 4.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы (V) существует в моноклинной кристаллической системе и имеет пространственную группу P2₁/c. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы (V) характеризуется параметрами кристаллографической элементарной ячейки, как указано в табл. 2.

Таблица 2

Параметры элементарной ячейки кристаллической формы соединения формулы (V)

Размеры ячейки	элементарной	a=17,9209(8) Å	$\alpha=90^\circ$
		b=9,8547(5) Å	$\beta=106,834(10)^\circ$
		c=12,2775(6)	$\gamma=90^\circ$
Объем		2075,35(17) Å ³	
Z		4	
Плотность (расчетная)		1,102 мг/м ³	

Кристаллическая форма соединения формулы (V) также может быть охарактеризована в соответствии с температурой фазового перехода первого рода. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы (V) имеет температуру фазового перехода первого рода, как определено дифференциальной сканирующей калориметрией, в диапазоне от около 82°C до около 94°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы (V) имеет температуру фазового перехода первого рода, как определено дифференциальной сканирующей

калориметрией, в диапазоне около 90°C до около 94°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы (V) имеет температуру фазового перехода первого рода, как определено дифференциальной сканирующей калориметрией, около 92°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы (V) имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу такую же, как показано на фиг. 5.

Кристаллическая форма соединения формулы (V) также может характеризоваться в соответствии с ее приростом массы/потерей массы как функцией температуры. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы (V) демонстрирует снижение массы, как определено термогравиметрическим анализом, от около 0,1% до около 0,7% при нагревании до около 200°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы (V) демонстрирует снижение массы, как определено термогравиметрическим анализом, меньше чем или равное примерно 0,7% при нагревании до около 200°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы (V) имеет кривую термогравиметрического анализа, по существу такую же, как показано на фиг. 5.

Кристаллическая форма соединения формулы (V) также может характеризоваться в соответствии с ее свойствами сорбции воды. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы (V) демонстрирует изменение массы, как определено динамической сорбцией паров, от около 0,01% до около 0,05% при относительной влажности 80% и температуре 25°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы (V) демонстрирует изменение массы, как определено динамической сорбцией паров, около 0,03% при относительной влажности 80% и температуре 25°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы (V) имеет изотерму сорбции воды, измеренную при 25°C, по существу такую же, как показано на фиг. 6.

Следует понимать, что ссылка в настоящей заявке на бемпедовую кислоту или очищенную бемпедовую кислоту включает кристаллическую форму бемпедовой кислоты, если иное не указано или не следует из контекста.

В. Кристаллические формы солей бемпедовой кислоты.

Кроме того, было обнаружено, что можно получить различные кристаллические формы солей бемпедовой кислоты. В частности, следующие противоионы образовывали кристаллические формы солей бемпедовой кислоты: аммоний, натрий, калий, кальций (две кристаллические формы), L-лизин, диэтиламин, этилендиамин, пиперазин, бетаин, трометамин и изоникотинамид.

(i) Кристаллическая форма бетаиновой соли бемпедовой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соли бемпедовой кислоты представляет собой кристаллическую бетаиновую соль бемпедовой кислоты. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая бетаиновая соль бемпедовой кислоты может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2θ): $6,2\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$ и $25,6\pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая бетаиновая соль бемпедовой кислоты может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2θ): $6,2\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $16,1\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$ и $27,2\pm 0,2$.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая бетаиновая соль бемпедовой кислоты характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, выраженной через угол дифракции 2θ и, необязательно, межплоскостные расстояния d и относительную интенсивность (выраженную как процент относительно наиболее интенсивного пика), как показано в табл. 3.

Таблица 3

Данные рентгеновской порошковой дифракции
кристаллической бетаиновой соли бемпедовой кислоты

Угол [2 θ]	межплоскостное расстояние d [Å]	Относительная интенсивность [%]
6,20	14,25	95,15
10,33	8,56	1,75
11,68	7,58	6,08
12,38	7,15	3,16
13,52	6,55	35,24
15,25	5,81	4,53
16,10	5,51	10,15
17,48	5,07	20,77
19,33	4,59	20,56
19,94	4,45	14,49
21,48	4,14	5,58
25,64	3,47	29,74

27,24	3,27	13,51
31,47	2,84	7,33
39,02	2,31	2,27

(ii) Кристаллические формы кальциевых солей бемпедоевой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соли бемпедоевой кислоты представляет собой кристаллическую кальциевую соль бемпедоевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая кальциевая соль бемпедоевой кислоты может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2θ): $4,9\pm 0,2$, $9,1\pm 0,2$ и $19,7\pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая кальциевая соль бемпедоевой кислоты может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2θ): $4,9\pm 0,2$, $6,4\pm 0,2$, $9,1\pm 0,2$, $14,8\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$ и $37,1\pm 0,2$.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая кальциевая соль бемпедоевой кислоты характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, выраженной через угол дифракции 2θ и, необязательно, межплоскостные расстояния d и относительную интенсивность (выраженную как процент относительно наиболее интенсивного пика), как показано в табл. 4.

Таблица 4

Данные рентгеновской порошковой дифракции
кристаллической кальциевой соли бемпедоевой кислоты

Угол $[2\theta]$	межплоскостное расстояние d [Å]	Относительная интенсивность [%]
4,86	18,16	21,41
6,44	13,72	5,99
7,51	11,77	1,16
9,15	9,67	59,65
12,25	7,22	1,94
14,79	5,99	6,51
16,11	5,50	4,16
19,71	4,50	10,32
27,26	3,27	2,07
32,66	2,74	1,12
37,10	2,42	5,22
38,55	2,34	1,40

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая кальциевая соль бемпедоевой кислоты может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2θ): $6,0\pm 0,2$, $6,8\pm 0,2$, $8,5\pm 0,2$ и $9,8\pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая кальциевая соль бемпедоевой кислоты может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2θ): $6,0\pm 0,2$, $6,8\pm 0,2$, $8,5\pm 0,2$, $9,8\pm 0,2$, $17,1\pm 0,2$ и $19,0\pm 0,2$.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая кальциевая соль бемпедоевой кислоты характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, выраженной через угол дифракции 2θ и, необязательно, межплоскостные расстояния d и относительную интенсивность (выраженную как процент относительно наиболее интенсивного пика), как показано в табл. 5.

Таблица 5

Данные рентгеновской порошковой дифракции
кристаллической кальциевой соли бемпедоевой кислоты

Угол $[2\theta]$	межплоскостное расстояние d [Å]	Относительная интенсивность [%]
6,03	14,65	49,46
6,79	13,01	28,89
8,53	10,37	100,00
9,80	9,02	77,92
12,05	7,35	2,31
14,09	6,29	4,03
17,10	5,18	13,68
19,03	4,66	5,37
33,15	2,70	0,90
35,89	2,50	1,92

(iii) Кристаллическая форма диэтиламиновой соли бемпедоевой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соли бемпедоевой кислоты представляет собой кристаллическую диэтиламиновую соль бемпедоевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая диэтиламиновая соль бемпедоевой кислоты может характеризоваться

рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2θ): $9,6\pm 0,2$, $14,1\pm 0,2$ и $19,8\pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая диэтиламинная соль бемпедоевой кислоты может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2θ): $9,6\pm 0,2$, $14,1\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $19,8\pm 0,2$, $22,6\pm 0,2$ и $38,7\pm 0,2$.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая диэтиламинная соль бемпедоевой кислоты характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, выраженной через угол дифракции 2θ и, необязательно, межплоскостные расстояния d и относительную интенсивность (выраженную как процент относительно наиболее интенсивного пика), как показано в табл. 6.

Таблица 6

Данные рентгеновской порошковой дифракции
кристаллической диэтиламинной соли бемпедоевой кислоты

Угол $[2\theta]$	межплоскостное расстояние d [Å]	Относительная интенсивность [%]
9,55	9,26	29,82
14,08	6,29	69,49
17,79	4,99	11,34
19,77	4,49	37,13
22,60	3,93	3,08
38,70	2,33	6,24

(iv) Кристаллическая форма этилендиаминовой соли бемпедоевой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соли бемпедоевой кислоты представляет собой кристаллическую этилендиаминовую соль бемпедоевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая этилендиаминовая соль бемпедоевой кислоты может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2θ): $6,8\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$ и $18,8\pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая этилендиаминовая соль бемпедоевой кислоты может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2θ): $6,8\pm 0,2$, $7,7\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $15,2\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$ и $22,3\pm 0,2$.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая этилендиаминовая соль бемпедоевой кислоты характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, выраженной через угол дифракции 2θ и, необязательно, межплоскостные расстояния d и относительную интенсивность (выраженную как процент относительно наиболее интенсивного пика), как показано в табл. 7.

Таблица 7

Данные рентгеновской порошковой дифракции кристаллической этилендиаминовой соли бемпедоевой кислоты

Угол [2 θ]	межплоскостное расстояние d [Å]	Относительная интенсивность [%]
6,76	13,07	66,63
7,73	11,44	52,39
10,83	8,17	85,3
13,53	6,54	19,73
13,92	6,36	24,35
15,23	5,82	29,21
16,23	5,46	100,00
16,71	5,31	10,30
17,39	5,10	10,74
18,28	4,85	71,04
18,84	4,71	53,54
19,74	4,50	11,79
20,96	4,24	12,84
21,37	4,16	24,85
21,65	4,10	22,22
22,25	4,00	28,05
22,85	3,89	21,63
24,86	3,58	17,81
26,03	3,42	3,96
27,02	3,30	7,08
28,10	3,18	10,24
28,33	3,15	12,26
31,17	2,87	9,27
32,07	2,79	8,88
33,13	2,70	6,27
34,60	2,59	3,21
37,45	2,40	3,41

(v) Кристаллическая форма изоникотинамидной соли бемпедоевой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соли бемпедоевой кислоты представляет собой кристаллическую изоникотинамидную соль бемпедоевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая изоникотинамидная соль бемпедоевой кислоты может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2 θ): 4,4 \pm 0,2, 18,8 \pm 0,2, 20,1 \pm 0,2 и 24,5 \pm 0,2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая изоникотинамидная соль бемпедоевой кислоты может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2 θ): 4,4 \pm 0,2, 14,5 \pm 0,2, 18,8 \pm 0,2, 20,1 \pm 0,2, 24,5 \pm 0,2, 26,2 \pm 0,2 и 29,5 \pm 0,2.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая изоникотинамидная соль бемпедоевой кислоты характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, выраженной через угол дифракции 2 θ и, необязательно, межплоскостные расстояния d и относительную интенсивность (выраженную как процент относительно наиболее интенсивного пика), как показано в табл. 8.

Таблица 8

Данные рентгеновской порошковой дифракции кристаллической изоникотинамидной соли бемпедоевой кислоты

Угол [2 θ]	межплоскостное расстояние d [Å]	Относительная интенсивность [%]
4,36	20,26	31,75
8,89	9,95	0,44
11,49	7,70	1,86
13,05	6,78	1,75
14,47	6,12	4,77
18,36	4,83	3,21
18,84	4,71	15,30
20,09	4,42	13,54
24,51	3,63	8,22
25,90	3,44	2,54
26,24	3,40	4,32
26,76	3,33	2,22
27,69	3,22	1,44
28,69	3,11	1,38
29,49	3,03	3,67
30,08	2,97	1,49
30,77	2,91	1,16
32,56	2,75	1,14
34,83	2,58	1,16
36,79	2,44	0,69

(vi) Кристаллическая форма калиевой соли бемпедоевой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соли бемпедоевой кислоты представляет собой кристаллическую калиевую соль бемпедоевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая калиевая соль бемпедоевой кислоты может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2 θ): 5,7 \pm 0,2, 7,3 \pm 0,2, 9,6 \pm 0,2 и 22,1 \pm 0,2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая калиевая соль бемпедоевой кислоты может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2 θ): 5,7 \pm 0,2, 7,3 \pm 0,2, 9,6 \pm 0,2, 16,0 \pm 0,2, 22,1 \pm 0,2 и 23,0 \pm 0,2.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая калиевая соль бемпедоевой кислоты характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, выраженной через угол дифракции 2 θ и, необязательно, межплоскостные расстояния d и относительную интенсивность (выраженную как процент относительно наиболее интенсивного пика), как показано в табл. 9.

Таблица 9

Данные рентгеновской порошковой дифракции кристаллической калиевой соли бемпедоевой кислоты

Угол [2 θ]	межплоскостное расстояние d [Å]	Относительная интенсивность [%]
5,71	15,48	95,20
7,33	12,06	100,00
9,58	9,23	17,10
15,99	5,54	9,16
22,10	4,02	18,51
22,97	3,87	3,21
24,83	3,59	2,48
29,94	2,98	0,86
37,72	2,39	1,40

(vii) Кристаллическая форма лизиновой соли бемпедоевой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соли бемпедоевой кислоты представляет собой кристаллическую лизиновую соль бемпедоевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая лизиновая соль бемпедоевой кислоты может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2 θ): 4,2 \pm 0,2, 10,2 \pm 0,2, 19,1 \pm 0,2, 19,7 \pm 0,2 и 21,9 \pm 0,2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая лизиновая соль бемпедоевой кислоты может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2 θ): 4,2 \pm 0,2, 10,2 \pm 0,2, 13,5 \pm 0,2, 14,2 \pm 0,2, 16,0 \pm 0,2, 19,1 \pm 0,2, 19,7 \pm 0,2 и 21,9 \pm 0,2.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая лизиновая соль бемпедоевой кислоты ха-

рактируется рентгеновской порошковой дифрактограммой, выраженной через угол дифракции 2θ и, необязательно, межплоскостные расстояния d и относительную интенсивность (выраженную как процент относительно наиболее интенсивного пика), как показано в табл. 10.

Таблица 10

Данные рентгеновской порошковой дифракции
кристаллической лизиновой соли бемпедоевой кислоты

Угол $[2\theta]$	межплоскостное расстояние d [Å]	Относительная интенсивность [%]
4,22	20,95	79,22
10,23	8,65	24,52
13,53	6,55	18,67
14,22	6,23	20,50
15,96	5,55	16,26
19,12	4,64	100,00
19,68	4,51	30,60
21,91	4,06	36,00
23,09	3,85	11,64
25,45	3,50	13,58
33,18	2,70	4,36

(viii) Кристаллическая форма натриевой соли бемпедоевой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соли бемпедоевой кислоты представляет собой кристаллическую натриевую соль бемпедоевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая натриевая соль бемпедоевой кислоты может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2θ): $6,1\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$ и $24,5\pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая натриевая соль бемпедоевой кислоты может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2θ): $6,1\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $16,6\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$ и $24,5\pm 0,2$.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая натриевая соль бемпедоевой кислоты характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, выраженной через угол дифракции 2θ и, необязательно, межплоскостные расстояния d и относительную интенсивность (выраженную как процент относительно наиболее интенсивного пика), как показано в табл. 11.

Данные рентгеновской порошковой дифракции
кристаллической натриевой соли бемпедоевой кислоты

Угол [2 θ]	межплоскостное расстояние d [Å]	Относительная интенсивность [%]
6,10	14,48	100,00
8,16	10,83	1,15
10,89	8,13	2,68
12,19	7,28	3,98
13,36	6,63	6,65
14,22	6,23	11,60
16,63	5,33	8,50
16,86	5,26	1,01
18,32	4,84	24,10
19,12	4,64	9,38
21,36	4,16	1,36
21,83	4,07	1,51
22,07	4,03	2,91
22,42	3,97	1,34
22,67	3,92	1,91
24,08	3,70	3,19
24,50	3,63	11,00
25,11	3,55	3,04
28,92	3,09	0,79
29,79	3,00	1,62
30,77	2,91	1,87
32,32	2,77	0,59
33,02	2,71	1,13
34,12	2,63	0,32
37,11	2,42	0,34
37,89	2,37	0,41
38,77	2,32	0,40

(ix) Кристаллическая форма аммониевой соли бемпедоевой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соли бемпедоевой кислоты представляет собой кристаллическую аммониевую соль бемпедоевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая аммониевая соль бемпедоевой кислоты может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2 θ): 6,9 \pm 0,2, 7,1 \pm 0,2, 14,3 \pm 0,2, 16,0 \pm 0,2 и 21,4 \pm 0,2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая аммониевая соль бемпедоевой кислоты может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2 θ): 6,9 \pm 0,2, 7,1 \pm 0,2, 9,3 \pm 0,2, 14,3 \pm 0,2, 16,0 \pm 0,2, 18,2 \pm 0,2, 19,2 \pm 0,2, 21,4 \pm 0,2 и 22,3 \pm 0,2.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая аммониевая соль бемпедоевой кислоты характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, выраженной через угол дифракции 2 θ и, необязательно, межплоскостные расстояния d и относительную интенсивность (выраженную как процент относительно наиболее интенсивного пика), как показано в табл. 12.

Данные рентгеновской порошковой дифракции
кристаллической аммониевой соли бемпедоевой кислоты

Угол [2 θ]	межплоскостное расстояние d [Å]	Относительная интенсивность [%]
6,92	12,78	32,02
7,12	12,41	52,37
9,27	9,54	25,96
12,37	7,15	11,85
14,26	6,21	45,64
15,96	5,55	47,86
16,72	5,30	22,51
17,08	5,19	24,62
18,16	4,89	33,61
19,17	4,63	31,17
21,43	4,15	44,99
22,26	3,99	31,44
24,05	3,70	16,43
24,56	3,62	10,08
27,32	3,26	12,47
27,79	3,21	9,98
27,98	3,19	10,01
29,36	3,04	3,14
29,83	3,00	3,47
30,30	2,95	4,46
30,94	2,89	4,92
35,56	2,52	14,29
36,67	2,45	5,59
37,62	2,39	2,72
38,66	2,33	2,81

(x) Кристаллическая форма пиперазиновой соли бемпедоевой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соли бемпедоевой кислоты представляет собой кристаллическую пиперазиновую соль бемпедоевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая пиперазиновая соль бемпедоевой кислоты может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2 θ): 6,7 \pm 0,2, 8,7 \pm 0,2, 10,7 \pm 0,2, 15,7 \pm 0,2 и 16,0 \pm 0,2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая пиперазиновая соль бемпедоевой кислоты может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2 θ): 6,7 \pm 0,2, 8,7 \pm 0,2, 10,7 \pm 0,2, 15,7 \pm 0,2, 16,0 \pm 0,2, 19,4 \pm 0,2, 20,1 \pm 0,2 и 21,4 \pm 0,2.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая пиперазиновая соль бемпедоевой кислоты характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, выраженной через угол дифракции 2 θ и, необязательно, межплоскостные расстояния d и относительную интенсивность (выраженную как процент относительно наиболее интенсивного пика), как показано в табл. 13.

Таблица 13

Данные рентгеновской порошковой дифракции
кристаллической пиперазиновой соли бемпедоевой кислоты

Угол [2 θ]	межплоскостное расстояние d [Å]	Относительная интенсивность [%]
6,66	13,27	74,02
8,69	10,18	40,75
10,70	8,27	33,84
13,35	6,63	11,79
15,68	5,65	48,82
15,99	5,54	100,00
19,38	4,58	23,99
20,10	4,42	18,23
21,35	4,16	18,56
27,52	3,24	3,45
28,61	3,12	6,01
34,01	2,64	5,19

(xi) Кристаллическая форма трометаминовой соли бемпедоевой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соли бемпедоевой кислоты представляет собой кристаллическую трометаминовую соль бемпедоевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая трометаминовая соль бемпедоевой кислоты может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2θ): $6,6\pm 0,2$, $18,2\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$ и $19,8\pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая трометаминовая соль бемпедоевой кислоты может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2θ): $6,6\pm 0,2$, $13,6\pm 0,2$, $18,2\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $19,8\pm 0,2$ и $26,5\pm 0,2$.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая трометаминовая соль бемпедоевой кислоты характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, выраженной через угол дифракции 2θ и, необязательно, межплоскостные расстояния d и относительную интенсивность (выраженную как процент относительно наиболее интенсивного пика), как показано в табл. 14.

Таблица 14

Данные рентгеновской порошковой дифракции
кристаллической трометаминовой соли бемпедоевой кислоты

Угол [2θ]	межплоскостное расстояние d [Å]	Относительная интенсивность [%]
6,60	13,39	100,00
9,10	9,72	1,10
13,57	6,53	1,90
13,94	6,35	1,47
17,08	5,19	1,34
18,19	4,88	2,33
18,62	4,77	2,76
19,31	4,60	1,40
19,79	4,49	10,06
21,68	4,10	0,33
26,55	3,36	2,17
28,21	3,16	0,61
30,67	2,92	0,27
33,69	2,66	0,24

С. Сокристаллические формы бемпедоевой кислоты.

Более того, было обнаружено, что можно получить определенные сокристаллические формы бемпедоевой кислоты. В частности, следующие коформеры продуцировали сокристаллы с бемпедоевой кислотой: пальмитиновая кислота и аспартам (две кристаллические формы).

(i) Сокристалл бемпедоевой кислоты и аспартама.

В некоторых вариантах осуществления сокристаллическая форма бемпедоевой кислоты представляет собой сокристаллическую форму бемпедоевой кислоты и аспартама. В некоторых вариантах осуществления сокристаллическая форма бемпедоевой кислоты и аспартама может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2θ): $7,6\pm 0,2$, $8,6\pm 0,2$, $17,3\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$ и $25,1\pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления сокристаллическая форма бемпедоевой кислоты и аспартама может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2θ): $7,6\pm 0,2$, $8,6\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $17,3\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $25,1\pm 0,2$, $25,2\pm 0,2$, $26,1$.

В некоторых вариантах осуществления сокристаллическая форма бемпедоевой кислоты и аспартама характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, выраженной через угол дифракции 2θ и, необязательно, межплоскостные расстояния d и относительную интенсивность (выраженную как процент относительно наиболее интенсивного пика), как показано в табл. 15.

Таблица 15

Данные рентгеновской порошковой дифракции
сокристаллической формы бемпедоевой кислоты и аспартама

Угол [2 θ]	межплоскостное расстояние d [Å]	Относительная интенсивность [%]
7,6	11,60	82,14
8,6	10,23	22,88
13,3	6,67	3,69
14,4	6,14	19,99
15,3	5,80	7,52
17,3	5,12	32,09
18,4	4,82	100,00
20,9	4,26	4,07
23,0	3,87	6,98
25,1	3,54	23,14
25,2	3,53	17,65
26,1	3,42	19,40
29,0	3,08	1,60
31,2	2,87	8,23
32,4	2,76	2,29
35,6	2,52	2,32
36,6	2,45	3,48

В некоторых вариантах осуществления сокристаллическая форма бемпедоевой кислоты и аспартама может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2 θ): 4,4 \pm 0,2, 6,8 \pm 0,2, 10,6 \pm 0,2, 13,2 \pm 0,2 и 18,4 \pm 0,2. В некоторых вариантах осуществления сокристаллическая форма бемпедоевой кислоты и аспартама может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2 θ): 4,4 \pm 0,2, 5,6 \pm 0,2, 6,8 \pm 0,2, 10,6 \pm 0,2, 12,3 \pm 0,2, 13,2 \pm 0,2, 13,6 \pm 0,2, 16,2 \pm 0,2, 17,6 \pm 0,2 и 18,4 \pm 0,2.

В некоторых вариантах осуществления сокристаллическая форма бемпедоевой кислоты и аспартама характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, выраженной через угол дифракции 2 θ и, необязательно, межплоскостные расстояния d и относительную интенсивность (выраженную как процент относительно наиболее интенсивного пика), как показано в табл. 16.

Таблица 16

Данные рентгеновской порошковой дифракции
сокристаллической формы бемпедоевой кислоты и аспартама

Угол [2 θ]	межплоскостное расстояние d [Å]	Относительная интенсивность [%]
4,4	20,07	100,00
5,6	15,71	18,95
6,8	13,01	23,46
8,6	10,27	3,51
10,6	8,38	26,31
12,3	7,22	14,92
13,2	6,70	23,91
13,6	6,53	18,83
16,2	5,47	15,84
16,8	5,28	13,01
17,6	5,03	19,15
18,4	4,83	25,66
19,0	4,68	12,76
22,9	3,88	8,04
25,1	3,54	5,95
29,2	3,05	6,26
31,0	2,89	5,42
31,5	2,83	5,95
32,9	2,72	4,77

(ii) Сокристалл бемпедоевой кислоты и пальмитиновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления сокристаллическая форма бемпедоевой кислоты представляет собой сокристаллическую форму бемпедоевой кислоты и пальмитиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления сокристаллическая форма бемпедоевой кислоты и пальмитиновой кислоты может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следую-

щих углах дифракции (2θ): $4,3\pm 0,2$, $6,3\pm 0,2$, $8,5\pm 0,2$ и $17,0\pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления сокристаллическая форма бемпедоевой кислоты и пальмитиновой кислоты может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей пики при следующих углах дифракции (2θ): $4,3\pm 0,2$, $6,3\pm 0,2$, $8,5\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$ и $25,5\pm 0,2$.

В некоторых вариантах осуществления сокристаллическая форма бемпедоевой кислоты и пальмитиновой кислоты характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, выраженной через угол дифракции 2θ и, необязательно, межплоскостные расстояния d и относительную интенсивность (выраженную как процент относительно наиболее интенсивного пика), как показано в табл. 17.

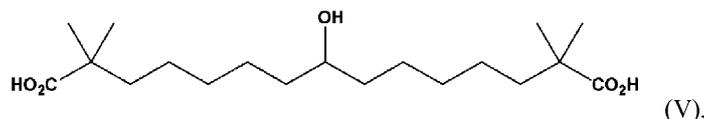
Таблица 17

Данные рентгеновской порошковой дифракции сокристаллической формы бемпедоевой кислоты и пальмитиновой кислоты

Угол $[2\theta]$	межплоскостное расстояние d [Å]	Относительная интенсивность [%]
4,3	20,74	100,00
6,3	14,00	27,40
8,5	10,42	11,40
10,5	8,41	6,34
17,0	5,22	9,46
21,2	4,19	4,72
24,6	3,61	4,33
25,5	3,49	4,99
29,9	2,99	2,02
34,4	2,61	2,54

III. Способы получения бемпедоевой кислоты, включая очищенную бемпедоевую кислоту.

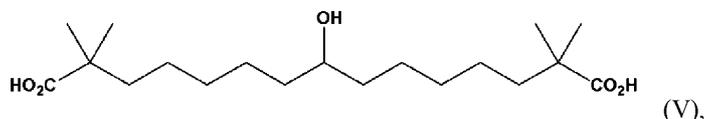
Как описано в настоящей заявке, в одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы получения 8-гидрокси-2,2,14,14-тетраметилпентадекандиовой кислоты, которая представляет собой соединение формулы (V):



где способы также включают получение ее фармацевтически приемлемой соли.

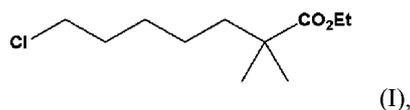
Следует понимать, что способы по настоящему изобретению включают получение бемпедоевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способы получения бемпедоевой кислоты приводят к очищенной бемпедоевой кислоте, которая также может быть описана в настоящей заявке в отношении фармацевтического вещества, т.е. фармацевтического вещества, включающего некоторое количество бемпедоевой кислоты или некоторое количество соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли. Эти термины и фразы можно использовать взаимозаменяемо в настоящей заявке, если иное не указано или не следует из контекста.

Соответственно, в различных вариантах осуществления представлены способы для получения фармацевтического вещества, включающего соединение формулы (V):



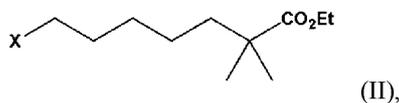
или его фармацевтически приемлемую соль.

В различных вариантах осуществления способы обычно включают: (а) контактирование этилизобутирата с замещенным 5-хлорпентаном в присутствии первого основания с образованием соединения формулы (I):



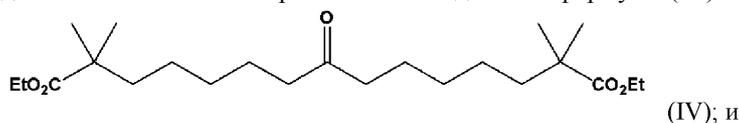
где замещенный 5-хлорпентан выбран из группы, состоящей из 1-бром-5-хлорпентана и 1-йод-5-хлорпентана;

(b) контактирование соединения формулы (I) с солью формулы $[M]^+[X]^-$ с образованием соединения формулы (II):



где $[M]^+$ выбран из группы, состоящей из Li^+ , Na^+ и K^+ , где $[X]^-$ выбран из группы, состоящей из Br- и I-;

(с) контактирование соединения формулы (II) с толуолсульфонилметилизоцианидом в присутствии второго основания с образованием первого промежуточного соединения и контактирование первого промежуточного соединения с кислотой с образованием соединения формулы (IV):



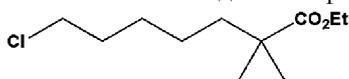
(d) контактирование соединения формулы (IV) с восстановителем с образованием второго промежуточного соединения и контактирование второго промежуточного соединения с гидролизующим основанием с образованием соединения формулы (V).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает:

(е) очистку соединения формулы (V) с получением фармацевтического вещества, включающего очищенное количество.

Синтез соединения формулы (I) - стадия (а).

В различных вариантах осуществления синтеза соединения формулы (I):



обычно включает контактирование этилизобутирата с замещенным 5-хлорпентаном в присутствии первого основания.

В некоторых вариантах осуществления, на стадии (а), контактирование этилизобутирата с замещенным 5-хлорпентаном в присутствии первого основания осуществляют при температуре в диапазоне от около $-30^{\circ}C$ до около $10^{\circ}C$, от около $-25^{\circ}C$ до около $10^{\circ}C$, от около $-20^{\circ}C$ до около $10^{\circ}C$, от около $-18^{\circ}C$ до около $10^{\circ}C$, от около $-15^{\circ}C$ до около $10^{\circ}C$, от около $-10^{\circ}C$ до около $10^{\circ}C$, от около $-5^{\circ}C$ до около $10^{\circ}C$, от около $0^{\circ}C$ до около $10^{\circ}C$, от около $5^{\circ}C$ до около $10^{\circ}C$, от около $-30^{\circ}C$ до около $5^{\circ}C$, от около $-30^{\circ}C$ до около $0^{\circ}C$, от около $-30^{\circ}C$ до около $-5^{\circ}C$, от около $-30^{\circ}C$ до около $-10^{\circ}C$, от около $-30^{\circ}C$ до около $-15^{\circ}C$, от около $-30^{\circ}C$ до около $-18^{\circ}C$, от около $-30^{\circ}C$ до около $-20^{\circ}C$, от около $-30^{\circ}C$ до около $-25^{\circ}C$, от около $-25^{\circ}C$ до около $5^{\circ}C$, от около $-25^{\circ}C$ до около $0^{\circ}C$, от около $-25^{\circ}C$ до около $-5^{\circ}C$, от около $-25^{\circ}C$ до около $-10^{\circ}C$, от около $-25^{\circ}C$ до около $-15^{\circ}C$, от около $-25^{\circ}C$ до около $-18^{\circ}C$, от около $-25^{\circ}C$ до около $-20^{\circ}C$, от около $-20^{\circ}C$ до около $5^{\circ}C$, от около $-20^{\circ}C$ до около $0^{\circ}C$, от около $-20^{\circ}C$ до около $-5^{\circ}C$, от около $-20^{\circ}C$ до около $-10^{\circ}C$, от около $-20^{\circ}C$ до около $-15^{\circ}C$, от около $-20^{\circ}C$ до около $-18^{\circ}C$, от около $-18^{\circ}C$ до около $5^{\circ}C$, от около $-18^{\circ}C$ до около $0^{\circ}C$, от около $-18^{\circ}C$ до около $-5^{\circ}C$, от около $-18^{\circ}C$ до около $-10^{\circ}C$, от около $-18^{\circ}C$ до около $-15^{\circ}C$, от около $-15^{\circ}C$ до около $5^{\circ}C$, от около $-15^{\circ}C$ до около $0^{\circ}C$, от около $-15^{\circ}C$ до около $-5^{\circ}C$, от около $-15^{\circ}C$ до около $-10^{\circ}C$, от около $-10^{\circ}C$ до около $5^{\circ}C$, от около $-10^{\circ}C$ до около $0^{\circ}C$, от около $-10^{\circ}C$ до около $-5^{\circ}C$, от около $-5^{\circ}C$ до около $5^{\circ}C$ или от около $-5^{\circ}C$ до около $0^{\circ}C$. В некоторых вариантах осуществления, на стадии (а), контактирование этилизобутирата с замещенным 5-хлорпентаном в присутствии первого основания осуществляют при температуре в диапазоне от около $-20^{\circ}C$ до около $0^{\circ}C$. В некоторых вариантах осуществления, на стадии (а), контактирование этилизобутирата с замещенным 5-хлорпентаном в присутствии первого основания осуществляют при температуре в диапазоне от около $-18^{\circ}C$ до около $-5^{\circ}C$.

В некоторых вариантах осуществления, на стадии (а), менее чем около 0,5 мас.%, около 0,6 мас.%, около 0,7 мас.%, около 0,8 мас.%, около 0,9 мас.%, около 1 мас.%, около 1,1 мас.%, около 1,2 мас.%, около 1,3 мас.%, около 1,4 мас.%, или около 1,5 мас.%, замещенного 5-хлорпентана остается после образования соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления, на стадии (а), менее чем около 1 мас.%, замещенного 5-хлорпентана остается после образования соединения формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления, на стадии (а), молярное отношение этилизобутирата к замещенному 5-хлорпентану составляет около 1:1, около 1,01:1, около 1,02:1, около 1,03:1, около 1,04:1, около 1,05:1, около 1,06:1, около 1,07:1, около 1,08:1, около 1,09:1, около 1,1:1, около 1,11:1, около 1,12:1, около 1,13:1, около 1,14:1, около 1,15:1, около 1,16:1, около 1,17:1, около 1,18:1, около 1,19:1, около 1,2:1 или около 1,21:1, включая диапазоны между каждым из этих соотношений. В некоторых вариантах осуществления, на стадии (а), молярное отношение этилизобутирата к замещенному 5-хлорпентану составляет около 1,1:1. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение этилизобутирата к замещенному 5-хлорпентану составляет от около 1,1:1 до около 1,21:1.

В некоторых вариантах осуществления, на стадии (а), замещенный 5-хлорпентан контактирует с этилизобутиратом, который присутствует в количестве в количестве около 1 молярного эквивалента, около 1,01 мол.экв., около 1,02 мол.экв., около 1,03 мол.экв., около 1,04 мол.экв., около 1,05 мол.экв., около 1,06 мол.экв., около 1,07 мол.экв., около 1,08 мол.экв., около 1,09 мол.экв., около 1,1 мол.экв., около 1,11 мол.экв., около 1,12 мол.экв., около 1,13 мол.экв., около 1,14 мол.экв., около 1,15 мол.экв., около

1,16 мол.экв., около 1,17 мол.экв., около 1,18 мол.экв., около 1,19 мол.экв., около 1,2 мол.экв. или около 1,21 мол.экв. В некоторых вариантах осуществления, на стадии (а), замещенный 5-хлорпентан контактирует с примерно 1,1 мол.экв. этилизобутирата.

В некоторых вариантах осуществления, на стадии (а), контактирование этилизобутирата и замещенного 5-хлорпентана происходит путем добавления этилизобутирата и замещенного 5-хлорпентана в реактор. В некоторых вариантах осуществления, на стадии (а), добавление этилизобутирата и замещенного 5-хлорпентана в реактор происходит при температуре менее чем около 10°C, менее чем около 5°C, менее чем около 0°C, менее чем около -5°C, менее чем около -10°C, менее чем около -15°C, менее чем около -20°C, менее чем около -25°C или менее чем около -30°C. В некоторых вариантах осуществления, на стадии (а), добавление этилизобутирата и замещенного 5-хлорпентана в реактор происходит при температуре около 10°C, около 5°C, около 0°C, около -5°C, около -7°C, около -10°C, около -12°C, около -14°C, около -16°C, около -18°C, около -20°C, около -22°C, около -24°C, около -26°C, около -28°C или около -30°C. В некоторых вариантах осуществления, на стадии (а), добавление этилизобутирата и замещенного 5-хлорпентана в реактор происходит при температуре около -5°C. В некоторых вариантах осуществления, на стадии (а), добавление этилизобутирата и замещенного 5-хлорпентана в реактор происходит при температуре около -12°C. В некоторых вариантах осуществления, на стадии (а), добавление этилизобутирата и замещенного 5-хлорпентана в реактор происходит при температуре около -18°C.

В некоторых вариантах осуществления, на стадии (а), время добавления этилизобутирата и замещенного 5-хлорпентана в реактор составляет около 5 мин, около 10 мин, около 15 мин, около 20 мин, около 30 мин, около 40 мин, около 50 мин, около 1 ч, около 2 ч, около 3 ч, около 4 ч, около 5 ч, около 6 ч, около 7 ч, около 8 ч, около 9 ч, около 10 ч, около 11 ч или около 12 ч.

В некоторых вариантах осуществления, на стадии (а), время добавления этилизобутирата и замещенного 5-хлорпентана в реактор составляет от около 10 мин до около 60 мин, от около 20 мин до около 60 мин, от около 30 мин до около 60 мин, от около 40 мин до около 60 мин, от около 50 мин до около 60 мин, от около 10 мин до около 50 мин, от около 10 мин до около 40 мин, от около 10 мин до около 30 мин, от около 10 мин до около 20 мин, от около 20 мин до около 50 мин, от около 20 мин до около 40 мин, от около 20 мин до около 30 мин, от около 30 мин до около 50 мин, от около 30 мин до около 40 мин или от около 40 мин до около 50 мин.

В некоторых вариантах осуществления, на стадии (а), время добавления этилизобутирата и замещенного 5-хлорпентана в реактор составляет от около 1 ч до около 12 ч, от около 2 ч до около 12 ч, от около 3 ч до около 12 ч, от около 4 ч до около 12 ч, от около 5 ч до около 12 ч, от около 6 ч до около 12 ч, от около 7 ч до около 12 ч, от около 8 ч до около 12 ч, от около 9 ч до около 12 ч, от около 10 ч до около 12 ч, от около 11 ч до около 12 ч, от около 1 ч до около 11 ч, от около 1 ч до около 10 ч, от около 1 ч до около 9 ч, от около 1 ч до около 8 ч, от около 1 ч до около 7 ч, от около 1 ч до около 6 ч, от около 1 ч до около 5 ч, от около 1 ч до около 4 ч, от около 1 ч до около 3 ч, от около 1 ч до около 2 ч, от около 2 ч до около 11 ч, от около 2 ч до около 10 ч, от около 2 ч до около 9 ч, от около 2 ч до около 8 ч, от около 2 ч до около 7 ч, от около 2 ч до около 6 ч, от около 2 ч до около 5 ч, от около 2 ч до около 4 ч, от около 2 ч до около 3 ч, от около 3 ч до около 11 ч, от около 3 ч до около 10 ч, от около 3 ч до около 9 ч, от около 3 ч до около 8 ч, от около 3 ч до около 7 ч, от около 3 ч до около 6 ч, от около 3 ч до около 5 ч, от около 3 ч до около 4 ч, от около 4 ч до около 11 ч, от около 4 ч до около 10 ч, от около 4 ч до около 9 ч, от около 4 ч до около 8 ч, от около 4 ч до около 7 ч, от около 4 ч до около 6 ч, от около 4 ч до около 5 ч, от около 5 ч до около 11 ч, от около 5 ч до около 10 ч, от около 5 ч до около 9 ч, от около 5 ч до около 8 ч, от около 5 ч до около 7 ч, от около 5 ч до около 6 ч, от около 6 ч до около 11 ч, от около 6 ч до около 10 ч, от около 6 ч до около 9 ч, от около 6 ч до около 8 ч, от около 6 ч до около 7 ч, от около 7 ч до около 11 ч, от около 7 ч до около 10 ч, от около 7 ч до около 9 ч, от около 7 ч до около 8 ч, от около 8 ч до около 11 ч, от около 8 ч до около 10 ч, от около 8 ч до около 9 ч, от около 9 ч до около 11 ч, от около 9 ч до около 10 ч или от около 10 ч до около 11 ч.

В некоторых вариантах осуществления добавление этилизобутирата и замещенного 5-хлорпентана в реактор происходит одновременно. В некоторых вариантах осуществления добавление этилизобутирата в реактор происходит перед добавлением замещенного 5-хлорпентана в реактор. В некоторых вариантах осуществления добавление этилизобутирата в реактор происходит после добавления замещенного 5-хлорпентана в реактор.

В некоторых вариантах осуществления при контакте этилизобутирата с замещенным 5-хлорпентаном в присутствии первого основания образуется реакционная смесь. В некоторых вариантах осуществления, на стадии (а), в конце реакции способы включают гашение реакционной смеси кислотой. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой хлористоводородную кислоту.

В некоторых вариантах осуществления этилизобутират и замещенный 5-хлорпентан являются исходными веществами, используемыми при получении соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления чистота замещенного 5-хлорпентана составляет $\geq 99\%$, $\geq 99,1\%$, $\geq 99,2\%$, $\geq 99,3\%$, $\geq 99,4\%$, $\geq 99,5\%$, $\geq 99,6\%$, $\geq 99,7\%$, $\geq 99,8\%$ или $\geq 99,9\%$, как измерено методом газовой хроматографии (ГХ). В некоторых вариантах осуществления чистота замещенного 5-хлорпентана составляет $\geq 99\%$, как измерено методом ГХ.

В некоторых вариантах осуществления чистота этилизобутирата составляет $\geq 99\%$, $\geq 99,1\%$, $\geq 99,2\%$, $\geq 99,3\%$, $\geq 99,4\%$, $\geq 99,5\%$, $\geq 99,6\%$, $\geq 99,7\%$, $\geq 99,8\%$ или $\geq 99,9\%$, как измерено методом газовой хроматографии (ГХ). В некоторых вариантах осуществления чистота этилизобутирата составляет $\geq 99,5\%$, как измерено методом ГХ.

В некоторых вариантах осуществления концентрация этанола, присутствующего в этилизобутирате, составляет $\leq 0,05\%$, $\leq 0,06\%$, $\leq 0,07\%$, $\leq 0,08\%$, $\leq 0,09\%$, $\leq 0,1\%$, $\leq 0,11\%$, $\leq 0,12\%$, $\leq 0,13\%$, $\leq 0,14\%$ или $\leq 0,15\%$, как измерено методом ГХ. В некоторых вариантах осуществления концентрация этанола, присутствующего в этилизобутирате, составляет $\leq 0,1\%$, как измерено методом ГХ.

В некоторых вариантах осуществления замещенный 5-хлорпентан представляет собой 1-йод-5-хлорпентан. В некоторых вариантах осуществления замещенный 5-хлорпентан представляет собой 1-бром-5-хлорпентан.

В некоторых вариантах осуществления чистота 1-йод-5-хлорпентана или 1-бром-5-хлорпентана составляет $\geq 99\%$, $\geq 99,1\%$, $\geq 99,2\%$, $\geq 99,3\%$, $\geq 99,4\%$, $\geq 99,5\%$, $\geq 99,6\%$, $\geq 99,7\%$, $\geq 99,8\%$ или $\geq 99,9\%$, как измерено методом газовой хроматографии (ГХ).

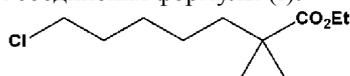
В некоторых вариантах осуществления, на стадии (а), первое основание выбрано из группы, состоящей из диизопропиламида лития, бис-(триметилсилил)амида лития, гидрида натрия, амида натрия, амида лития и тетраметилпиперида лития. В некоторых вариантах осуществления, на стадии (а), первое основание представляет собой диизопропиламид лития.

В некоторых вариантах осуществления количество непрореагировавшего замещенного 5-хлорпентана, оставшегося после завершения стадии (а), составляет $\leq 0,05\%$,

$\leq 0,06\%$, $\leq 0,07\%$, $\leq 0,08\%$, $\leq 0,09\%$, $\leq 0,1\%$, $\leq 0,11\%$, $\leq 0,12\%$, $\leq 0,13\%$, $\leq 0,14\%$, $\leq 0,15\%$, $\leq 0,16\%$, $\leq 0,17\%$, $\leq 0,18\%$, $\leq 0,19\%$ или $\leq 0,2\%$, как измерено методом ГХ. В некоторых вариантах осуществления количество непрореагировавшего замещенного 5-хлорпентана, оставшегося после завершения стадии (а), составляет $\leq 0,21\%$, $\leq 0,22\%$, $\leq 0,23\%$, $\leq 0,24\%$, $\leq 0,25\%$, $\leq 0,25\%$, $\leq 0,26\%$, $\leq 0,27\%$, $\leq 0,28\%$, $\leq 0,29\%$, $\leq 0,3\%$, $\leq 0,31\%$, $\leq 0,32\%$, $\leq 0,33\%$, $\leq 0,34\%$, $\leq 0,35\%$, $\leq 0,36\%$, $\leq 0,37\%$, $\leq 0,38\%$, $\leq 0,39\%$ или $\leq 0,4\%$, как измерено методом ГХ.

Синтез диизопропиламида лития (первого основания для получения соединения формулы (I)).

В различных вариантах осуществления синтез диизопропиламида лития, который является основанием, используемым для получения соединения формулы (I):



(I),

обычно включает контактирование диизопропиламина с бутиллитием.

В некоторых вариантах осуществления молярное отношение бутиллития к диизопропиламину составляет около 1:1,04, около 1:1,05, около 1:1,06, около 1:1,07, около 1:1,08, около 1:1,09, около 1:1,1, около 1:1,2, около 1:1,3, около 1:1,4, около 1:1,5 или около 1:1,6. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение бутиллития к диизопропиламину составляет около 1:1,07. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение бутиллития к диизопропиламину составляет около 1:1,5.

В некоторых вариантах осуществления молярное отношение бутиллития к диизопропиламину составляет от около 1:1,04 до около 1:1,1, от около 1:1,05 до около 1:1,1, от около 1:1,06 до около 1:1,1, от около 1:1,07 до около 1:1,1, от около 1:1,08 до около 1:1,1, от около 1:1,09 до около 1:1, от около 1:1,04 до около 1:1,09, от около 1:1,04 до около 1:1,08, от около 1:1,04 до около 1:1,07, от около 1:1,04 до около 1:1,06, от около 1:1,04 до около 1:1,05, от около 1:1,05 до около 1:1,09, от около 1:1,05 до около 1:1,08, от около 1:1,05 до около 1:1,07, от около 1:1,05 до около 1:1,06, от около 1:1,06 до около 1:1,09, от около 1:1,06 до около 1:1,08, от около 1:1,06 до около 1:1,07, от около 1:1,07 до около 1:1,06 до около 1:1,09, от около 1:1,07 до около 1:1,07 до около 1:1,08 или от около 1:1,08 до около 1:1,09. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение бутиллития к диизопропиламину составляет от около 1:1,06 до около 1:1,07.

В некоторых вариантах осуществления контактирование диизопропиламина с бутиллитием осуществляют при температуре $\leq 0^\circ\text{C}$, $\leq -5^\circ\text{C}$, $\leq -10^\circ\text{C}$, $\leq -15^\circ\text{C}$ или $\leq -20^\circ\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления контактирование диизопропиламина с бутиллитием осуществляют при температуре $\leq -5^\circ\text{C}$.

В некоторых вариантах осуществления контактирование диизопропиламина с бутиллитием осуществляют в тетрагидрофуране (THF).

В некоторых вариантах осуществления диизопропиламид лития получают перед стадией (а), например, перед контактированием этилизобутирата с 1-бром-5-хлорпентаном.

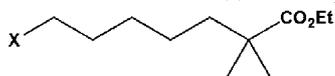
В некоторых вариантах осуществления диизопропиламид лития получают *in situ* во время стадии (а), например, при контактировании этилизобутирата с 1-бром-5-хлорпентаном. В некоторых вариантах осуществления, когда диизопропиламид лития получают *in situ* во время стадии (а), молярное соотношение замещенный 5-хлорпентан:этилизобутират:бутиллитий:диизопропиламид составляет около 1:1,1:1,2:1,26, около 1:1,1:1,15:1,75, около 1:1,1:1,24:1,3, около 1:1,1:1,2:1,29, около 1:1,1:1,2:1,28 или около 1:1-1,25:1,15-1,2:1,25-1,75. В некоторых вариантах осуществления, когда диизопропиламид лития

получают *in situ* во время стадии (а), молярное соотношение замещенный 5-хлорпентан:этилизобутират:бутиллитий:диизопропиламин составляет около 1:1,1:1,2:1,28.

В некоторых вариантах осуществления замещенный 5-хлорпентан представляет собой 1-бром-5-хлорпентан.

Синтез соединения формулы (II) - стадия (b).

В различных вариантах осуществления синтез соединения формулы (II):



(II),

где X представляет собой Br или I, обычно включает контактирование соединения формулы (I) с солью формулы $[M]^+[X]^-$.

В некоторых вариантах осуществления, на стадии (b), контактирование соединения формулы (I) с солью формулы $[M]^+[X]^-$, осуществляют в растворителе, включающем один или несколько из ацетона, 2-бутанона, метилизобутилкетона, THF и 3-пентанона, где M выбран из группы, состоящей из Li, Na и K, и X выбран из группы, состоящей из Br и I.

В некоторых вариантах осуществления, на стадии (b), растворитель включает менее чем около 3,5 мас.%, воды, менее чем около 3 мас.%, воды, менее чем около 2,5 мас.%, воды, менее чем около 2 мас.%, воды, менее чем около 1,5 мас.%, воды, менее чем около 1 мас.%, воды или менее чем около 0,5 мас.% воды. В некоторых вариантах осуществления, на стадии (b), растворитель включает менее чем около 3 мас.% воды.

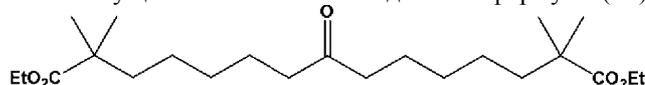
В некоторых вариантах осуществления, на стадии (b), контактирование соединения формулы (I) с солью формулы $[M]^+[X]^-$ включает контактирование соединения формулы (I) примерно с 1 молярным эквивалентом, примерно с 1,05 мол.экв., примерно с 1,1 мол.экв., примерно с 1,15 мол.экв., примерно с 1,2 мол.экв. или примерно с 1,25 мол.экв. соли формулы $[M]^+[X]^-$ в расчете на молярное количество соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления, на стадии (b), контактирование соединения формулы (I) с солью формулы $[M]^+[X]^-$ включает контактирование соединения формулы (I) примерно с 1,1 мол.экв. соли формулы $[M]^+[X]^-$ в расчете на молярное количество соединения формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления, на стадии (b), контактирование соединения формулы (I) с солью формулы $[M]^+[X]^-$ осуществляют при температуре в диапазоне от около 75°C до около 85°C, от около 76°C до около 85°C, от около 77°C до около 85°C, от около 78°C до около 85°C, от около 79°C до около 85°C, от около 80°C до около 85°C, от около 81°C до около 85°C, от около 82°C до около 85°C, от около 83°C до около 85°C, от около 84°C до около 85°C, от около 75°C до около 84°C, от около 75°C до около 83°C, от около 75°C до около 82°C, от около 75°C до около 81°C, от около 75°C до около 80°C, от около 75°C до около 79°C, от около 75°C до около 78°C, от около 75°C до около 77°C, от около 75°C до около 76°C, от около 76°C до около 84°C, от около 76°C до около 83°C, от около 76°C до около 82°C, от около 76°C до около 81°C, от около 76°C до около 80°C, от около 76°C до около 79°C, от около 76°C до около 78°C, от около 76°C до около 77°C, от около 77°C до около 84°C, от около 77°C до около 83°C, от около 77°C до около 82°C, от около 77°C до около 81°C, от около 77°C до около 80°C, от около 77°C до около 79°C, от около 77°C до около 78°C, от около 78°C до около 84°C, от около 78°C до около 83°C, от около 78°C до около 82°C, от около 78°C до около 81°C, от около 78°C до около 80°C, от около 78°C до около 79°C, от около 79°C до около 84°C, от около 79°C до около 83°C, от около 79°C до около 82°C, от около 79°C до около 81°C, от около 79°C до около 80°C, от около 80°C до около 84°C, от около 80°C до около 83°C, от около 80°C до около 82°C, от около 80°C до около 81°C, от около 81°C до около 84°C, от около 81°C до около 83°C, от около 81°C до около 82°C, от около 82°C до около 84°C, от около 82°C до около 83°C или от около 83°C до около 84°C. В некоторых вариантах осуществления, на стадии (b), контактирование соединения формулы (I) с солью формулы $[M]^+[X]^-$ осуществляют при температуре в диапазоне от около 78°C до около 82°C.

В некоторых вариантах осуществления, на стадии (b), соль формулы $[M]^+[X]^-$ выбрана из группы, состоящей из бромида лития (LiBr), йодида лития (LiI), бромида калия (KBr), йодида калия (KI), бромида натрия (NaBr) и йодида натрия (NaI). В некоторых вариантах осуществления, на стадии (b), соль формулы $[M]^+[X]^-$ представляет собой йодид натрия.

Синтез соединения формулы (IV) - стадия (c).

В различных вариантах осуществления синтез соединения формулы (IV):



(IV),

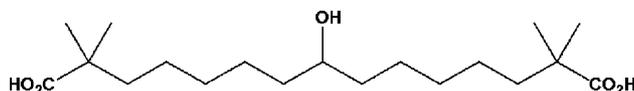
обычно включает контактирование соединения формулы (II) с толуолсульфонилметилизоцианидом в присутствии второго основания с образованием первого промежуточного соединения и контактирова-

20°C, от около -10°C до около 15°C, от около -10°C до около 10°C, от около -10°C до около 5°C, от около -10°C до около 10°C, от около -10°C до около -5°C, от около -5°C до около 30°C, от около -5°C до около 25°C, от около -5°C до около 20°C, от около -5°C до около 15°C, от около -5°C до около 10°C, от около -5°C до около 5°C, от около -5°C до около 0°C, от около 0°C до около 30°C, от около 0°C до около 25°C, от около 0°C до около 20°C, от около 0°C до около 15°C, от около 0°C до около 10°C, от около 0°C до около 5°C, от около 5°C до около 30°C, от около 5°C до около 25°C, от около 5°C до около 20°C, от около 5°C до около 15°C, от около 5°C до около 10°C, от около 10°C до около 30°C, от около 10°C до около 25°C, от около 10°C до около 20°C, от около 10°C до около 15°C, от около 15°C до около 30°C, от около 15°C до около 25°C, от около 15°C до около 20°C, от около 20°C до около 30°C, от около 20°C до около 25°C или от около 25°C до около 30°C. В некоторых вариантах осуществления, на стадии (с), контактирование первого промежуточного соединения с кислотой осуществляют при температуре в диапазоне от около -10°C до около 35°C. В некоторых вариантах осуществления, на стадии (с), контактирование первого промежуточного соединения с кислотой осуществляют при температуре в диапазоне от около -15°C до около 25°C. В некоторых вариантах осуществления, на стадии (с), контактирование первого промежуточного соединения с кислотой осуществляют при температуре в диапазоне от около 10°C до около 25°C.

В некоторых вариантах осуществления, на стадии (с), кислота представляет собой хлористоводородную кислоту.

Синтез соединения формулы (V) - стадия (d).

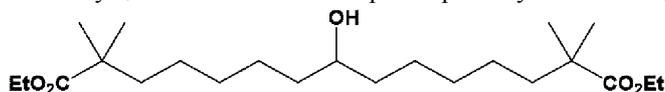
В различных вариантах осуществления синтез соединения формулы (V):



обычно включает контактирование соединения формулы (IV) с восстановителем с образованием второго промежуточного соединения и контактирование второго промежуточного соединения с гидролизующим основанием.

Синтез второго промежуточного соединения.

В различных вариантах осуществления синтез второго промежуточного соединения:



обычно включает контактирование соединения формулы (IV) с восстановителем.

В некоторых вариантах осуществления, на стадии (d), восстановитель выбран из группы, состоящей из боргидрида натрия, цианоборгидрида натрия, боргидрида церия, боргидрида цинка и гидрида диизобутилалюминия. В некоторых вариантах осуществления восстановитель представляет собой боргидрид натрия.

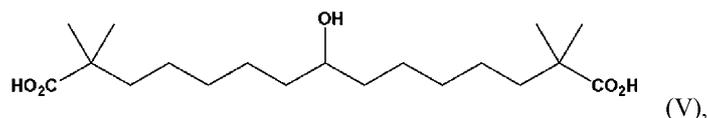
В некоторых вариантах осуществления, на стадии (d), контактирование соединения формулы (IV) с восстановителем включает контактирование соединения формулы (IV) примерно с 0,25 мол.экв., примерно с 0,3 мол.экв., примерно с 0,35 мол.экв., примерно с 0,4 мол.экв., примерно с 0,45, примерно с 0,5 мол.экв., примерно с 0,6 мол.экв., примерно с 0,7 мол.экв., примерно с 0,8 мол.экв., примерно с 0,9 мол.экв., примерно с 1,0 мол.экв., примерно с 1,1 мол.экв., примерно с 1,2 мол.экв., примерно с 1,3 мол.экв., примерно с 1,4 мол.экв. или примерно с 1,5 мол.экв. восстановителя в расчете на молярное количество соединения формулы (IV). В некоторых вариантах осуществления, на стадии (d), контактирование соединения формулы (IV) с восстановителем включает контактирование соединения формулы (IV) примерно с 0,35 мол.экв. восстановителя в расчете на молярное количество соединения формулы (IV).

В некоторых вариантах осуществления, на стадии (с), контактирование соединения формулы (IV) с восстановителем осуществляют при температуре в диапазоне от около 5°C до около 30°C, от около 10°C до около 30°C, от около 15°C до около 30°C, от около 20°C до около 30°C, от около 25°C до около 30°C, от около 5°C до около 25°C, от около 5°C до около 20°C, от около 5°C до около 15°C, от около 5°C до около 10°C, от около 10°C до около 25°C, от около 10°C до около 20°C, от около 10°C до около 15°C, от около 15°C до около 25°C, от около 15°C до около 20°C или от около 20°C до около 25°C.

В некоторых вариантах осуществления, на стадии (с), контактирование соединения формулы (IV) с восстановителем осуществляют при температуре около 5°C, около 10°C, около 15°C, около 20°C, около 25°C или около 30°C.

Синтез соединения формулы (V).

В различных вариантах осуществления синтез соединения формулы (V):



обычно включает контактирование второго промежуточного соединения с гидролизующим основанием.

В некоторых вариантах осуществления, на стадии (d), концентрация гидролизующего основания составляет около 20% мас./мас., около 25% мас./мас., около 30% мас./мас., около 35% мас./мас., около 40% мас./мас., около 45% мас./мас., около 50% мас./мас., около 55% мас./мас. или около 60% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления, на стадии (d), концентрация гидролизующего основания составляет около 50% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления, на стадии (d), контактирование второго промежуточного соединения с гидролизующим основанием с образованием соединения формулы (V) осуществляют в растворе. В некоторых вариантах осуществления, на стадии (d), способ дополнительно включает доведение pH раствора, включающего соединение формулы (V), до значения от около 3 до около 7.

В некоторых вариантах осуществления, на стадии (d), контактирование второго промежуточного соединения с гидролизующим основанием осуществляют при температуре в диапазоне от около 30°C до около 60°C, от около 35°C до около 60°C, от около 40°C до около 60°C, от около 45°C до около 60°C, от около 50°C до около 60°C, от около 55°C до около 60°C, от около 30°C до около 55°C, от около 30°C до около 50°C, от около 30°C до около 45°C, от около 30°C до около 40°C, от около 30°C до около 35°C, от около 35°C до около 55°C, от около 35°C до около 50°C, от около 35°C до около 45°C, от около 35°C до около 40°C, от около 40°C до около 55°C, от около 40°C до около 50°C, от около 40°C до около 45°C, от около 45°C до около 55°C, от около 45°C до около 50°C или от около 50°C до около 60°C.

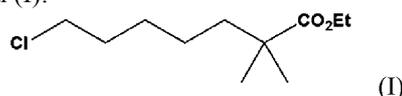
В некоторых вариантах осуществления, на стадии (d), контактирование второго промежуточного соединения с гидролизующим основанием осуществляют при температуре около 30°C, около 35°C, около 40°C, около 45°C, около 50°C, около 55°C или около 60°C. В некоторых вариантах осуществления, на стадии (d), контактирование второго промежуточного соединения с гидролизующим основанием осуществляют при температуре около 50°C.

В некоторых вариантах осуществления, на стадии (d), гидролизующее основание представляет собой гидроксид натрия.

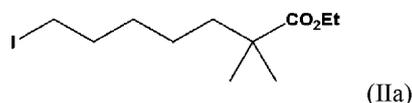
В некоторых вариантах осуществления, на стадии (d), контактирование соединения формулы (IV) с восстановителем с образованием второго промежуточного соединения и контактирование второго промежуточного соединения с гидролизующим основанием с образованием соединения формулы (V) осуществляют в одном реакционном сосуде.

В некоторых вариантах осуществления настоящего аспекта способы могут включать:

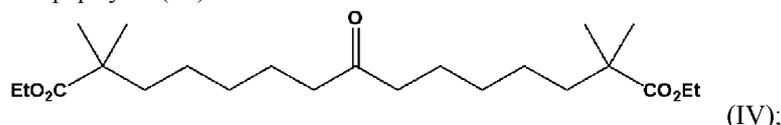
(a) контактирование этилбутирата с 1-бром-5-хлорпентаном в присутствии первого основания с образованием соединения формулы (I):



(b) контактирование соединения формулы (I) с йодидом натрия с образованием соединения формулы (IIa):



(c) контактирование соединения формулы (IIa) с толуолсульфонилметилизоцианидом в присутствии второго основания с образованием первого промежуточного соединения и контактирование первого промежуточного соединения с кислотой с образованием соединения формулы (IV):



(d) контактирование соединения формулы (IV) с восстановителем с образованием второго промежуточного соединения и контактирование второго промежуточного соединения с гидролизующим основанием с образованием соединения формулы (V).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает:

(e) очистку соединения формулы (V) с получением фармацевтического вещества, включающего

очищенное количество соединения формулы (V).

В некоторых вариантах осуществления как описано выше, в равной степени могут быть применимы те же условия (например, температуры), количества, отношения, эквиваленты, время, чистота и другие параметры или переменные, которые были описаны ранее, например, где "1-бром-5-хлорпентан" используют вместо "замещенного-5-хлорпентана"; "йодид натрия" используют вместо "соли формулы $[M]^+[X]^-$ "; "Na" используют вместо "M"; "I" используют вместо "X"; и "соединение формулы (IIa)" используют вместо "соединения формулы II."

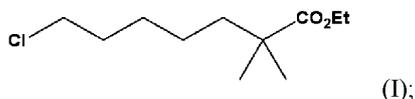
Кроме того, в некоторых вариантах осуществления концентрация 1,5-дихлорпентана в 1-бром-5-хлорпентане составляет $\leq 0,1\%$, $\leq 0,2\%$, $\leq 0,3\%$, $\leq 0,4\%$, $\leq 0,5\%$, $\leq 0,6\%$, $\leq 0,7\%$, $\leq 0,8\%$, $\leq 0,9\%$ или $\leq 1\%$, как измерено методом ГХ. В некоторых вариантах осуществления концентрация 1,5-дихлорпентана в 1-бром-5-хлорпентане составляет $\leq 0,5\%$, как измерено методом ГХ.

В некоторых вариантах осуществления концентрация 1,5-дибромпентана в 1-бром-5-хлорпентане составляет $\leq 0,05\%$, $\leq 0,1\%$, $\leq 0,15\%$, $\leq 0,2\%$, $\leq 0,25\%$, $\leq 0,3\%$, $\leq 0,35\%$, $\leq 0,4\%$, $\leq 0,45\%$, $\leq 0,5\%$, $\leq 0,6\%$, $\leq 0,7\%$, $\leq 0,8\%$, $\leq 0,9\%$ или $\leq 1,0\%$, как измерено методом ГХ. В некоторых вариантах осуществления концентрация 1,5-дибромпентана в 1-бром-5-хлорпентане составляет $\leq 0,2\%$, как измерено методом ГХ. В некоторых вариантах осуществления концентрация 1,5-дибромпентана в 1-бром-5-хлорпентане составляет $\leq 1,0\%$, как измерено методом ГХ.

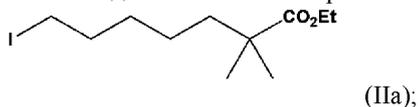
В некоторых вариантах осуществления количество непрореагировавшего 1-бром-5-хлорпентана, оставшееся после завершения стадии (a), составляет $\leq 0,05\%$, $\leq 0,06\%$, $\leq 0,07\%$, $\leq 0,08\%$, $\leq 0,09\%$, $\leq 0,1\%$, $\leq 0,11\%$, $\leq 0,12\%$, $\leq 0,12\%$, $\leq 0,13\%$, $\leq 0,14\%$, $\leq 0,15\%$, $\leq 0,16\%$, $\leq 0,17\%$, $\leq 0,18\%$, $\leq 0,19\%$ или $\leq 0,2\%$, как измерено методом ГХ. В некоторых вариантах осуществления количество непрореагировавшего 1-бром-5-хлорпентана, оставшееся после завершения стадии (a), составляет $\leq 0,21\%$, $\leq 0,22\%$, $\leq 0,23\%$, $\leq 0,24\%$, $\leq 0,25\%$, $\leq 0,25\%$, $\leq 0,26\%$, $\leq 0,27\%$, $\leq 0,28\%$, $\leq 0,29\%$, $\leq 0,3\%$, $\leq 0,31\%$, $\leq 0,32\%$, $\leq 0,33\%$, $\leq 0,34\%$, $\leq 0,35\%$, $\leq 0,36\%$, $\leq 0,37\%$, $\leq 0,38\%$, $\leq 0,39\%$ или $\leq 0,4\%$, как измерено методом ГХ.

В некоторых вариантах осуществления способ получения соединения формулы (V) включает:

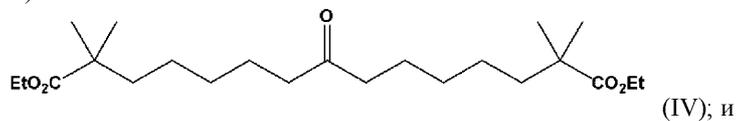
(a) контактирование 1-бром-5-хлорпентана примерно с 1,1 мол.экв. этилизобутирата в присутствии диизопропиламида лития при температуре в диапазоне от около -20°C до около 0°C с образованием соединения формулы (I):



(b) контактирование соединения формулы (I) примерно с 1,1 мол.экв. йодида натрия в 2-бутаноне при температуре в диапазоне от около 78°C до около 82°C с образованием соединения формулы (IIa):



(c) контактирование соединения формулы (IIa) с толуолсульфонилметилизоцианидом в присутствии трет-пентоксида натрия в диметилацетамиде при температуре в диапазоне от около -20°C до около 10°C с образованием первого промежуточного соединения и контактирование первого промежуточного соединения с кислотой при температуре в диапазоне от около -10°C до около 35°C с образованием соединения формулы (IV):



(d) контактирование соединения формулы (IV) примерно с 0,35 мол.экв. боргидрида натрия с образованием второго промежуточного соединения и контактирование второго промежуточного соединения с гидроксидом натрия в растворе с образованием соединения формулы (V).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает:

(e) очистку соединения формулы (V) с получением фармацевтического вещества, включающего очищенное количество соединения формулы (V).

В некоторых вариантах осуществления как описано выше, в равной степени могут быть применимы те же условия (например, температуры), количества, отношения, эквиваленты, время, чистота и другие параметры или переменные, которые были описаны ранее, например, где "диизопропиламид лития" используют вместо "первого основания"; "трет-пентоксид натрия" используют вместо "второго основания"; "боргидрид натрия" используют вместо "восстановителя"; и "гидроксид натрия" используют вместо "гидролизующего основания".

Кроме того, в некоторых вариантах осуществления, на стадии (a), контактирование этилизобутирата с 1-бром-5-хлорпентаном в присутствии диизопропиламида лития осуществляют при температуре в

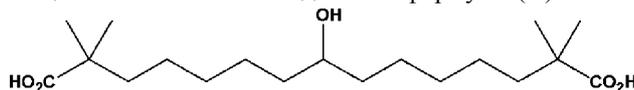
диапазоне от около -20°C до около 0°C , от около -15°C до около 0°C , от около -10°C до около 0°C , от около -5°C до около 0°C , от около -20°C до около -5°C , от около -20°C до около -10°C , от около -20°C до около -15°C , от около -15°C до около -5°C , от около -15°C до около -10°C или от около -10°C до около -5°C .

В некоторых вариантах осуществления, на стадии (b), контактирование соединения формулы (I) с йодидом натрия осуществляют при температуре в диапазоне от около 78°C до около 82°C , от около 78°C до около 80°C или от около 80°C до около 82°C .

В некоторых вариантах осуществления, на стадии (c), молярное соотношение соединения формулы (IIa):толуолсульфонилметилизоцианид:трет-пентоксид натрия составляет около 1,9:1:2,1.

Очистка соединения формулы (V) - стадия (e).

Различные варианты осуществления изобретения включают способы получения фармацевтического вещества, включающего очищенное количество соединения формулы (V):



т.е. способы могут включать очистку соединения формулы (V).

В различных вариантах осуществления очистка соединения формулы (V) включает фильтрацию соединения формулы (V) в растворителе через силикагель. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает этилацетат. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой этилацетат.

В некоторых вариантах осуществления очистка соединения формулы (V) включает кристаллизацию соединения формулы (V) с получением кристаллической формы соединения формулы (V).

В некоторых вариантах осуществления очистка соединения формулы (V) включает контактирование соединения формулы (V) с активированным углем и затем фильтрацию активированного угля. В некоторых вариантах осуществления контактирование соединения формулы (V) с активированным углем включает контактирование соединения формулы (V) с раствором, где раствор включает ацетонитрил и активированный уголь (например, 5% (мас./мас.) активированного угля).

В некоторых вариантах осуществления очистки соединения формулы (V) включает перекристаллизацию кристаллической формы соединения формулы (V) с получением фармацевтического вещества, включающего очищенное количество соединения формулы (V).

В различных вариантах осуществления очистки соединения формулы (V) включает:

- (f) доведение pH раствора, включающего соединение формулы (V), от около 5 до около 6;
- (g) экстракцию соединения формулы (V) из раствора с использованием метил-трет-бутилового эфира с получением раствора метил-трет-бутилового эфира, включающего соединение формулы (V);
- (h) замену метил-трет-бутилового эфира из раствора метил-трет-бутилового эфира этилацетатом с получением этилацетатного раствора, включающего соединение формулы (V);
- (i) фильтрацию этилацетатного раствора, включающего соединение формулы (V), через силикагель;
- (j) кристаллизацию соединения формулы (V) с использованием этилацетата и воды с получением кристаллической формы соединения формулы (V); и
- (k) перекристаллизацию кристаллической формы соединения формулы (V) с использованием этилацетата и воды с получением фармацевтического вещества, включающего очищенное количество соединения формулы (V).

В некоторых вариантах осуществления, на стадии (g), экстракцию соединения формулы (V) из раствора с использованием метил-трет-бутилового эфира осуществляют при температуре ниже или равной около 5°C , около 10°C , около 15°C , около 20°C , около 25°C , около 30°C , около 35°C , около 40°C , около 45°C , около 50°C или около 55°C . В некоторых вариантах осуществления, на стадии (g), экстракцию соединения формулы (V) из раствора с использованием метил-трет-бутилового эфира осуществляют при температуре ниже или равной около 15°C . В некоторых вариантах осуществления, на стадии (g), экстракцию соединения формулы (V) из раствора с использованием метил-трет-бутилового эфира осуществляют при температуре ниже или равной около 50°C .

В некоторых вариантах осуществления, на стадии (j), кристаллизацию соединения формулы (V) с использованием этилацетата и воды осуществляют в диапазоне температур от около 60°C до около -10°C , от около 55°C до около -10°C , от около 50°C до около -10°C , от около 45°C до около -10°C , от около 40°C до около -10°C , от около 35°C до около -10°C , от около 30°C до около -10°C , от около 25°C до около -10°C , от около 20°C до около -10°C , от около 15°C до около -10°C , от около 10°C до около -10°C , от около 5°C до около -10°C , от около 0°C до около -10°C , от около -5°C до около -10°C , от около 60°C до около -5°C , от около 55°C до около -5°C , от около 50°C до около -5°C , от около 45°C до около -5°C , от около 40°C до около -5°C , от около 35°C до около -5°C , от около 30°C до около -5°C , от около 25°C до около -5°C , от около 20°C до около -5°C , от около 15°C до около -5°C , от около 10°C до около -5°C , от около 5°C до около -5°C , от около 0°C до около -5°C , от около 60°C до около 0°C , от около 55°C до око-

(n) фильтрацию активированного угля с получением очищенного раствора, включающего соединенные формулы (V); и

(o) кристаллизацию соединения формулы (V) из очищенного раствора с получением фармацевтического вещества, включающего очищенное количество соединения формулы (V).

Следует понимать, что, в различных вариантах осуществления вышеуказанные стадии (1) - (o) можно осуществить после или без осуществления стадий (f) - (к). Кристаллизация соединения формулы (V)

В различных вариантах осуществления очистка соединения формулы (V) включает кристаллизацию соединения формулы (V) из растворителя или смеси растворителей, например, этилацетата и воды.

В некоторых вариантах осуществления концентрация воды в смеси растворителей, включающей этилацетат и воду, составляет около 0,5% (мас./мас.), около 0,6% (мас./мас.), около 0,75% (мас./мас.), около 0,9% (мас./мас.), около 1,05% (мас./мас.), около 1,2% (мас./мас.), около 1,35% (мас./мас.), около 1,4% (мас./мас.) или около 1,5% (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления концентрация воды в смеси растворителей, включающей этилацетат и воду, составляет около 1,05% (мас./мас.).

В некоторых вариантах осуществления концентрация воды в смеси растворителей, включающей этилацетат и воду, составляет от около 0,5% (мас./мас.) до около 1,5% (мас./мас.), от около 0,5% (мас./мас.) до около 1,4% (мас./мас.), от около 0,5% (мас./мас.) до около 1,35% (мас./мас.), от около 0,5% (мас./мас.) до около 1,2% (мас./мас.), от около 0,5% (мас./мас.) до около 1,05% (мас./мас.), от около 0,5% (мас./мас.) до около 0,9% (мас./мас.), от около 0,5% (мас./мас.) до около 0,75% (мас./мас.), от около 0,5% (мас./мас.) до около 0,6% (мас./мас.), от около 0,6% (мас./мас.) до около 1,5% (мас./мас.), от около 0,6% (мас./мас.) до около 1,4% (мас./мас.), от около 0,6% (мас./мас.) до около 1,35% (мас./мас.), от около 0,6% (мас./мас.) до около 1,2% (мас./мас.), от около 0,6% (мас./мас.) до около 1,05% (мас./мас.), от около 0,6% (мас./мас.) до около 0,9% (мас./мас.), от около 0,6% (мас./мас.) до около 0,75% (мас./мас.), от около 0,75% (мас./мас.) до около 1,5% (мас./мас.), от около 0,75% (мас./мас.) до около 1,4% (мас./мас.), от около 0,75% (мас./мас.) до около 1,35% (мас./мас.), от около 0,75% (мас./мас.) до около 1,2% (мас./мас.), от около 0,75% (мас./мас.) до около 1,05% (мас./мас.), от около 0,75% (мас./мас.) до около 0,9% (мас./мас.), от около 0,9% (мас./мас.) до около 1,5% (мас./мас.), от около 0,9% (мас./мас.) до около 1,35% (мас./мас.), от около 0,9% (мас./мас.) до около 1,2% (мас./мас.), от около 0,9% (мас./мас.) до около 1,05% (мас./мас.), от около 1,05% (мас./мас.) до около 1,5% (мас./мас.), от около 1,05% (мас./мас.) до около 1,35% (мас./мас.), от около 1,05% (мас./мас.) до около 1,2% (мас./мас.), от около 1,2% (мас./мас.) до около 1,5% (мас./мас.), от около 1,2% (мас./мас.) до около 1,35% (мас./мас.) или от около 1,35% (мас./мас.) до около 1,5% (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления концентрация воды в смеси растворителей, включающей этилацетат и воду, составляет от около 0,6% (мас./мас.) до около 1,4% (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления концентрация воды в смеси растворителей, включающей этилацетат и воду, составляет от около 0,75% (мас./мас.) до около 1,35% (мас./мас.).

В различных вариантах осуществления кристаллизация соединения формулы (V) из смеси, включающей соединение формулы (V), этилацетат и воду, включает:

(1) охлаждение смеси от первой температуры (T^1) до второй температуры (T^2), где T^1 составляет от около 40°C до около 60°C, T^2 составляет от около 15°C до около 30°C, и смесь охлаждают от T^1 до T^2 со скоростью от около 10°C/ч до около 20°C/ч;

(2) выдерживание смеси при T^2 в течение по меньшей мере 3 ч;

(3) охлаждение смеси от T^2 до третьей температуры (T^3), где T^3 составляет от около 5°C до около 10°C, и смесь охлаждают от T^2 до T^3 со скоростью от около 5°C/ч до около 15°C/ч; и

(4) выдерживание смеси при T^3 в течение по меньшей мере 3 ч, с получением, таким образом, кристаллической формы соединения формулы (V).

В некоторых вариантах осуществления на стадии кристаллизации (1) T^1 составляет от около 40°C до около 60°C, от около 45°C до около 60°C, от около 50°C до около 60°C, от около 55°C до около 60°C, от около 40°C до около 55°C, от около 40°C до около 50°C, от около 40°C до около 45°C, от около 45°C до около 55°C, от около 45°C до около 50°C или от около 50°C до около 55°C. В некоторых вариантах осуществления на стадии кристаллизации (1) T^1 составляет от около 40°C до около 60°C. В некоторых вариантах осуществления на стадии кристаллизации (1) T^1 составляет от около 45°C до около 55°C.

В некоторых вариантах осуществления на стадии кристаллизации (1) T^1 составляет около 40°C около 45°C, около 50°C, около 55°C или около 60°C. В некоторых вариантах осуществления на стадии кристаллизации (1) T^1 составляет около 50°C.

В некоторых вариантах осуществления на стадии кристаллизации (1) T^2 составляет от около 15°C до около 30°C, от около 20°C до около 30°C, от около 25°C до около 30°C, от около 15°C до около 25°C, от около 15°C до около 20°C или от около 20°C до около 25°C. В некоторых вариантах осуществления на стадии кристаллизации (1) T^2 составляет от около 15°C до около 30°C. В некоторых вариантах осуществления на стадии кристаллизации (1) T^2 составляет от около 20°C до около 25°C.

более 10 ч, не более 10,5 ч, не более 11 ч, не более 11,5 ч, не более 12 ч, не более 16 ч, не более 20 ч или не более 24 ч. В некоторых вариантах осуществления на стадии кристаллизации (4) смесь выдерживают при T^3 в течение не более 10 ч.

В некоторых вариантах осуществления кристаллизация соединения формулы (V) из смеси, включающей соединение формулы (V), этилацетат и воду, дополнительно включает внесение в смесь в качестве затравки некоторого количества кристаллической формы соединения формулы (V) перед стадией кристаллизации (1), во время стадии кристаллизации (1), во время стадии кристаллизации (2), во время стадии кристаллизации (3), во время стадии кристаллизации (4) или любой их комбинации для облегчения кристаллизации соединения формулы (V).

В некоторых вариантах осуществления количество затравки, добавляемой к смеси, составляет около 0,001 кг/кг, около 0,0012 кг/кг, около 0,0014 кг/кг, около 0,0016 кг/кг, около 0,0018 кг/кг или около 0,002 кг/кг, в расчете на массу затравки на килограмм соединения формулы (IV), полученного на стадии (с). В некоторых вариантах осуществления количество затравки, добавляемой к смеси, составляет около 0,0014 кг/кг, в расчете на массу затравки на килограмм соединения формулы (IV), полученного на стадии (с).

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы (V), добавляемая в качестве затравки к смеси, может представлять собой кристаллическую форму соединения формулы (V), охарактеризованную в настоящей заявке, например, на основании рентгеновской порошковой дифрактограммы или пика(пиков) и/или других характерных свойств кристаллической формы бемпедоевой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления кристаллизация соединения формулы (V) из смеси, включающей соединение формулы (V), этилацетат и воду, включает фильтрацию соединения формулы (V).

В некоторых вариантах осуществления фильтрация кристаллической формы соединения формулы (V) происходит при температуре от около -20°C до около 5°C , от около -15°C до около 5°C , от около -10°C до около 5°C , от около -5°C до около 5°C , от около 0°C до около 5°C , от около -20°C до около 0°C , от около -20°C до около -5°C , от около -20°C до около -10°C , от около -20°C до около -15°C , от около -15°C до около 5°C , от около -15°C до около 0°C , от около -15°C до около -5°C , от около -15°C до около -10°C , от около -10°C до около 5°C , от около -10°C до около 0°C , от около -10°C до около -5°C , от около -5°C до около 5°C , от около -5°C до около 0°C или от около 0°C до около 5°C . В некоторых вариантах осуществления фильтрация кристаллической формы соединения формулы (V) происходит при температуре от около -20°C до около -5°C . В некоторых вариантах осуществления фильтрация кристаллической формы соединения формулы (V) происходит при температуре около -5°C до около 5°C .

В некоторых вариантах осуществления фильтрация кристаллической формы соединения формулы (V) происходит при температуре около -20°C , около -15°C , около -10°C , около -5°C , около 0°C или около 5°C . В некоторых вариантах осуществления фильтрация кристаллической формы соединения формулы (V) происходит при температуре около -10°C , около -5°C или около 0°C .

В некоторых вариантах осуществления фильтрация дополнительно включает промывку. В некоторых вариантах осуществления промывка включает промывку кристаллической формы соединения формулы (V) растворителем. В некоторых вариантах осуществления промывка включает промывку кристаллической формы соединения формулы (V) этилацетатом.

В некоторых вариантах осуществления температура растворителя, например этилацетата, составляет от около -20°C до около 10°C , от около -10°C до около 10°C , от около 0°C до около 10°C , от около -20°C до около 0°C , от около -20°C до около -10°C или от около -10°C до около 0°C . В некоторых вариантах осуществления температура растворителя составляет от около -10°C до около 10°C .

В некоторых вариантах осуществления температура растворителя, например этилацетата, составляет около -20°C , около -15°C , около -10°C , около -5°C , около 0°C , около 5°C или около 10°C . В некоторых вариантах осуществления температура растворителя составляет около 0°C .

В различных вариантах осуществления кристаллизация соединения формулы (V) из смеси, включающей соединение формулы (V), этилацетат и воду, включает:

- (1) охлаждение смеси от первой температуры (T^1) до второй температуры (T^2), где T^1 составляет около 50°C , T^2 составляет около 22°C , и смесь охлаждают от T^1 до T^2 со скоростью около $11^{\circ}\text{C}/\text{ч}$;
- (2) выдерживание соединения формулы (V) при T^2 в течение по меньшей мере 6 ч;
- (3) охлаждение соединения формулы (V) от T^2 до третьей температуры (T^3), где T^3 составляет около 0°C , и смесь охлаждают от T^2 до T^3 со скоростью около $11^{\circ}\text{C}/\text{ч}$; и
- (4) выдерживание соединения формулы (V) при T^3 в течение по меньшей мере 6 ч, с получением, таким образом, кристаллической формы соединения формулы (V).

Следует понимать, что условия (например, температуры), время, внесение затравки, количества, соединения и другие параметры и/или переменные для кристаллизации соединения формулы (V), как описано в настоящей заявке, могут быть в равной степени применимы непосредственно к описанному выше процессу кристаллизации, если иное не указано или не следует из контекста (например, условия или па-

раметры выходят за пределы значений или диапазонов в вышеописанном процессе кристаллизации).

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы (V), полученная любым из способов кристаллизации, описанных в настоящей заявке, может представлять собой кристаллическую форму соединения формулы (V), охарактеризованную в настоящей заявке, например, на основании рентгеновской порошковой дифрактограммы или пика(пиков) и/или других характерных свойств кристаллической формы бемпедоевой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления чистота кристаллической формы соединения формулы (V), полученной любым из способов кристаллизации, описанных в настоящей заявке, составляет более чем около 85%, более чем около 90%, более чем около 95%, более чем около 96%, более чем около 97%, более чем около 98%, более чем около 99%, более чем около 99,1%, более чем около 99,2%, более чем около 99,3%, более чем около 99,4%, более чем около 99,5%, более чем около 99,6%, более чем около 99,7%, более чем около 99,8%, более чем около 99,85%, более чем около 99,9%, более чем около 99,95% или более чем около 99,98 мас.%, от общей массы кристаллической формы соединения формулы (V).

Перекристаллизация кристаллической формы соединения формулы (V).

В различных вариантах осуществления, на стадии (e), очистка соединения формулы (V) включает одну или несколько перекристаллизаций кристаллической формы соединения формулы (V) с получением фармацевтического вещества, включающего очищенное количество соединения формулы (V).

В некоторых вариантах осуществления одна или несколько перекристаллизаций кристаллической формы соединения формулы (V) включает:

(1) растворение кристаллического соединения формулы (V) в одном или нескольких растворителях, с образованием, таким образом, смеси;

(2) охлаждение смеси от первой температуры (T^1) до второй температуры (T^2), где T^1 составляет от около 40°C до около 65°C, T^2 составляет от около 20°C до около 40°C, и смесь охлаждают от T^1 до T^2 со скоростью от около 3°C/ч до около 11°C/ч;

(3) выдерживание смеси при T^2 в течение по меньшей мере 0,5 ч;

(4) нагревание смеси от T^2 до третьей температуры (T^3), где T^3 составляет от около 30°C до около 50°C, и смесь нагревают от T^2 до T^3 со скоростью от около 3°C/ч до около 11°C/ч;

(5) выдерживание смеси при T^3 в течение по меньшей мере 0,5 ч;

(6) охлаждение смеси от T^3 до четвертой температуры (T^4), где T^4 составляет от около 25°C до около 40°C, и смесь охлаждают от T^3 до T^4 со скоростью от около 3°C/ч до около 11°C/ч;

(7) выдерживание смеси при T^4 в течение по меньшей мере 0,5 ч;

(8) охлаждение смеси от T^4 до пятой температуры (T^5), где T^5 составляет от около -10°C до около 10°C, и смесь охлаждают от T^4 до T^5 со скоростью от около 3°C/ч до около 11°C/ч; и

(9) выдерживание смеси при T^5 в течение по меньшей мере 0,5 ч, таким образом получают фармацевтическое вещество, включающее очищенное количество кристаллической формы соединения формулы (V).

В некоторых вариантах осуществления на стадии перекристаллизации (1) один или несколько растворителей включают этилацетат и воду. В некоторых вариантах осуществления один или несколько растворителей представляют собой этилацетат и воду.

В некоторых вариантах осуществления на стадии перекристаллизации (1) количество этилацетата в смеси составляет от около 2,5 кг/кг до около 3,3 кг/кг, от около 2,7 кг/кг до около 3,3 кг/кг, от около 2,9 кг/кг до около 3,3 кг/кг, от около 3,1 кг/кг до около 3,3 кг/кг, от около 2,5 кг/кг до около 3,1 кг/кг, от около 2,5 кг/кг до около 2,9 кг/кг, от около 2,5 кг/кг до около 2,7 кг/кг, от около 2,7 кг/кг до около 3,1 кг/кг, от около 2,7 кг/кг до около 2,9 кг/кг или от около 2,9 кг/кг до около 3,1 кг/кг, в расчете на массу этилацетата на килограмм кристаллического соединения формулы (V). В некоторых вариантах осуществления на стадии перекристаллизации (1) количество этилацетата в смеси составляет от около 2,5 кг/кг до около 3,3 кг/кг, в расчете на массу этилацетата на килограмм кристаллического соединения формулы (V). В некоторых вариантах осуществления на стадии перекристаллизации (1) количество этилацетата в смеси составляет от около 2,7 кг/кг до около 3,1 кг/кг, в расчете на массу этилацетата на килограмм кристаллического соединения формулы (V).

В некоторых вариантах осуществления на стадии перекристаллизации (1) количество этилацетата в смеси составляет около 2,5 кг/кг, около 2,7 кг/кг, около 2,9 кг/кг, около 3,1 кг/кг или около 3,3 кг/кг, в расчете на массу этилацетата на килограмм кристаллического соединения формулы (V). В некоторых вариантах осуществления на стадии перекристаллизации (1) количество этилацетата в смеси составляет около 2,9 кг/кг, в расчете на массу этилацетата на килограмм кристаллического соединения формулы (V).

В некоторых вариантах осуществления на стадии перекристаллизации (2) T^1 составляет от около 40°C до около 65°C, от около 45°C до около 65°C, от около 50°C до около 65°C, от около 55°C до около 65°C, от около 60°C до около 65°C, от около 40°C до около 60°C, от около 40°C до около 55°C, от около 40°C до около 50°C, от около 40°C до около 45°C, от около 45°C до около 60°C, от около 45°C до около 55°C, от около 45°C до около 50°C, от около 50°C до около 60°C, от около 50°C до около 55°C или от около 55°C до около 60°C. В некоторых вариантах осуществления на стадии перекристаллизации (2) T^1

9°C/ч, около 10°C/ч или около 11°C/ч. В некоторых вариантах осуществления на стадии перекристаллизации (8) смесь охлаждают от T⁴ до T⁵ со скоростью около 5°C/ч, около 6°C/ч или около 7°C/ч.

В некоторых вариантах осуществления на стадии перекристаллизации (9) смесь выдерживают при T⁵ в течение по меньшей мере 1 ч, 1,5 ч, 2 ч, 2,5 ч, 3 ч, 3,5 ч, 4 ч, 4,5 ч, 5 ч, 5,5 ч, 6 ч, 6,5 ч, по меньшей мере 7 ч, по меньшей мере 7,5 ч, по меньшей мере 8 ч, по меньшей мере 8,5 ч, по меньшей мере 9 ч, по меньшей мере 9,5 ч или по меньшей мере 10 ч. В некоторых вариантах осуществления на стадии перекристаллизации (9) смесь выдерживают при T⁵ в течение по меньшей мере 4 ч.

В некоторых вариантах осуществления на стадии перекристаллизации (9) смесь выдерживают при T⁵ в течение не более 1 ч, не более 1,5 ч, не более 2 ч, не более 2,5 ч, не более 3 ч, не более 3,5 ч, не более 4 ч, не более 4,5 ч, не более 5 ч, не более 5,5 ч, не более 6 ч, не более 6,5 ч, не более 7 ч, не более 7,5 ч, не более 8 ч, не более 8,5 ч, не более 9 ч, не более 9,5 ч, не более 10 ч, не более 10,5 ч, не более 11 ч, не более 11,5 ч, не более 12 ч, не более 16 ч, не более 20 ч или не более 24 ч.

В некоторых вариантах осуществления перекристаллизация соединения формулы (V) дополнительно включает внесение в смесь в качестве затравки некоторого количества кристаллической формы соединения формулы (V) перед стадией перекристаллизации (2), во время стадии перекристаллизации (2), во время стадии перекристаллизации (3), во время стадии перекристаллизации (4), во время стадии перекристаллизации (5), во время стадии перекристаллизации (6), во время стадии перекристаллизации (7), во время стадии перекристаллизации (8), во время стадии перекристаллизации (9) или любой их комбинации для облегчения кристаллизации соединения формулы (V).

Следует понимать, что условия (например, температуры), время, внесение затравки, количества, соединения и другие параметры и/или переменные для кристаллизации соединения формулы (V), как описано в настоящей заявке, могут быть в равной степени применимы к перекристаллизации соединения формулы (V), если иное не указано или не следует из контекста, или как указано ниже.

Например, в некоторых вариантах осуществления перекристаллизация соединения формулы (V) включает фильтрацию кристаллической формы соединения формулы (V). В некоторых вариантах осуществления фильтрация кристаллической формы соединения формулы (V) происходит при температуре от около -20°C до около 15°C, от около -15°C до около 15°C, от около -10°C до около 15°C, от около -5°C до около 15°C, от около 0°C до около 15°C, от около 5°C до около 15°C, от около 10°C до около 15°C, от около -20°C до около 10°C, от около -20°C до около 5°C, от около -20°C до около 0°C, от около -20°C до около -5°C, от около -20°C до около -10°C, от около -20°C до около -15°C, от около -15°C до около 10°C, от около -15°C до около 5°C, от около -15°C до около 0°C, от около -15°C до около -5°C, от около -15°C до около -10°C, от около -10°C до около 10°C, от около -10°C до около 5°C, от около -10°C до около 0°C, от около -10°C до около -5°C, от около -5°C до около 10°C, от около -5°C до около 5°C, от около -5°C до около 0°C, от около 0°C до около 10°C, от около 0°C до около 5°C или от около 5°C до около 10°C. В некоторых вариантах осуществления фильтрация кристаллической формы соединения формулы (V) происходит при температуре от около 0°C до около 15°C.

В некоторых вариантах осуществления фильтрация кристаллической формы соединения формулы (V) происходит при температуре около -20°C, около -15°C, около -10°C, около -5°C, около 0°C, около 5°C, около 10°C или около 15°C. В некоторых вариантах осуществления фильтрация кристаллической формы соединения формулы (V) происходит при температуре около 0°C, около 5°C, около 10°C или около 15°C.

В некоторых вариантах осуществления фильтрация дополнительно включает промывку. В некоторых вариантах осуществления промывка включает промывку кристаллической формы соединения формулы (V) растворителем. В некоторых вариантах осуществления промывка включает промывку кристаллической формы соединения формулы (V) ацетонитрилом.

В некоторых вариантах осуществления перекристаллизация соединения формулы (V) включает выделение кристаллической формы соединения формулы (V) из смеси центрифугированием.

В некоторых вариантах осуществления выделение кристаллической формы соединения формулы (V) центрифугированием дополнительно включает промывку. В некоторых вариантах осуществления промывка включает промывку кристаллической формы соединения формулы (V) растворителем. В некоторых вариантах осуществления промывка включает промывку кристаллической формы соединения формулы (V) ацетонитрилом.

В некоторых вариантах осуществления температура растворителя, например ацетонитрила, составляет от около -20°C до около 30°C, от около -10°C до около 30°C, от около 0°C до около 30°C, от около 10°C до около 30°C, от около -20°C до около 20°C, от около -20°C до около 10°C, от около -20°C до около 0°C, от около -20°C до около -10°C, от около -10°C до около 20°C, от около -10°C до около 10°C, от около -10°C до около 0°C, от около 0°C до около 20°C, от около 0°C до около 10°C или от около 10°C до около 20°C. В некоторых вариантах осуществления температура растворителя составляет от около 10°C до около 30°C.

В некоторых вариантах осуществления температура растворителя, например ацетонитрила, состав-

ляет около -20°C , около -10°C , около 0°C , около 10°C , около 20°C или около 30°C . В некоторых вариантах осуществления температура растворителя составляет около 20°C .

В некоторых вариантах осуществления перекристаллизация соединения формулы (V) включает сушку.

В некоторых вариантах осуществления сушка включает нагрев кристаллической формы соединения формулы (V) до температуры менее чем около 85°C , менее чем около 75°C , менее чем около 65°C , менее чем около 55°C , менее чем около 45°C , менее чем около 35°C или менее чем около 25°C . В некоторых вариантах осуществления стадия сушки включает нагрев кристаллической формы соединения формулы (V) до температуры менее чем около 85°C . В некоторых вариантах осуществления стадия сушки включает нагрев кристаллической формы соединения формулы (V) до температуры менее чем около 45°C .

В некоторых вариантах осуществления одна или несколько перекристаллизаций кристаллической формы соединения формулы (V) включает 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 перекристаллизаций.

В некоторых вариантах осуществления одна или несколько перекристаллизаций кристаллической формы соединения формулы (V) включает:

(1) растворение кристаллического соединения формулы (V) в одном или нескольких растворителях, включающих этилацетат и воду, с образованием, таким образом, смеси;

(2) охлаждение смеси от первой температуры (T^1) до второй температуры (T^2), где T^1 составляет около 55°C , T^2 составляет около 30°C , и смесь охлаждают от T^1 до T^2 со скоростью от около $5^{\circ}\text{C}/\text{ч}$ до около $7^{\circ}\text{C}/\text{ч}$;

(3) выдерживание соединения формулы (V) при T^2 в течение по меньшей мере 2 ч;

(4) нагревание смеси от T^2 до третьей температуры (T^3), где T^3 составляет около 40°C , и смесь нагревают от T^2 до T^3 со скоростью от около $5^{\circ}\text{C}/\text{ч}$ до около $7^{\circ}\text{C}/\text{ч}$;

(5) выдерживание смеси при T^3 в течение по меньшей мере 1 ч;

(6) охлаждение смеси от T^3 до четвертой температуры (T^4), где T^4 составляет около 35°C , и смесь охлаждают от T^3 до T^4 со скоростью от около $5^{\circ}\text{C}/\text{ч}$ до около $7^{\circ}\text{C}/\text{ч}$;

(7) выдерживание смеси при T^4 в течение по меньшей мере 2 ч;

(8) охлаждение смеси от T^4 до пятой температуры (T^5), где T^5 составляет около 5°C , и смесь охлаждают от T^4 до T^5 со скоростью от около $5^{\circ}\text{C}/\text{ч}$ до около $7^{\circ}\text{C}/\text{ч}$; и

(9) выдерживание смеси при T^5 в течение по меньшей мере 4 ч, таким образом получают фармацевтическое вещество, включающее очищенное количество кристаллической формы соединения формулы (V).

Следует понимать, что условия (например, температуры), время, внесение затравки, количества, соединения и другие параметры и/или переменные для кристаллизации и/или перекристаллизации соединения формулы (V), как описано в настоящей заявке, могут быть в равной степени применимы непосредственно к вышеописанному процессу перекристаллизации, если иное не указано или не следует из контекста (например, условия или параметры выходят за пределы значений или диапазонов описанном непосредственно выше способе перекристаллизации).

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы (V) в фармацевтическом веществе, полученном любым из способов перекристаллизации, описанных в настоящей заявке, может представлять собой кристаллическую форму соединения формулы (V), охарактеризованную в настоящей заявке, например, на основании рентгеновской порошковой дифрактограммы или пика(пиков) и/или других характерных свойств кристаллической формы бемпедоевой кислоты.

В различных вариантах осуществления очищенное количество соединения формулы (V) в фармацевтическом веществе составляет более $99,0\%$, более чем около $99,1\%$, более чем около $99,2\%$, более чем около $99,3\%$, более чем около $99,4\%$, более чем около $99,5\%$, более чем около $99,6\%$, более чем около $99,7\%$, более чем около $99,8\%$, более чем около $99,85\%$, более чем около $99,9\%$, более чем около $99,95\%$ или более чем около $99,98$ мас.%, от общей массы фармацевтического вещества. В некоторых вариантах осуществления очищенное количество соединения формулы (V) в фармацевтическом веществе составляет более $99,0$ мас.%, от общей массы фармацевтического вещества. В некоторых вариантах осуществления очищенное количество соединения формулы (V) в фармацевтическом веществе составляет более чем около $99,5$ мас.%, от общей массы фармацевтического вещества. В некоторых вариантах осуществления очищенное количество соединения формулы (V) в фармацевтическом веществе составляет более чем около $99,7$ мас.%, от общей массы фармацевтического вещества. В некоторых вариантах осуществления очищенное количество соединения формулы (V) в фармацевтическом веществе составляет более чем около $99,85$ мас.%, от общей массы фармацевтического вещества.

В некоторых вариантах осуществления после перекристаллизации кристаллической формы соединения формулы (V), которая дает перекристаллизованное соединение формулы (V), способ включает контактирование перекристаллизованного соединения формулы (V) с активированным углем и фильтрацию активированного угля с получением фармацевтического вещества, включающего очищенное количество соединения формулы (V). В некоторых вариантах осуществления контактирование соединения формулы (V) с активированным углем включает контактирование соединения формулы (V) с раствором,

где раствор включает ацетонитрил и активированный уголь (например, 5% (мас./мас.) активированного угля).

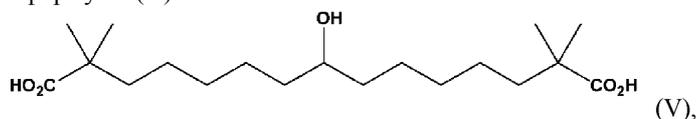
В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящей заявке, можно использовать для получения партии бемпедоевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящей заявке, можно использовать для получения партии фармацевтического вещества, где фармацевтическое вещество включает очищенное количество соединения формулы (V). В некоторых вариантах осуществления очищенное количество соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли составляет более 99,0 мас.%, от общей массы фармацевтического вещества.

В некоторых вариантах осуществления партия составляет примерно 1 кг, 2 кг, 3 кг, 4 кг, 5 кг, 10 кг, 20 кг, 30 кг, 40 кг, 50 кг, 60 кг, 70 кг, 80 кг, 90 кг, 100 кг, 200 кг, 300 кг, 400 кг, 500 кг, 600 кг, 700 кг, 800 кг, 900 кг или 1000 кг.

IV. Композиции бемпедоевой кислоты высокой степени очистки.

Как описано в настоящей заявке, в одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтические вещества, включающие бемпедоевую кислоту, такую как кристаллическая форма бемпедоевой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

В различных вариантах осуществления фармацевтическое вещество обычно включает кристаллическую форму соединения формулы (V):



или его фармацевтически приемлемой соли, где фармацевтическое вещество включает соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль в количестве более 99,0 мас.%, от общей массы фармацевтического вещества. В некоторых вариантах осуществления количество соединения формулы (V) в фармацевтическом веществе составляет более чем около 99,1%, более чем около 99,2%, более чем около 99,3%, более чем около 99,4%, более чем около 99,5%, более чем около 99,6%, более чем около 99,7%, более чем около 99,8%, более чем около 99,85%, более чем около 99,9%, более чем около 99,95% или более чем около 99,98 мас.%, от общей массы фармацевтического вещества. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическое вещество включает соединение формулы (V) в количестве более 99,5 мас.%, от общей массы фармацевтического вещества. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическое вещество включает соединение формулы (V) в количестве более 99,7 мас.%, от общей массы фармацевтического вещества. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическое вещество включает соединение формулы (V) в количестве более 99,9 мас.%, от общей массы фармацевтического вещества.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическое вещество включает соединение формулы (V) в количестве от около 98% до около 102 мас.%, от общей массы фармацевтического вещества (на основе безводного и не содержащего растворителей вещества), как определено методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

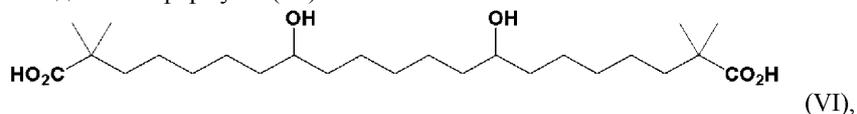
В некоторых вариантах осуществления анализ ВЭЖХ включает одно или несколько из следующего:

- (i) колонку Waters XBridge VEN C18 (внутренний диаметр 4,6 мм × 150 мм, 2,5 мкм);
- (ii) температуру колонки около 40°C;
- (iii) подвижную фазу, включающую около 0,05% фосфорной кислоты в смеси вода/ацетонитрил (около 50:50);
- (iv) изократическое элюирование;
- (v) скорость потока около 1,2 мл/мин;
- (vi) температуру образца, равную температуре окружающей среды;
- (vii) детекцию при 215 нм; и
- (viii) время удерживания соединения формулы (V) около 4,6 мин.

В некоторых вариантах осуществления анализ ВЭЖХ включает каждое из вышеперечисленных, т.е. (i)-(viii).

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы (V) может представлять собой кристаллическую форму соединения формулы (V), охарактеризованную в настоящей заявке, например, на основании рентгеновской порошковой дифрактограммы или пика(пиков) и/или других характерных свойств кристаллической формы бемпедоевой кислоты.

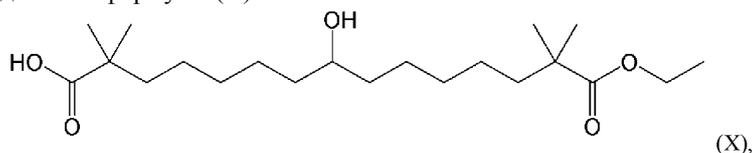
В некоторых вариантах осуществления фармацевтическое вещество, описанное в настоящей заявке, может включать соединение формулы (VI):



или его фармацевтически приемлемую соль. Соединение формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль также указаны в настоящей заявке как "диольная примесь".

0,075% до около 0,1% или от около 0,1% до около 0,125 мас.%, от общей массы фармацевтического вещества.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическое вещество, описанное в настоящей заявке, может включать соединение формулы (X):



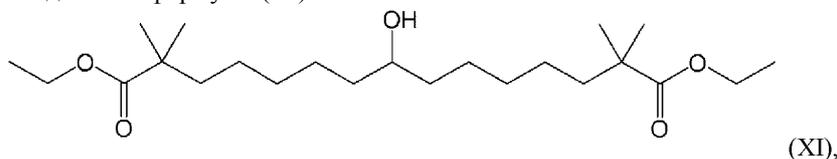
или его фармацевтически приемлемую соль. Соединение формулы (X) или его фармацевтически приемлемая соль также указаны в настоящей заявке как "примесь моноэтилового эфира".

В некоторых вариантах осуществления количество примеси моноэтилового эфира в фармацевтическом веществе составляет менее чем около 0,15%, около 0,125%, около 0,1%, около 0,075%, около 0,05%, около 0,025%, около 0,01%, около 0,001% или около 0,0001 мас.%, от общей массы фармацевтического вещества.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическое вещество включает соединение формулы (X) или его фармацевтически приемлемую соль в количестве не более чем около 0,15%, около 0,125%, около 0,1%, около 0,075%, около 0,05%, около 0,025%, около 0,01%, около 0,001% или около 0,0001 мас.%, от общей массы фармацевтического вещества.

В некоторых вариантах осуществления количество примеси моноэтилового эфира в фармацевтическом веществе составляет от около 0,0001% до около 0,15%, от около 0,0005% до около 0,15%, от около 0,01% до около 0,15%, от около 0,025% до около 0,15%, от около 0,05% до около 0,15%, от около 0,075% до около 0,15%, от около 0,1% до около 0,15%, от около 0,125% до около 0,15%, от около 0,01% до около 0,125%, от около 0,01% до около 0,1%, от около 0,01% до около 0,075%, от около 0,01% до около 0,05%, от около 0,01% до около 0,025%, от около 0,025% до около 0,125%, от около 0,025% до около 0,1%, от около 0,025% до около 0,075%, от около 0,025% до около 0,05%, от около 0,05% до около 0,125%, от около 0,05% до около 0,1%, от около 0,05% до около 0,075%, от около 0,075% до около 0,125%, от около 0,075% до около 0,1% или от около 0,1% до около 0,125 мас.%, от общей массы фармацевтического вещества.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическое вещество, описанное в настоящей заявке, может включать соединение формулы (XI):



или его фармацевтически приемлемую соль. Соединение формулы (XI) или его фармацевтически приемлемая соль также указаны в настоящей заявке как "примесь диэтилового эфира".

В некоторых вариантах осуществления количество примеси диэтилового эфира в фармацевтическом веществе составляет менее чем около 0,15%, около 0,125%, около 0,1%, около 0,075%, около 0,05%, около 0,025%, около 0,01%, около 0,001% или около 0,0001 мас.%, от общей массы фармацевтического вещества.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическое вещество включает соединение формулы (XI) или его фармацевтически приемлемую соль в количестве не более чем около 0,15%, около 0,125%, около 0,1%, около 0,075%, около 0,05%, около 0,025%, около 0,01%, около 0,001% или около 0,0001 мас.%, от общей массы фармацевтического вещества.

В некоторых вариантах осуществления количество примеси диэтилового эфира в фармацевтическом веществе составляет от около 0,0001% до около 0,15%, от около 0,0005% до около 0,15%, от около 0,01% до около 0,15%, от около 0,025% до около 0,15%, от около 0,05% до около 0,15%, от около 0,075% до около 0,15%, от около 0,1% до около 0,15%, от около 0,125% до около 0,15%, от около 0,01% до около 0,125%, от около 0,01% до около 0,1%, от около 0,01% до около 0,075%, от около 0,01% до около 0,05%, от около 0,01% до около 0,025%, от около 0,025% до около 0,125%, от около 0,025% до около 0,1%, от около 0,025% до около 0,075%, от около 0,025% до около 0,05%, от около 0,05% до около 0,125%, от около 0,05% до около 0,1%, от около 0,05% до около 0,075%, от около 0,075% до около 0,125%, от около 0,075% до около 0,1% или от около 0,1% до около 0,125 мас.%, от общей массы фармацевтического вещества.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическое вещество, описанное в настоящей заявке, может включать примесь с относительным временем удерживания (RRT) от около 1,04 до около 1,05, как определено методом ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическое вещество, описанное в настоящей заявке, может включать примесь с относительным временем удерживания (RRT) от около 1,06 до около 1,08, как определено методом ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления фар-

мацевтическое вещество, описанное в настоящей заявке, может включать примесь с относительным временем удерживания (RRT) от около 1,18 до около 1,20, как определено методом ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическое вещество, описанное в настоящей заявке, может включать примесь с относительным временем удерживания (RRT) около 1,36, как определено методом ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическое вещество, описанное в настоящей заявке, может включать примесь с RRT около 1,43, как определено методом ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическое вещество, описанное в настоящей заявке, может включать примесь с RRT около 1,86, как определено методом ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическое вещество, описанное в настоящей заявке, может включать первую примесь с RRT около 1,36 и вторую примесь с RRT около 1,86, как определено методом ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления RRT примеси основано на времени удерживания бемпедоевой кислоты, где RRT бемпедоевой кислоты составляет около 1,00.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическое вещество, описанное в настоящей заявке, может включать одну или несколько неидентифицированных примесей (например, примеси в фармацевтическом веществе, химическую структуру которых невозможно определить, но известно их RRT).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическое вещество включает одну или несколько примесей, описанных в настоящей заявке, как определено методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

В некоторых вариантах осуществления анализ ВЭЖХ включает одно или несколько из следующего:

- (i) колонку Waters XBridge VEN C18 (внутренний диаметр 4,6 мм × 150 мм, 2,5 мкм);
- (ii) температуру колонки около 40°C;
- (iii) первую подвижную фазу, включающую около 0,05% муравьиной кислоты в воде;
- (iv) вторую подвижную фазу, включающую около 0,05% муравьиной кислоты в ацетонитриле;
- (v) скорость потока около 1,2 мл/мин;
- (vi) температуру образца, равную температуре окружающей среды; и
- (vii) время удерживания соединения формулы (V) составляет около 15,2 минут.

В некоторых вариантах осуществления анализ ВЭЖХ включает каждое из вышеперечисленных, т.е. (i)-(vii).

В некоторых вариантах осуществления количество одной или нескольких неидентифицированных примесей в фармацевтическом веществе составляет менее чем около 0,01%, около 0,02%, около 0,03%, около 0,04%, около 0,05%, около 0,06%, около 0,07%, около 0,08%, около 0,09% или около 0,1 мас.%, от общей массы фармацевтического вещества. В некоторых вариантах осуществления количество одной или нескольких неидентифицированных примесей в фармацевтическом веществе составляет менее чем около 0,05 мас.%, от общей массы фармацевтического вещества.

В некоторых вариантах осуществления количество одной или нескольких неидентифицированных примесей в фармацевтическом веществе составляет от около 0,0001% до около 0,1%, от около 0,0005% до около 0,1%, от около 0,001% до около 0,1%, от около 0,005% до около 0,1%, от около 0,01% до около 0,1%, от около 0,05% до около 0,1%, от около 0,0001% до около 0,05%, от около 0,0001% до около 0,01%, от около 0,0001% до около 0,01%, от около 0,0005% до около 0,05%, от около 0,0005% до около 0,01%, от около 0,0005% до около 0,005%, от около 0,0005% до около 0,001%, от около 0,001% до около 0,05%, от около 0,001% до около 0,01%, от около 0,001% до около 0,005%, от около 0,005% до около 0,05%, от около 0,005% до около 0,01% или от около 0,01% до около 0,05 мас.%, от общей массы фармацевтического вещества. В некоторых вариантах осуществления количество одной или нескольких неидентифицированных примесей в фармацевтическом веществе составляет от около 0,0001% до около 0,1 мас.%, от общей массы фармацевтического вещества. В некоторых вариантах осуществления количество одной или нескольких неидентифицированных примесей в фармацевтическом веществе составляет от около 0,05% до около 0,1 мас.%, от общей массы фармацевтического вещества.

V. Фармацевтические композиции.

В другом аспекте в настоящей заявке представлены фармацевтические композиции, включающие бемпедоевую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, как описано и/или рассмотрено в настоящей заявке, включая любые фармацевтические вещества, а также примеси. В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция обычно включает фармацевтическое вещество, как описано в настоящей заявке; и фармацевтически приемлемый эксципиент. Например, фармацевтическое вещество может включать более 99,0% соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции могут быть специально сформулированы для введения в виде твердых или жидких лекарственных форм. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, сформулированы для введения в виде пероральной лекарственной формы. Примеры пероральных лекарственных форм включают, но не ограничиваются этим, драже, таблетку, капсулу, облатку, пилюлю, эмульсию, таблетку для рассасывания, раствор, суспензию, болус, порошок, эликсир или сироп, пастилку, жидкость для полос-

кания рта, гранулы или пасту для нанесения на язык. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, сформулированы в виде лекарственной формы, подходящей для парентерального введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, вводят путем подкожной, внутримышечной, внутривенной или эпидуральной инъекции. Примеры лекарственных форм, подходящих для парентерального введения, включают, но не ограничиваются этим, стерильный раствор или суспензию или лекарственную форму с замедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, сформулированы в виде лекарственной формы, подходящей для местного применения. Примеры лекарственных форм, подходящих для местного введения, включают, но не ограничиваются этим, порошок, спрей, мазь, пасту, крем, лосьон, гель, раствор, пластырь, лекарственную форму для ингаляций или наносимые на кожу пластырь или спрей с контролируемым высвобождением. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, сформулированы в виде лекарственной формы, подходящей для интравагинального или интравидеального введения. Примеры лекарственных форм, подходящих для интравагинального или интравидеального введения, включают, но не ограничиваются этим, пессарий, крем или пену. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, сформулированы в виде лекарственной формы, подходящей для сублингвального, глазного, чрескожного или назального введения.

В некоторых вариантах осуществления твердые лекарственные формы, описанные в настоящей заявке, используемые для перорального введения, получают путем смешивания фармацевтического вещества с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Фармацевтические эксципиенты могут быть выбраны из группы, состоящей из наполнителя или объемобразующего вещества, подсластителя, связующего вещества, увлажнителя, разрыхлителя, консерванта, отдушки, ароматизатора, антиоксиданта, замедляющего растворение агента, ускорителя абсорбции, смачивающего агента, абсорбента, смазывающего вещества, красителя и агента контролируемого высвобождения. В некоторых вариантах осуществления, когда твердая лекарственная форма представляет собой капсулу, таблетку или пилюлю, фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, также могут включать буферный агент. В некоторых вариантах осуществления, когда твердая лекарственная форма представляет собой желатиновую капсулу, фармацевтическая композиция может дополнительно включать один или несколько эксципиентов, выбранных из лактозы, молочного сахара, полиэтиленгликоля с высокой молекулярной массой и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может включать один или несколько эксципиентов, выбранных из группы, состоящей из циклодекстрина, целлюлозы, липосомы, мицеллообразующего агента и полимерного носителя. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают антибактериальный агент, противогрибковый агент или их комбинации. Примеры антибактериальных и противогрибковых агентов включают, но не ограничиваются этим, парабен, хлорбутанол, фенол и сорбиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают изотонический агент.

В некоторых вариантах осуществления лекарственные формы по настоящему изобретению могут быть сформулированы таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли. См., например, PCT/US2019/018356, которая раскрывает композиции бемпедоевой кислоты с замедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления лекарственные формы по настоящему изобретению могут быть сформулированы для быстрого высвобождения.

В некоторых вариантах осуществления жидкая лекарственная форма фармацевтической композиции по настоящему изобретению включает одно или несколько из следующих веществ: инертный разбавитель, солюбилизующий агент и эмульгатор.

В некоторых вариантах осуществления пероральные суспензии фармацевтической композиции по настоящему изобретению включают один или несколько суспендирующих агентов, включая этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксиэтиленсорбит и сложный эфир сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению в форме мазей, паст, кремов и гелей включают один или несколько эксципиентов, где один или несколько эксципиентов могут включать животный жир, растительный жир, масло, воск, парафин, крахмал, трагакант, производное целлюлозы, полиэтиленгликоль, силикон, бентонит, кремниевую кислоту, тальк, оксид цинка или их смеси.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению в форме порошков и спреев включают один или несколько эксципиентов, где один или несколько эксципиентов могут включать лактозу, тальк, кремниевую кислоту, гидроксид алюминия, силикат кальция, полиамидный порошок или их смеси. В некоторых вариантах осуществления спрей по настоящему изобретению может включать обычный пропеллент, причем обычный пропеллент включает один или несколько хлорфторуглеводородов и летучих незамещенных углеводородов.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению в форме трансдермального пластыря обеспечивает контролируемую доставку соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли в организм. В некоторых вариантах осуществления офтальмологические композиции, глазные мази, порошки, растворы и т.п. также входят в объем настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, можно вводить в виде стандартной лекарственной формы, и они могут быть получены любым способом, хорошо известным в фармацевтике. Количество соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли, присутствующего в единичной дозированной лекарственной форме, может варьироваться в зависимости от пациента, которого лечат, и/или конкретного режима введения.

В некоторых вариантах осуществления количество соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли, которое можно комбинировать с фармацевтически приемлемым носителем для получения единичной дозированной лекарственной формы, обычно равно количеству соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли, которое обеспечивает терапевтический эффект.

В различных вариантах осуществления бемпедоевую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическое вещество по настоящему изобретению можно получить в виде препарата с фиксированными дозами (см., например, публикацию патентной заявки США № 2018/0338922 и международную заявку № WO 2018/218147).

VI. Способы лечения и введения.

В различных вариантах осуществления бемпедоевую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, как описано и/или рассмотрено в настоящей заявке, включая фармацевтическое вещество и/или фармацевтическую композицию, можно использовать для лечения или профилактики различных заболеваний и расстройств. Способы лечения заболевания или расстройства обычно включают введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтического вещества, включающего очищенное количество соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения заболевания или расстройства.

Примеры заболеваний и расстройств включают, но не ограничиваются этим, сердечно-сосудистое заболевание, мерцательную аритмию, свертывание крови, ишемическую болезнь сердца, гиперкоагуляционные состояния, ишемию, инфаркт миокарда, миопатию, миозит, легочную эмболию, инсульт, заболевание периферических сосудов, дислипидемию, дислипидотеинемия, нарушение метаболизма глюкозы, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, диабетическую нефропатию, диабетическую ретинопатию, резистентность к инсулину, метаболический синдром (например, синдром X), галактоземию, ВИЧ-инфекцию; расстройство, связанное с рецептором, активируемым пролифератором пероксисом; септицемию, тромботические расстройства, ожирение, панкреатит, гипертензию, заболевание почек, рак, воспаление (например, воспаление печени), воспалительные заболевания мышц (например, ревматическую полимиалгию, полимиозит и фиброзит), импотенцию, желудочно-кишечные заболевания, синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника, воспалительные расстройства (например, астму, васкулит, язвенный колит, болезнь Крона, болезнь Кавасаки, гранулематоз Вегенера, (RA), системную красную волчанку (SLE), рассеянный склероз (MS) и аутоиммунный хронический гепатит), артрит (например, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит и остеоартрит), остеопороз, ревматизм мягких тканей (например, тендинит), бурсит, аутоиммунное заболевание (например, системную красную волчанку и эритематоз), склеродермию, анкилозирующий спондилоартрит, подагру, псевдоподагру, инсулиннезависимый сахарный диабет, диабет (например, типа 2), поликистоз яичников, гиперлипидемии (например, первичную гиперлипидемию, семейную гиперхолестеринемия (FH), гиперхолестеринемия Фредериксона типа Ia, гиперхолестеринемия Фредериксона типа Ib, семейную комбинированную гиперлипидемию (FCH)), недостаточность липопротеинлипазы (например, гипертриглицеридемию, гипоальфалипопротеинемия и гиперхолестеринемия); аномалии липопротеинов, связанные с диабетом; аномалии липопротеинов, связанные с ожирением; и аномалии липопротеинов, связанные с болезнью Альцгеймера. В конкретных вариантах осуществления способы включают лечение и/или профилактику гиперлипидемии, такой как первичная гиперлипидемия. В некоторых вариантах осуществления способы включают лечение и/или профилактику сердечно-сосудистых заболеваний.

В некоторых вариантах осуществления бемпедоевую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, как описано и/или рассмотрено в настоящей заявке, включая фармацевтическое вещество и/или фармацевтическую композицию, можно использовать для лечения или профилактики одного или нескольких из высоких уровней холестерина липидов низкой плотности (LDL-C), высоких уровней апо-липопротеина В (apoB), высоких уровней липопротеина (a) (Lp(a)), высоких уровней липопротеина очень низкой плотности (VLDL), высоких уровней холестерина липидов невысокой плотности (non-HDL-C), высоких уровней общего холестерина в сыворотке (TC), высоких уровней высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP), высоких уровней фибриногена, высоких уровней инсулина, высоких уровней глюкозы и низких уровней холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL-C). Другими словами, способы по настоящему изобретению могут включать снижение LDL-C, снижение apoB, снижение Lp(a), снижение VLDL, снижение non-HDL-C, снижение TC и/или снижение hsCRP.

Способы по настоящему изобретению могут включать ингибирование аденозинтрифосфатцитратлиазы (ACL), ингибирование синтеза холестерина и/или подавление биосинтеза жирных кислот. В некоторых вариантах осуществления очищенное количество соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтической композиции или фармацевтического вещества по настоящему изобретению можно использовать в качестве дополнения к диете и максимально переносимой статиновой терапии для снижения LDL-C у взрослых с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией или установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием. В некоторых вариантах осуществления очищенное количество соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтической композиции или фармацевтического вещества по настоящему изобретению можно использовать для лечения инсулиннезависимого сахарного диабета без увеличения прибавки в весе.

В некоторых вариантах осуществления бемпедоевую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, как описано и/или рассмотрено в настоящей заявке, включая фармацевтическое вещество и/или фармацевтическую композицию, можно использовать для лечения или профилактики различных заболеваний и состояний, которые включают, но не ограничиваются этим, старение, болезнь Альцгеймера, рак, сердечнососудистые заболевания, диабетическую нефропатию, диабетическую ретинопатию, нарушение метаболизма глюкозы, дислипидемию, дислипидотеинемии, усиление выработки желчи, гипертензию, импотенцию, воспаление, резистентность к инсулину, элиминацию липидов с желчью, модулирование С-реактивного белка, ожирение, элиминацию оксистерола с желчью, панкреатит, pancreatitis, болезнь Паркинсона; расстройство, связанное с рецептором, активируемым пролифератором пероксисом; элиминацию фосфолипидов с желчью, заболевание почек, рабдомиолиз, септицемию, апноэ во сне, синдром Х и тромботическое расстройство.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения заболевания печени, выбранного из группы, состоящей из стеатогепатита, алкогольной болезни печени, ожирения печени, стеатоза печени, цирроза печени, фиброза печени и острого жирового гепатоза беременных. В некоторых вариантах осуществления расстройство представляет собой стеатогепатит. В некоторых вариантах осуществления стеатогепатит представляет собой неалкогольный стеатогепатит. В некоторых вариантах осуществления стеатогепатит представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени. В некоторых вариантах осуществления расстройство представляет собой алкогольную болезнь печени. В некоторых вариантах осуществления расстройство представляет собой ожирение печени. В некоторых вариантах осуществления расстройство представляет собой стеатоз печени, цирроз печени или фиброз печени. В некоторых вариантах осуществления расстройство представляет собой острый жировой гепатоз беременных. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой взрослого человека.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики старения, болезни Альцгеймера, рака, сердечно-сосудистых заболеваний, диабетической нефропатии, диабетической ретинопатии, нарушения метаболизма глюкозы, дислипидемии, дислипидотеинемии, увеличения выработки желчи, усиления обратного транспорта липидов, гипертонии, импотенции, воспаления, резистентности к инсулину, элиминации липидов с желчью, модулирования С-реактивного белка, ожирения, элиминации оксистерола с желчью, панкреатита, pancreatitis, болезни Паркинсона; расстройства, связанного с рецептором, активируемым пролифератором пероксисом; элиминации фосфолипидов с желчью, заболевания почек, септицемии, нарушений метаболического синдрома (например, синдрома Х) или тромботических нарушений.

В некоторых вариантах осуществления расстройство выбрано из группы, состоящей из липодистрофии, дефицита лизосомальной кислой липазы и болезни накопления гликогена. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой взрослого человека.

В некоторых вариантах осуществления расстройство выбрано из группы, состоящей из гепатита С, инфекции вирусом иммунодефицита человека, дефицита альфа-1-антитрипсина, синдрома Бассена-Корнцвейга, гипобеталипопротеинемии, глютеновой болезни, болезни Вильсона и синдрома Вебера-Кристиана. В некоторых вариантах осуществления расстройство представляет собой гепатит В. В некоторых вариантах осуществления расстройство представляет собой гепатит С. В некоторых вариантах осуществления расстройство представляет собой инфекцию вирусом иммунодефицита человека. В некоторых вариантах осуществления расстройство представляет собой дефицит альфа-1-антитрипсина. В некоторых вариантах осуществления расстройство представляет собой синдром Бассена-Корнцвейга. В некоторых вариантах осуществления расстройство представляет собой гипобеталипопротеинемии. В некоторых вариантах осуществления расстройство представляет собой Глютеновую болезнь или Болезнь Вильсона. В некоторых вариантах осуществления расстройство представляет собой синдром Вебера-Кристиана. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой взрослого человека.

В некоторых вариантах осуществления состояние выбрано из группы, состоящей из токсического поражения печени, полного парентерального питания, тяжелой хирургической потери веса, токсичности окружающей среды, недоедания и голодания. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой токсическое поражение печени. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой полное парентеральное питание или тяжелую хирургическую потерю веса. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой токсичность окружающей среды. В некоторых

вариантах осуществления состояние представляет собой недоедание или голодание. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой взрослого человека.

В некоторых вариантах осуществления для продления действия лекарственного средства соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль вводят путем подкожной или внутримышечной инъекции или путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

В некоторых вариантах осуществления фактический уровень дозировки соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтических композициях по настоящему изобретению можно варьировать таким образом, чтобы получить количество соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли, которое эффективно для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, без токсичности для пациента.

В некоторых вариантах осуществления выбранный уровень дозировки зависит от множества факторов, включая путь введения, время введения, скорость выведения или метаболизма конкретного используемого соединения, скорость и степень абсорбции, продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или вещества, используемые в сочетании с конкретным используемым соединением, возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и предшествующую историю болезни пациента, проходящего лечение, и подобных факторов, хорошо известных в области медицины.

В некоторых вариантах осуществления врач или ветеринар, обладающий обычными знаниями в данной области, может легко определить и прописать необходимое эффективное количество фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления подходящая суточная доза соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли будет представлять собой количество, соответствующее самой низкой дозе, эффективной для получения терапевтического эффекта. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 0,01 мг/кг до около 200 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, когда соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно с другим терапевтическим средством, эффективное количество может быть меньше, чем когда соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль используют отдельно.

В некоторых вариантах осуществления эффективную суточную дозу соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли можно вводить в виде двух, трех, четырех, пяти, шести или более дробных доз. В некоторых вариантах осуществления две, три, четыре, пять, шесть или более дробных доз вводят отдельно с соответствующими интервалами в течение дня, необязательно, в стандартных лекарственных формах. В некоторых вариантах осуществления дозировка составляет одно введение в день. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в течение 1 дня, 5 дней, 10 дней, 20 дней, 30 дней, 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 1 года, 2 лет, 3 лет, 4 лет или 5 лет. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в течение всей жизни пациента.

VII. Комбинированная терапия.

В различных вариантах осуществления бемпедоевая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, как описано и/или рассмотрено в настоящей заявке, включая фармацевтические вещества и фармацевтические композиции по настоящему изобретению, могут быть частью комбинированной терапии. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль; и второй терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает фармацевтическое вещество, включающее очищенное количество соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли; и второй терапевтический агент.

В некоторых вариантах осуществления второй терапевтический агент выбран из группы, включающей ловастатин, тиазолидиндион или фибрат, смолу, связывающую желчные кислоты, ниацин, лекарство против ожирения, гормон, противовирусное средство (например, для лечения основной инфекции гепатита С, вызывающей заболевание печени у пациента), противораковые средства (например, для лечения гепатоцеллюлярной карциномы или другого рака, вызывающего заболевание печени или ожирение печени), антиоксиданты; лекарственные средства, снижающие резистентность к инсулину, или лекарственные средства, улучшающие метаболизм липидов (например, средства для лечения гиперлипидемии), тирофостин, лекарственное средство на основе сульфаниламочевина, бигуанид, ингибитор α -глюкозидазы, агонист аполипопротеина А-I, аполипопротеин Е, сердечно-сосудистое лекарственное средство; лекарственное средство, повышающее уровень HDL, усилитель HDL или регулятор генов аполипопротеина А-I, аполипопротеина А-IV и/или аполипопротеина. В некоторых вариантах осуществления очищенное количество соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли составляет более 99,0 мас.%, от общей массы фармацевтического вещества.

В различных вариантах осуществления второй терапевтический агент может представлять собой

статинов и/или эзетимиб; см., например, публикации патентных заявок США №№ 2018/0078518 (комбинация бемпедоевой кислоты со статином), 2018/0064671 и 2018/0338922 (комбинация бемпедоевой кислоты с эзетимибом); международная публикация № WO 2018/218147 (комбинация бемпедоевой кислоты с эзетимибом) и международная публикация № WO 2018/148417 (комбинация бемпедоевой кислоты с эзетимибом и статином).

В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтического вещества или фармацевтической композиции по настоящему изобретению, включающей соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль и второй терапевтический агент, предназначено для обеспечения благоприятного эффекта от совместного действия соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли и второго терапевтического агента. В некоторых вариантах осуществления благоприятный эффект комбинированной терапии может включать фармакокинетическое или фармакодинамическое совместное действие, возникающее в результате комбинации соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли и второго терапевтического агента.

VIII. Наборы.

В различных вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает наборы для лечения состояния, заболевания или расстройства, описанного в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления набор включает: i) инструкции по лечению состояния, заболевания или расстройства, например, как описано в настоящей заявке, и ii) соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль (например, фармацевтическое вещество, включающее очищенное количество соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль). В некоторых вариантах осуществления набор может включать одну или несколько стандартных дозированных форм, содержащих количество соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль, которое является эффективным для лечения состояния, заболевания или расстройства.

Описание в настоящей заявке включает несколько аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения, включая способы получения соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли; способы применения соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли, например, очищенного количества соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли; композиции, включающие очищенное количество соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли; и наборы. Патентная заявка, в частности, включает все комбинации и перестановки аспектов и вариантов осуществления, описанных в настоящей заявке. В частности, следует понимать, что фармацевтические вещества, фармацевтические композиции, способы лечения расстройства или состояния и наборы могут включать и/или использовать бемпедоевую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, полученные способами, описанными в настоящей заявке.

Примеры

Для более полного понимания изобретения, описанного в настоящей заявке, приведен следующий пример. Синтетические и аналитические протоколы, описанные в настоящей заявке, предлагаются для иллюстрации соединений, фармацевтических композиций и способов, представленных в настоящей заявке, и никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие их объем.

Пример 1. Способ изготовления для получения фармацевтического вещества, включающего очищенное количество соединения формулы (V).

В этом примере синтез очищенной бемпедоевой кислоты описан со ссылкой на фиг. 1.

Стадия 1. Получение соединения формулы (I).

Получение диизопропиламида лития (LDA).

В реакционный сосуд загружали диизопропиламин (317 ± 3 кг, 1,1 экв.) и тетрагидрофуран (THF, $2,102 \pm 105$ л) и смесь затем охлаждали до $\leq -10^\circ\text{C}$. Затем дозировали *n*-бутиллитий (*n*-BuLi, 757 ± 8 кг, 1,2 экв.) в течение ≥ 1 ч, поддерживая температуру $\leq -10^\circ\text{C}$. Линию загрузки промывали THF. Добавление было сильно экзотермическим. Наконец, партию снова охлаждали до $\leq -10^\circ\text{C}$ при перемешивании.

Реакция алкилирования.

Этилизобутират (317 ± 3 кг, 1,1 экв.) добавляли в реактор в течение ≥ 1 ч при $\leq -10^\circ\text{C}$ (фиг. 1). Партию перемешивали, поддерживая температуру на уровне $\leq -10^\circ\text{C}$. 1-Бром-5-хлорпентан (460 ± 5 кг, 1,00 экв.) добавляли дозированно в течение ≥ 1 ч при $\leq -10^\circ\text{C}$. Линию промывали при помощи THF. Добавление было сильно экзотермическим. Затем реакционную смесь перемешивали в течение ≥ 10 ч при $\leq -10^\circ\text{C}$. Завершение этой стадии реакции подтверждали с использованием газовой хроматографии (1-бром-5-хлорпентан: $\leq 3\%$ площади). Затем реакционную смесь нагревали до $0 \pm 5^\circ\text{C}$ и поддерживали эту температуру до завершения преобразования. Завершение реакции подтверждали с использованием газовой хроматографии (1-бром-5-хлорпентан: $\leq 0,5\%$ площади).

Гашение и разделение фаз.

Раствор 9% хлористоводородной кислоты (HCl, 1337 ± 50 кг) добавляли к реакционной смеси в течение ≥ 1 ч, при этом поддерживая температуру $\leq 30^\circ\text{C}$, чтобы погасить реакцию. После дозирования реакционную смесь перемешивали при $\leq 30^\circ\text{C}$ в течение ≥ 15 мин. Измеряли pH водного слоя (диапазон: pH от 6 до 10). Мешалку останавливали и слоям давали осесть в течение ≥ 30 мин. Нижнюю водную фазу удаляли для утилизации.

Дистилляция и удаление THF.

Растворитель удаляли дистилляцией под вакуумом при $\leq 40^{\circ}\text{C}$ до желаемого объема примерно 950 л.

Концентрацию соединения формулы (I) измеряли с использованием газовой хроматографии (ГХ) (диапазон концентраций целевого соединения формулы (I): 57-62 мас.%). Если необходимо, чтобы довести концентрацию соединения формулы (I) до целевого диапазона, добавляли ТГФ или дополнительно удаляли путем дистилляции.

Партию затем охлаждали до $\leq 30^{\circ}\text{C}$ и концентрат неочищенного соединения формулы (I) обрабатывали в барабане. Способ получения соединения формулы (I) повторяли аналогичным образом для получения второй партии.

Стадия 2. Получение соединения формулы (II).

Дополнительная водная промывка

Две отдельные партии соединения формулы (I) (57-62% мас./мас., раствор в THF) загружали в сосуд. При перемешивании загружали 5% HCl ($1,767 \pm 79$ кг) при $\leq 25^{\circ}$.

Добавление было экзотермическим. Смесь перемешивали в течение ≥ 15 мин. Перемешивание прекращали и фазам давали осадиться в течение ≥ 30 мин. Нижнюю водную фазу удаляли, оставляя соединение формулы (I)/THF в реакторе.

Реакция йодного обмена

Метил-этил-кетон (МЕК, $4,384 \pm 227$ л) и йодид натрия (NaI, 831 ± 9 кг, 1,16 экв.) загружали при перемешивании (фиг. 1). Партию нагревали до температуры кипения с обратным холодильником ($75-80^{\circ}\text{C}$). Примерно через 30 ч ГХ использовали для измерения завершения реакции (соединение формулы (I) $\leq 1,0\%$ площади). Если реакция не завершилась, давали дополнительное время (ожидаемое время реакции: от 25 до 35 ч) и по мере необходимости добавляли NaI. Затем смесь охлаждали примерно до 20°C .

Замена растворителя и водная обработка

Партию концентрировали посредством вакуумной дистилляции при $\leq 60^{\circ}\text{C}$ до тех пор, пока дистиллят больше не собирался. Смесь затем охлаждали до $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ и загружали n-гептан ($3,624 \pm 187$ л). Затем добавляли 5% водный раствор бисульфита натрия (NaHSO_3 , $2,121 \pm 104$ кг) и смесь перемешивали в течение ≥ 60 мин. Перемешивание прекращали и фазам давали осадиться в течение ≥ 60 мин. Нижнюю водную фазу удаляли для утилизации. Добавляли воду (1980 ± 102 л) и смесь перемешивали в течение ≥ 60 мин. Фазам давали осадиться в течение ≥ 60 мин и нижнюю водную фазу удаляли для утилизации. При необходимости выполняли необязательную вторую промывку водой.

Конечное концентрирование.

Партию концентрировали с использованием вакуумной дистилляции при $\leq 50^{\circ}\text{C}$ до тех пор, пока дистиллят больше не собирался. Партию затем охлаждали до 20°C и соединение формулы (II) обрабатывали в барабане и отбирали пробы для количественного анализа. Ожидаемый диапазон выхода составлял 80-120% (мас./мас.%).

Стадия 3. Получение соединения формулы (IV).

Получение трет-пентоксида натрия/DMAc.

Следующая последовательность промежуточное соединение/соединение формулы (IV) была основана на загрузке 700 кг соединения формулы (II)/n-гептана с определением содержания основного вещества 94,9% мас./мас., что представляло собой содержащуюся загрузку 665 кг соединения формулы (II).

Раствор N, N-диметилацетамида (DMAc, $1,476 \pm 37$ кг) и трет-пентоксида натрия (271 ± 3 кг, 2,10 экв.) получали в сосуде и смесь перемешивали в течение приблизительно 30 мин до тех пор, пока почти все твердые вещества не растворились.

Получение первого промежуточного соединения

Соединение формулы (II) (700 кг, 1 экв.), DMAc ($1,272 \pm 27$ кг) и TosMIC (219 ± 1 кг) загружали в сосуд (см. фиг. 1). Смесь охлаждали до $\leq -5^{\circ}\text{C}$ и хорошо перемешивали. К этому раствору добавляли смесь трет-пентоксида натрия/DMAc в течение приблизительно 1 ч при $\leq -5^{\circ}\text{C}$. Транспортную линию промывали при помощи DMAc (181 ± 9 кг). Реакция была сильно экзотермической. Реакционную смесь перемешивали в течение ≥ 30 мин при $\leq -5^{\circ}\text{C}$. Завершение конверсии подтверждали с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детекцией (ВЭЖХ-УФ) (моноалкилированный TosMIC $\leq 1\%$ площади и соединение формулы (II) $\leq 1,4\%$ площади). По мере необходимости использовали необязательные повышенные загрузки соединения формулы (II), TosMIC и трет-пентоксида натрия, чтобы гарантировать завершение реакции, на основании следующих инструкций (табл. 18).

Инструкции по определению действия повышенной загрузки

Критерии результатов испытания ИРС	Действие повышенной загрузки
≤ 1% моноалкилированного TosMIC и > 1,4% соединения формулы (II)	Загрузка дополнительного TosMIC и трет-пентоксида натрия
> 1% моноалкилированного TosMIC и ≤ 1,4% соединения формулы (II)	Загрузка дополнительного соединения формулы (II)
> 1% моноалкилированного TosMIC и > 1,4% соединения формулы (II)	Загрузка дополнительного трет-пентоксида натрия

Гашение и разделение фаз.

В другой реактор загружали н-гептан (2,407 ± 120 л) и воду (3,061 ± 153 л). Первую промежуточную реакционную смесь перенесли в смесь н-гептан/вода при контроле температуры от 0°C до 40°C (целевая температура 20°C). Реакция была слегка экзотермической. Транспортную линию промывали н-гептаном (470 ± 24 л). Смесь затем перемешивали в течение ≥ 1 ч. Перемешивание прекращали и смесь оставляли отстаиваться в течение ≥ 1 ч. Нижнюю водную фазу удаляли для утилизации. Загружали раствор 5% водного хлорида натрия (NaCl, 3,106 ± 147 кг) и смесь перемешивали в течение ≥ 1 ч при температуре примерно 20°C (диапазон: 0°C - 40°C). Мешалку останавливали и смесь оставляли отстаиваться в течение ≥ 60 мин. Нижнюю водную фазу удаляли для утилизации. Оставшийся раствор первого промежуточного соединения в н-гептане перенесли в другой сосуд.

Реакция соединения формулы (IV).

Изопропилацетат (ИРАС, 451 ± 23 л) добавляли к раствору первого промежуточного соединения в н-гептане и смесь охлаждали до -10 ± 10°C. Добавляли концентрированную HCl (115 ± 2 кг), поддерживая температуру на уровне ≤ 25°C. Реакция была экзотермической, и при необходимости реакционной смеси давали возможность нагреться до 20 ± 5°C. Смесь перемешивали в течение ≥ 30 мин в течение периода нагревания. Конверсию реакции измеряли с использованием ВЭЖХ-УФ (промежуточное соединение ≤ 2% площади).

Гашение и разделение фаз.

В отдельном сосуде раствор гидроксида натрия (NaOH) (50% мас./мас., 175 ± 2 кг) объединяли с водой (1927 ± 96 л). Полученный водный раствор NaOH добавляли к реакционной смеси при температуре примерно 20°C (диапазон: 10°C - 40°C). Линию промывали водой. Смесь перемешивали в течение ≥ 3 ч. Конечной точкой нейтрализации был уровень pH от 9 до 12. Перемешивание прекращали и фазам давали осадиться в течение ≥ 60 мин. Нижнюю водную фазу удаляли для утилизации. Разбавленный водный раствор, содержащий NaCl (55 ± 3 кг), воду (1,572 ± 79 л) и 50% гидроксид натрия (4,6 ± 0,2 кг), получали в отдельном сосуде и добавляли к смеси продукта соединения формулы (IV). Смесь промывали водой (128 ± 6 л) и перемешивали в течение ≥ 60 мин. Перемешивание прекращали и фазам давали осадиться в течение ≥ 60 мин. Нижнюю водную фазу удаляли для утилизации.

Концентрирование.

Смесь концентрировали под вакуумом при ≤ 80°C до тех пор, пока дистиллят больше не собирался. Дистилляцию контролировали с использованием ГХ (соединение формулы (IV) ≥ 75% площади). Партию охлаждали приблизительно до 20°C и выдерживали концентрат соединения формулы (IV) до получения второй партии. Способ получения соединения формулы (IV) повторяли аналогичным образом с получением второй партии соединения формулы (IV) в н-гептане. Затем вторую партию (в н-гептане) объединяли с первой партией для окончательной дистилляции и упаковки. Продукт взвешивали и отбирали для анализа. Ожидаемый диапазон выхода составлял 80-120% мас./мас.

Стадия 4. Получение соединения формулы (V). Неочищенная бемпедоевая кислота.

Реакция 1. Восстановление кетона.

Соединение формулы (IV) (545 ± 5 кг) и этанол (EtOH, 1090 ± 55 кг) загружали в сосуд. Поддерживая партию при температуре при ≤ 35°C, боргидрид натрия (NaBH₄, 12 мас.% в 40% NaOH, 155 ± 2 кг, 0,35 экв.) загружали в течение приблизительно 2-3 ч (фиг. 1). Добавление было экзотермическим. Линию загрузки промывали водой (155 ± 8 кг). После выдержки при 25 ± 10°C в течение ≥ 1 ч конверсию измеряли с использованием ВЭЖХ-УФ (соединение формулы (IV) ≤ 0,5% площади).

Реакция 2. Омыление.

Водный раствор NaOH (50% мас./мас., 435 ± 4 кг) загружали в сосуд при ≤ 50°C. Добавление было экзотермическим. Линию загрузки промывали водой (155 ± 8 кг) и реакционную смесь нагревали до 50 ± 5°C в течение ≥ 6 ч. Омыление измеряли с использованием ВЭЖХ-УФ (соединение формулы (V) моноэфир ≤ 0,5% площади). В реакционную смесь загружали воду (1873 ± 94 кг). EtOH и воду отгоняли дистилляцией под вакуумом и при ≤ 50°C до тех пор, пока объем партии не достигал целевого уровня

(приблизительно 2184 л). Смесь переносили в другой реактор и транспортную линию промывали водой (273 ± 14 кг).

Регулирование pH, разделение фаз и экстракция.

Добавляли метил-трет-бутиловый эфир (МТВЕ, 1628 ± 81 кг) и партию охлаждали до $10-15^\circ\text{C}$. Медленно добавляли концентрированную HCl при $10-20^\circ\text{C}$ (добавление было экзотермическим) и партию перемешивали ≥ 1 ч. Образец брали для анализа pH и, при необходимости, pH регулировали при помощи HCl или NaOH (целевой диапазон pH: 5-6). Наблюдали образование газообразного водорода. Перемешивание прекращали и фазам давали осесть в течение ≥ 60 мин при $10-20^\circ\text{C}$. Нижнюю водную фазу удаляли для утилизации. Партию переносили в другой сосуд и промывали МТВЕ. Концентрацию соединения формулы (V) в МТВЕ измеряли с использованием ВЭЖХ-УФ (соединение формулы (V): масса $17\% - 20\%$).

Стадия 5 - Очистка соединения формулы (V)/Получение кристаллической формы соединения формулы (V)

Препараты силикагеля

Соотношение диаметра и высоты пробки из силикагеля варьировалось от 1×1 до 1×3 . Силикагель (60 ± 2 кг) загружали на фильтр и увлажняли этилацетатом (EtOH), который загружали в реактор и затем сливали на фильтр. Слой силикагеля предварительно нагревали путем рециркуляции EtOH ($1,173 \pm 59$ кг) при $50 \pm 5^\circ\text{C}$. Избыток EtOH удаляли непосредственно перед фильтрованием партии соединения формулы (V).

Замена растворителя на этилацетат.

Соединение формулы (V) в МТВЕ загружали в реактор. Партию концентрировали под вакуумом при $\leq 50^\circ\text{C}$ до $30\%-35\%$ исходного объема. Загружали EtOH ($2,002 \pm 100$ кг) и партию снова концентрировали до $30\%-35\%$ исходного объема. Загружали EtOH (1601 ± 80 кг) и дистилляцию повторяли. Загружали EtOH (1601 ± 80 кг) и отбирали пробу партии. Замену растворителя измеряли при помощи ГХ (МТВЕ $\leq 0,1$ мас.%). При необходимости можно осуществить дополнительные загрузки EtOH и дистилляцию.

Фильтрация через силикагель.

После завершения замены растворителя партию нагревали до $50 \pm 5^\circ\text{C}$. Затем партию фильтровали через предварительно нагретую пробку из силикагеля в другой реактор. Для промывки линии и силикагеля в реактор загружали EtOH (964 ± 20 кг), нагревали до 50°C и затем часть теплого EtOH пропускали через пробку из силикагеля. Потери продукта из-за удерживания на силикагелевом фильтре измеряли с использованием ВЭЖХ (соединение формулы (V) $\leq 0,5$ мас.%, в элюате). При необходимости выполняли дополнительные промывки с использованием EtOH. Очищенное соединение формулы (V) в EtOH частично концентрировали дистилляцией под вакуумом, при $\leq 50^\circ\text{C}$, до конечного объема приблизительно 1700 л.

Кристаллизация.

Температуру концентрированного соединения формулы (V) в EtOH доводили до приблизительно $50 \pm 5^\circ\text{C}$. Заливали воду (24 ± 1 кг), линию промывали EtOH (74 ± 10 кг) и раствор выдерживали при $50 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение ≥ 1 ч. Раствор затем охлаждали до $22 \pm 5^\circ\text{C}$, используя скорость охлаждения $14^\circ\text{C}/\text{ч}$, с медленным перемешиванием, а затем выдерживали при этой температуре в течение ≥ 2 ч, чтобы инициировать кристаллизацию. Как только было подтверждено образование взвеси, раствор перемешивали при температуре примерно $20-25^\circ\text{C}$ в течение ≥ 6 ч. Партию затем охлаждали до $0 \pm 5^\circ\text{C}$, используя скорость охлаждения $11^\circ\text{C}/\text{ч}$ и затем перемешивали при этой температуре в течение ≥ 6 ч.

Выделение и сушка.

Неочищенную кристаллическую форму соединения формулы (V) выделяли центрифугированием при $0 \pm 5^\circ\text{C}$ и затем промывали охлажденным EtOH при $0 \pm 5^\circ\text{C}$. Влажный осадок сушили под вакуумом при $\leq 45^\circ\text{C}$. Сушку контролировали по потерям при сушке (LOD) ($\text{LOD} \leq 0,5\%$).

Необходимая фильтрация in situ.

Для сосудов, сконструированных с фильтрацией в реакторе (in situ), суспензию оставляли отстаиваться в течение ≥ 1 ч при $0 \pm 5^\circ\text{C}$. Партию фильтровали и влажный осадок оставляли в реакторе. EtOH ($1,064 \pm 53$ кг) загружали в другой сосуд, охлажденный до $0 \pm 5^\circ\text{C}$ и обратно через декантирующие фильтры переливали в реактор, содержащий влажный осадок. Партию перемешивали в течение ≥ 1 ч и затем оставляли отстаиваться в течение ≥ 1 ч. Фильтрацию повторяли. Процесс промывки и фильтрации суспензии повторяли три раза аналогичным образом.

Стадия 6. Получение фармацевтического вещества, включающего очищенное количество соединения формулы (V).

Перекристаллизация (этилацетат/вода).

После фильтрации in situ количество кристаллической формы соединения формулы (V), полученной на стадии 5, оценивали, исходя из предположения, что имела место 100% конверсия соединения формулы (IV) (загруженное количество - 545 кг) в соединение формулы (V) на стадии 4 (фиг. 1).

EtOH добавляли в реактор к влажному осадку кристаллической формы соединения формулы (V) до тех пор, пока объем не достигал отметки 1433 л (приблизительно 619 кг EtOH), и затем суспензию нагревали до 55-60°C до растворения всех твердых веществ. К прозрачному раствору добавляли воду (16 ± 1 кг) и партию перемешивали при 55-70°C в течение ≥ 1 ч. Температуру доводили до 55 ± 5°C и партию затем переносили в другой реактор при помощи полировочной фильтрации. Реактор, фильтр и линию промывали EtOH (162 ± 12 кг). Температуру доводили до 55 ± 5°C. Затем горячий раствор охлаждали в течение ≥ 1 ч до 30 ± 5°C и перемешивали в течение ≥ 2 ч. Партию затем нагревали в течение ≥ 1 ч до 40 ± 5°C и затем выдерживали при 40 ± 5°C в течение ≥ 1 ч. Партию затем охлаждали в течение ≥ 1 ч до 35 ± 5°C и затем выдерживали при 35 ± 5°C в течение ≥ 2 ч. Партию затем охлаждали в течение ≥ 5 ч до 5 ± 5°C и затем поддерживали при 5 ± 5°C в течение ≥ 4 ч. Полученные твердые вещества выделяли центрифугированием. Промывочным растворителем был ацетонитрил (ACN), хранившийся для использования при 20 ± 10°C.

Выделение, сушка, идентификация соединения формулы (V) и испытание ИРС Твердые вещества очищенного соединения формулы (V) собирали центрифугированием и затем промывали ацетонитрилом (2×2 кг/кг соединения формулы (V)) при 20 ± 10°C для удаления всего остаточного маточного раствора. Влажный осадок сушили в вакууме при ≤ 45°C. Выход: 324,2 кг (84,9%) фармацевтического вещества, включающего очищенное количество соединения формулы (V).

Очищенное соединение формулы (V) получали для анализа ¹H- и ¹³C-ЯМР путем приготовления растворов 10 мг/мл и 50 мг/мл очищенного соединения формулы (V) в CDCl₃. Спектры ¹H- и ¹³C-ЯМР получали с использованием ЯМР-спектрометра Inova 500 МГц. Чтобы обеспечить лучшее относительное количественное определение интегралов и захват всех сигналов, окно было расширено с 5000 до 8000 Гц, а время ожидания между сборами данных увеличено с 1 до 25 с. Полученные спектры ¹H- и ¹³C-ЯМР соединения формулы (V) (фиг. 2(a) и 2(b), соответственно) согласуются с известными спектрами ¹H- и ¹³C-ЯМР бемпедоевой кислоты (табл. 19).

Таблица 19		
Отнесение сигналов спектра ¹ H- и ¹³ C-ЯМР бемпедоевой кислоты		
Отнесение сигналов	Локализация сигналов (млн.д.)	
Ядро	Протон (мульти.)	Углерод
CO ₂ H	11,99 (синглет)	179,05
C2	N/A	41,43
(CH ₃) ₂	1,05 (синглет)	25,23
C3/H3	1,41 (мультиплет)	40,46
C4/H4	1,15-1,34 (мультиплет)	24,78
C5/H5	1,15-1,34 (мультиплет)	29,99
C6/H6	1,15-1,34 (мультиплет)	25,42
C7/H7	1,41 (мультиплет)	37,39
C8/H8	3,32 (синглет)	69,69
ОН	4,19 (синглет)	N/A

Образец очищенного соединения формулы (V) анализировали на ВЭЖХ Agilent 1100, соединенной с масс-спектрометром Thermo LTQ-XL, работающим в режиме положительного электрораспыления. Температура капилляра составляла 200°C. Колонка представляла собой колонку Waters X-Bridge C18, 4,6×75 мм, 2,5 мкм. Подвижная фаза А представляла собой 0,05% муравьиной кислоты, а подвижная фаза В представляла собой 0,04% муравьиной кислоты в ацетонитриле. Было обнаружено, что экспериментальная масса соединения формулы (V) составляет 344,38 Да, что хорошо согласовалось с расчетной массой бемпедоевой кислоты, равной 344,49 Да.

Ожидаемый диапазон выхода составлял 66-91%. Остаточный растворитель измеряли с использованием ГХ (ACN ≤ 350 ч/млн) для определения завершения сушки. Когда сушка была завершена, примеси измеряли с использованием ВЭЖХ с обнаружением заряженного аэрозоля (CAD) (неизвестные примеси ≤ 0,08% по массе и известные примеси ≤ 0,13 мас.%). В случае соответствия критерию профиля примесей продукт рассматривали как окончательный активный фармацевтический ингредиент (API). В случае несоответствия критерию профиля примесей выполняли еще одну перекристаллизацию, как описано выше.

Используя анализ ВЭЖХ, описанный в примере 3, определили, что чистота очищенного соединения формулы (V) составляла 99,6% (мас./мас.).

Данные рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) для кристаллической формы соединения формулы (V) собирали с использованием порошкового дифрактометра Panalytical X'Pert³ (Cu, Ka излучение; установка рентгеновской трубки - 45 кВ, 40 мА; щель расходимости - фиксированная 1/8°; режим сканирования - непрерывный; диапазон сканирования - от 3 до 40° (2θ); время шага сканирования

-18,87 с; размер шага - 0,0131° (20)). Образцы кристаллической формы соединения формулы (V) помещали на держатель с нулевым фоном Si. Положение 2 тета калибровали по эталонному диску Panalytical Si. Рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы соединения формулы (V) представлена на фиг. 4. Сведенные в таблицу характеристики рентгеновской порошковой дифрактограммы на фиг. 4 представлены ниже в табл. 20, в которой перечислены угол дифракции 2 θ и относительная интенсивность (выраженная в процентах по отношению к наиболее интенсивному пику).

Данные дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) для кристаллической формы соединения формулы (V) собирали с использованием DSC-устройства TA Q2000. DSC-устройство было откалибровано с использованием эталонного индиевого стандарта. Образцы кристаллической формы соединения формулы (V) помещали внутрь гофрированных алюминиевых кювет для образцов и нагревали со скоростью 10°С/мин от температуры окружающей среды (~ 25°С) до 300°С. Кривая DSC для кристаллической формы соединения формулы (V) представлена на фиг. 5. Кривая DSC показала эндотермическое событие с начальным значением около 92,4°С.

Данные термогравиметрического анализа (TGA) для кристаллической формы соединения формулы (V) собирали с использованием TGA-устройства Discovery 550. TGA-устройство было откалибровано с использованием эталонного никелевого стандарта. Образцы кристаллической формы соединения формулы (V) помещали в открытые платиновые кюветы для образцов и нагревали со скоростью 10°С/мин от температуры окружающей среды (~ 25°С) до около 315°С. Кривая TGA для кристаллической формы соединения формулы (V) представлена на фиг. 6. Кривая TGA показала незначительную потерю массы до начала разложения.

Таблица 20

Данные рентгеновской порошковой дифрактограммы кристаллической формы соединения формулы (V)

Угол [2 θ]	Относительная интенсивность [%]
5,2	2,33
10,3	70,75
10,4	78,65
11,8	2,88
13,7	2,72
15,5	8,08
15,6	7,16
17,3	8,20
17,6	18,72
17,9	100,00
18,8	42,30
19,5	21,42
19,7	15,07
20,4	16,93
20,7	23,95
21,1	5,78
22,0	13,87
22,6	17,54
23,1	7,78
23,6	4,97
23,9	6,19
24,7	1,98
25,8	3,04
26,3	2,10
27,5	13,36
29,2	3,86
30,2	1,27
30,8	5,34
31,3	1,40
31,9	2,95
32,9	1,27
34,4	5,98
35,1	2,07
36,2	3,16
37,2	2,37
37,9	1,79

Кроме того, монокристаллы кристаллической формы соединения формулы (V) анализировали методом рентгеновской дифракции монокристаллов. Параметры элементарной ячейки кристаллической формы соединения формулы (V) и методы сбора данных и уточнения структуры показаны в табл. 21 и 22, соответственно.

Таблица 21

Параметры элементарной ячейки кристаллической формы соединения формулы (V)

Эмпирическая формула	C ₁₉ H ₃₆ O ₅	
Молекулярная масса по формуле соединения	344,48	
Температура	297(2) К	
Длина волны	0,71073 Å	
Размер кристалла	0,400 × 0,140 × 0,090 мм	
Кристаллическая система	Моноклинная	
Пространственная группа	P2 ₁ /c	
Размеры элементарной ячейки	a=17,9209(8) Å	α=90°
	b=9,8547(5) Å	β=106,8340(10)°
	c=12,2775(6) Å	γ=90°
Объем	2075,35(17) Å ³	
Z	4	
Плотность (расчетная)	1,102 мг/м ³	
Коэффициент поглощения	0,078 мм ⁻¹	
F(000)	760	

Таблица 22

Методы сбора данных и уточнения структуры для кристаллической формы соединения формулы (V)

Дифрактометр	Bruker D8 Quest PHOTON 100 CMOS
Источник излучения	Incoatec Microfocus Source (I _μ S) монохроматизированный MoKα
Метод сбора данных	снимки омега/фи
Диапазон тета для сбора данных	2,384° - 25,243°
Ограничительные индексы	-21<=h<=21, -11<=k<=11, -14<=l<=14
Собранные/уникальные отражения	51013/3745 [R(int)=0,0514]
Завершенность до тета=25,242	99,8%
Коррекция поглощения	Полуэмпирическая из эквивалентов
Макс. и мин. трансмиссия	0,7454 и 0,6534
Метод уточнения	Полноматричный метод наименьших квадратов на F ²
Данные/ограничения/параметры	3745/3/228
Критерий соответствия на F ²	1,027
Окончательные R индексы [I>2сигма(I)]	R1=0,0684, wR2=0,1658
R индексы (все данные)	R1=0,0858, wR2=0,1780
Коэффициент экстинкции	n/a
Наибольшая разница пика и впадины	0,956 и -0,379 е.А ⁻³

Атомные координаты (×10⁴) и эквивалентные параметры изотропного смещения (Å²×10³) показаны в табл. 23, ниже. U(eq) определяется как одна треть следа ортогонального тензора U^{ij}.

Таблица 23

Атомные координаты и эквивалентные параметры изотропного атомного смещения для кристаллической формы соединения формулы (V)

Атом	x	y	z	U(eq)
O1	8702 (1)	759 (2)	9437(2)	54(1)
O2	7773(1)	838(2)	10289(2)	61(1)
O3	7792(1)	9467(2)	7690(2)	64(1)
O4	3323(1)	6206(2)	3606(2)	61(1)
O5	3141(1)	8412(2)	3400(2)	58(1)
C1	8438(2)	1070(2)	10303(2)	39(1)
C2	9051(1)	1748(3)	11258(2)	40(1)
C3	8742(2)	1960(4)	12278(2)	65(1)
C4	9778(2)	833(3)	11597(3)	62(1)
C5	9260(2)	3111(3)	10806(2)	43(1)
C6	8566(2)	4011(3)	10253(3)	50(1)
C7	8782(2)	5364(3)	9841(2)	53(1)
C8	8072(2)	6113(3)	9111(3)	55(1)
C9	8256(2)	7413(3)	8618(3)	65(1)
C10	7539(2)	8176(3)	7903(3)	57(1)
C11	7131(2)	7409(3)	6807(2)	51(1)
C12	6389(2)	8053(3)	6074(2)	52(1)
C13	5964(2)	7180(3)	5081(3)	53(1)
C14	5205(2)	7760(3)	4343(2)	49(1)
C15	4828(1)	6862(3)	3332(2)	44(1)
C16	4040(1)	7331(3)	2540(2)	42(1)
C17	3762(2)	6284(3)	1581(3)	61(1)
C18	4109(2)	8719(3)	2026(3)	60(1)
C19	3454(1)	7401(3)	3216(2)	41(1)

Длины связей (А) показаны в табл. 24, ниже.

Таблица 24

Выбранные длины связей (А) для кристаллической формы соединения формулы (V)

Связь	Длина связи (Å)	Связь	Длина связи (Å)
O(1)-H(1)	0,862(18)	C(6)-C(7)	1,514(4)
O(1)-C(1)	1,318(3)	C(7)-C(8)	1,519(4)
O(2)-C(1)	1,209(3)	C(8)-C(9)	1,494(4)
O(3)-H(3)	0,910(18)	C(9)-C(10)	1,528(4)
O(3)-C(10)	1,400(3)	C(10)-C(11)	1,532(4)
O(4)-H(4)	0,859(18)	C(11)-C(12)	1,512(4)
O(4)-C(19)	1,318(3)	C(12)-C(13)	1,507(4)
O(5)-C(19)	1,197(3)	C(13)-C(14)	1,511(4)
C(1)-C(2)	1,511(4)	C(14)-C(15)	1,515(4)
C(2)-C(4)	1,540(4)	C(15)-C(16)	1,535(4)
C(2)-C(3)	1,523(4)	C(16)-C(19)	1,516(4)
C(2)-C(5)	1,540(4)	C(16)-C(17)	1,536(4)
C(5)-C(6)	1,519(4)	C(16)-C(18)	1,527(4)

Углы связей (°) показаны в табл. 25, ниже.

Таблица 25

Выбранные углы связей (°) для кристаллической формы соединения формулы (V)

	Угол связи (°)		Угол связи (°)
H(1)-O(1)-C(1)	109(2)	O(3)-C(10)-C(9)	106,9(2)
H(3)-O(3)-C(10)	107(2)	O(3)-C(10)-C(11)	112,5(2)
H(4)-O(4)-C(19)	114(3)	C(9)-C(10)-C(11)	111,7(3)
O(2)-C(1)-O(1)	121,8(2)	C(12)-C(11)-C(10)	115,4(2)
O(2)-C(1)-C(2)	125,9(2)	C(11)-C(12)-C(13)	113,1(2)
O(1)-C(1)-C(2)	112,2(2)	C(12)-C(13)-C(14)	115,2(2)
C(1)-C(2)-C(4)	108,6(2)	C(15)-C(14)-C(13)	112,4(2)
C(1)-C(2)-C(3)	110,1(2)	C(14)-C(15)-C(16)	117,0(2)
C(4)-C(2)-C(3)	109,8(2)	C(19)-C(16)-C(15)	108,8(2)
C(1)-C(2)-C(5)	107,70(19)	C(19)-C(16)-C(17)	109,1(2)
C(4)-C(2)-C(5)	109,4(2)	C(15)-C(16)-C(17)	108,6(2)
C(3)-C(2)-C(5)	111,2(2)	C(19)-C(16)-C(18)	109,7(2)
C(6)-C(5)-C(2)	114,7(2)	C(15)-C(16)-C(18)	111,2(2)
C(7)-C(6)-C(5)	114,1(2)	C(17)-C(16)-C(18)	109,4(2)
C(6)-C(7)-C(8)	112,0(2)	O(5)-C(19)-O(4)	122,2(2)
C(7)-C(8)-C(9)	114,2(3)	O(5)-C(19)-C(16)	125,3(2)
C(8)-C(9)-C(10)	114,0(3)	O(4)-C(19)-C(16)	112,5(2)

Торсионные углы (°) показаны в табл. 26, ниже.

Таблица 26

Выбранные торсионные углы (°) для кристаллической формы соединения формулы (V)

	Торсионный угол (°)		Торсионный угол (°)
H(1)-O(1)-C(1)-O(2)	-3(3)	C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-67,6(4)
H(1)-O(1)-C(1)-C(2)	178(3)	O(3)-C(10)-C(11)-C(12)	-62,9(4)
O(2)-C(1)-C(2)-C(4)	126,7(3)	C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	176,9(3)
O(1)-C(1)-C(2)-C(4)	-54,3(3)	C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-173,4(3)
O(2)-C(1)-C(2)-C(3)	6,5(4)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	178,2(3)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-174,5(2)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	177,3(3)
O(2)-C(1)-C(2)-C(5)	-114,9(3)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	178,3(2)
O(1)-C(1)-C(2)-C(5)	64,2(3)	C(14)-C(15)-C(16)-C(19)	-61,2(3)
C(1)-C(2)-C(5)-C(6)	52,0(3)	C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-179,8(2)
C(4)-C(2)-C(5)-C(6)	169,9(2)	C(14)-C(15)-C(16)-C(18)	59,7(3)
C(3)-C(2)-C(5)-	-68,7(3)	H(4)-O(4)-C(19)-O(5)	4(3)

C(6)			
C(2)-C(5)-C(6)-C(7)	178,4(2)	H(4)-O(4)-C(19)-C(16)	-176(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	169,7(2)	C(15)-C(16)-C(19)-O(5)	116,1(3)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-176,1(3)	C(17)-C(16)-C(19)-O(5)	-125,6(3)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-178,9(3)	C(18)-C(16)-C(19)-O(5)	-5,8(4)
H(3)-O(3)-C(10)-C(9)	-174(2)	C(15)-C(16)-C(19)-O(4)	-63,2(3)
H(3)-O(3)-C(10)-C(11)	63(2)	C(17)-C(16)-C(19)-O(4)	55,1(3)
C(8)-C(9)-C(10)-O(3)	168,9(3)	C(18)-C(16)-C(19)-O(4)	174,9(2)

Параметры анизотропного смещения (\AA^2) показаны в табл. 27, ниже. Показатель коэффициента анизотропного смещения может быть выражен в форме: $-2\pi^2[h^2a^*2U^{11} + \dots + 2hk a^*b^* U^{12}]$.

Таблица 27

Параметры анизотропного смещения (\AA^2) для кристаллической формы соединения формулы (V)

Атом	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O1	52(1)	60(1)	48(1)	-18(1)	13(1)	-4(1)
O2	48(1)	70(1)	70(1)	-12(1)	23(1)	-12(1)
O3	70(1)	38(1)	67(1)	-1(1)	-7(1)	3(1)
O4	67(1)	40(1)	92(2)	12(1)	47(1)	7(1)
O5	57(1)	39(1)	83(2)	0(1)	26(1)	10(1)
C1	44(1)	31(1)	42(1)	4(1)	12(1)	5(1)
C2	44(1)	42(1)	32(1)	3(1)	6(1)	4(1)
C3	76(2)	80(2)	39(2)	3(2)	17(2)	0(2)
C4	56(2)	60(2)	61(2)	14(2)	1(1)	15(2)
C5	43(1)	40(1)	39(1)	-2(1)	1(1)	-3(1)
C6	52(2)	44(2)	55(2)	6(1)	15(1)	6(1)
C7	61(2)	37(2)	50(2)	-1(1)	-4(1)	-2(1)
C8	61(2)	40(2)	59(2)	4(1)	10(1)	5(1)
C9	63(2)	36(2)	74(2)	8(1)	-14(2)	-9(1)
C10	54(2)	44(2)	60(2)	8(1)	-3(1)	-6(1)
C11	49(2)	36(1)	59(2)	0(1)	1(1)	0(1)
C12	48(2)	44(2)	57(2)	-4(1)	3(1)	1(1)
C13	45(2)	47(2)	59(2)	-8(1)	5(1)	3(1)
C14	44(2)	44(2)	55(2)	-6(1)	8(1)	2(1)
C15	40(1)	40(1)	54(2)	-7(1)	15(1)	0(1)
C16	39(1)	40(1)	45(1)	-2(1)	11(1)	-4(1)
C17	60(2)	67(2)	55(2)	-16(2)	16(1)	-13(2)
C18	62(2)	55(2)	63(2)	14(2)	16(2)	-6(2)
C19	35(1)	36(1)	48(2)	-1(1)	7(1)	2(1)

Координаты атома водорода и параметры изотропного атомного смещения (\AA^2) показаны в табл. 28, ниже.

Координаты атома водорода и параметры изотропного смещения (\AA^2) для кристаллической формы соединения формулы (V)

Атом	x	y	z	U
H(1)	8339(16)	350(30)	8930(20)	81(12)
H(3)	7357(15)	9950(30)	7330(30)	85
H(4)	2972(18)	6210(40)	3960(30)	90(13)
H(3B)	9136	2391	12880	97
H(3C)	8287	2525	12061	97
H(3D)	8610	1098	12537	97
H(4A)	10173	1252	12205	93
H(4B)	9642	-32	11845	93
H(4C)	9973	708	10953	93
H(5A)	9609	3604	11434	52
H(5B)	9541	2928	10255	52
H(6A)	8224	3531	9611	60
H(6B)	8277	4176	10797	60
H(7A)	9146	5214	9403	64
H(7B)	9039	5921	10493	64
H(8A)	7725	6306	9569	66
H(8B)	7795	5522	8494	66
H(9A)	8594	7218	8147	78
H(9B)	8541	7997	9234	78
H(10A)	7171	8278	8352	68
H(11A)	7493	7322	6357	62
H(11B)	7010	6500	7009	62
H(12A)	6516	8915	5790	63
H(12B)	6046	8235	6540	63
H(13A)	5858	6307	5370	63
H(13B)	6305	7021	4609	63
H(14A)	4848	7873	4799	59
H(14B)	5302	8648	4073	59
H(15A)	4758	5967	3616	53
H(15B)	5189	6770	2881	53
H(17A)	4131	6235	1151	91
H(17B)	3718	5410	1904	91
H(17C)	3262	6552	1090	91
H(18A)	4480	8671	1599	90
H(18B)	3610	8983	1531	90
H(18C)	4279	9376	2624	90

Информация о выбранной водородной связи (\AA и $^\circ$) показана в табл. 29, ниже.

Таблица 29

Выбранное образование водородной связи (\AA и $^\circ$) для кристаллической формы соединения формулы (V)

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (DHA)
O(1)-H(1)...O(3) #1	0,862(18)	1,78(2)	2,618(3)	165(3)
O(3)-H(3)...O(5) #2	0,910(18)	1,94(3)	2,768(3)	151(3)
O(4)-H(4)...O(2) #3	0,859(18)	1,87(2)	2,716(3)	168(4)

Преобразования симметрии, используемые для создания эквивалентных атомов: #1 x, y-1, z #2 -x+1, -y+2, -z+1 #3 -x+1, y+1/2, -z+3/2.

Пример 2. Альтернативный способ изготовления для получения фармацевтического вещества, включающего очищенное количество соединения формулы (V).

Стадия 1. Получение соединения формулы (I).

Получение диизопропиламида лития (LDA).

В реакционный сосуд загружали приблизительно 321 кг диизопропиламина и приблизительно 1870 л тетрагидрофурана (THF) и смесь затем охлаждали от -18°C до -5°C . Приблизительно 794 кг

н-бутиллития (n-BuLi, раствор в гептане) медленно дозировали, поддерживая температуру от -18°C до -5°C. Партию выдерживали при температуре от -18°C до -5°C при перемешивании.

Реакция алкилирования.

Приблизительно 317 кг этилизобутирата добавляли в реактор, содержащий LDA, в течение ≥ 1 ч при контролируемой температуре от -18°C до -5°C. Затем линию промывали приблизительно 100 л THF. Партию перемешивали, поддерживая температуру от -18°C до -5°C. Приблизительно 460 кг 1-бром-5-хлорпентана добавляли дозированно в течение ≥ 1 ч при -18°C - -5°C. Затем линию промывали приблизительно 100 л THF. Реакционную смесь перемешивали при -18°C - -5°C и затем нагревали до 0°C \pm 5°C. Завершение реакции подтверждали с использованием газовой хроматографии (ГХ) (1-бром-5-хлорпентан: $\leq 0,4\%$ площади).

Гашение и разделение фаз.

Приблизительно 1337 кг раствора 9% водного хлористоводородной кислоты (HCl) добавляли к реакционной смеси, поддерживая температуру на уровне $\leq 30^\circ\text{C}$, чтобы погасить реакцию. После дозирования реакционную смесь перемешивали при 20°C \pm 5°C в течение ≥ 15 мин. Слои оставляли отстаиваться. Затем измеряли pH водного слоя (диапазон: pH от 6 до 10). Если диапазон pH не соответствовал, можно добавить дополнительное количество гидроксида натрия (NaOH) или HCl. Нижнюю водную фазу удаляли для утилизации.

Дистилляция и удаление THF.

Растворитель удаляли дистилляцией под вакуумом при $\leq 40^\circ\text{C}$ до желаемого объема примерно 950 л.

Концентрат неочищенного соединения формулы (I) временно хранили в реакционном сосуде или в барабане до продолжения обработки для получения соединения формулы (II). Процесс получения соединения формулы (I) повторяли аналогичным образом для получения второй партии.

Стадия 2. Получение соединения формулы (II).

Дополнительная водная промывка.

Две отдельные партии соединения формулы (I) в THF загружали в сосуд. Затем загружали при перемешивании приблизительно 1767 кг 5% водного раствора HCl при 20°C \pm 5°C. Смесь перемешивали в течение ≥ 15 мин. Перемешивание прекращали и фазам давали осадиться. Нижнюю водную фазу удаляли, оставляя соединение формулы (I)/THF в реакторе.

Реакция йодного обмена.

Приблизительно 4386 л метил-этил-кетона (МЕК) и приблизительно 824 кг йодида натрия (NaI) загружали при перемешивании. Партию нагревали до температуры кипения с обратным холодильником. Примерно через 30 ч ГХ использовали для измерения завершения реакции (соединение формулы (I) $\leq 3,0\%$ площади). Если реакция не завершилась, предоставляли дополнительное время и при необходимости могли добавить дополнительное количество NaI. Смесь затем охлаждали приблизительно до 20°C \pm 10°C.

Замена растворителя и водная обработка.

Партию концентрировали посредством вакуумной дистилляции при $\leq 60^\circ\text{C}$ до тех пор, пока дистиллят больше не собирался. Затем загружали приблизительно 3000 л н-гептана. Получали приблизительно 2115 кг 5% водного раствора бисульфита натрия (NaHSO₃) и к реакционной смеси добавляли соединение формулы (II). Загружали промывочный раствор н-гептана объемом примерно 612 л. Смесь перемешивали при 20°C \pm 5°C. Перемешивание прекращали и фазам давали осадиться. Нижнюю водную фазу удаляли для утилизации. Добавляли около 1976 л воды, смесь перемешивали, фазам давали осадиться и нижнюю водную фазу затем удаляли для утилизации. Промывку водой повторяли еще один раз.

Конечное концентрирование.

Партию концентрировали с использованием вакуумной дистилляции при $\leq 50^\circ\text{C}$ до тех пор, пока дистиллят больше не собирался. Соединение формулы (II) затем обрабатывали в барабане и отбирали пробы для промежуточных испытаний. Ожидаемый диапазон выхода составлял 80% - 100%.

Стадия 3. Получение соединения формулы (IV).

Получение трет-пентоксида натрия/DMAc.

Следующая последовательность первое промежуточное соединение/соединение формулы (IV) основана на загрузке приблизительно 722 кг соединения формулы (II)/гептана с определением содержания основного вещества 90,0% мас./мас., что представляет собой содержащуюся загрузку 650 кг соединения формулы (II).

Раствор приблизительно 1450 кг N, N-Диметилацетамида (DMAc) и приблизительно 267,3 кг трет-пентоксида натрия получали в сосуде и смесь перемешивали при $\leq 30^\circ\text{C}$.

Получение первого промежуточного соединения.

Соединение формулы (II) в гептане (приблизительно 722 кг), DMAc (приблизительно 1259 кг) и TosMIC (приблизительно 213,8 кг) загружали в сосуд. Смесь затем охлаждали до -15°C - 0°C и смесь хорошо перемешивали. К этому раствору добавляли смесь трет-пентоксида натрия/DMAc при температуре -15°C

- 0°C. Транспортную линию промывали приблизительно 178 кг DMAc. Реакционную смесь перемешивали при -15°C - 0°C. Завершение конверсии подтверждали с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с УФ-детекцией (ВЭЖХ-УФ) (моноалкилированный TosMIC \leq 3,0% площади и соединение формулы (II) \leq 3,0% площади). Необязательные повышенные (дополнительные) загрузки соединения формулы (II), TosMIC и пентаоксида натрия могут быть использованы по мере необходимости, чтобы гарантировать завершение реакции, на основании информации, представленной в табл. 30.

Таблица 30

Необязательные повышенные загрузки для получения промежуточного соединения

Критерии результатов испытания ИРС	Действие повышенной загрузки
\leq 3,0% моноалкилированного TosMIC и $>$ 3,0% соединения формулы (II)	Загрузка дополнительного TosMIC и трет-пентоксида натрия
$>$ 3,0% моноалкилированного TosMIC и \leq 3,0% соединения формулы (II)	Загрузка дополнительного соединения формулы (II)
$>$ 3,0% моноалкилированного TosMIC и $>$ 3,0% соединения формулы (II)	Загрузка дополнительного трет-пентоксида натрия

ИРС=Контроль в процессе обработки;

TosMIC=п-толуолсульфонилметилизоцианид.

Гашение и разделение фаз.

Приблизительно 2344 л н-гептана и приблизительно 2993 л воды загружали в другой реактор. Первую промежуточную реакционную смесь переносили в смесь гептан/вода при контроле температуры от 0°C до 40°C (целевая температура 20°C). Затем транспортную линию промывали приблизительно 456 л н-гептана. Смесь перемешивали в течение 1-3 ч при температуре от 0°C до 40°C. Затем перемешивание прекращали и смесь оставляли отстаиваться. Нижнюю водную фазу удаляли для утилизации. Приблизительно 3036 кг раствора около 5% водного хлорида натрия (NaCl) загружали и смесь перемешивали. Смеситель затем останавливали и смесь оставляли отстаиваться. Нижнюю водную фазу удаляли для утилизации.

Реакция соединения формулы (IV).

Приблизительно 440 л изопропилацетата (IPAc) добавляли к раствору первого промежуточного соединения в гептане и смесь охлаждали до -15°C - 0°C. Затем добавляли концентрированную HCl (примерно 112 кг), поддерживая температуру от -15°C до 25°C. Реакционной смеси давали нагреться, при необходимости, до 10°C - 25°C. Смесь перемешивали в течение 30-60 мин после достижения температуры 10°C - 25°C. Конверсию реакции измеряли с использованием ВЭЖХ-УФ (первое промежуточное соединение \leq 20% площади).

Гашение и разделение фаз.

В отдельном сосуде приблизительно 177 кг NaOH (50% мас./мас.) объединяли с примерно 1884 л воды. Затем к реакционной смеси добавляли полученный водный раствор NaOH при температуре примерно 20°C (диапазон: 10°C - 40°C). Линию промывали приблизительно 124 л воды. Смесь перемешивали. Конечной точкой нейтрализации был уровень pH от 9 до 12. Перемешивание прекращали и фазам давали осадиться. Нижнюю водную фазу удаляли для утилизации. Разбавленный водный раствор, содержащий около 54 кг NaCl, около 1535 л воды и около 4,5 кг 50% NaOH, получали в отдельном сосуде и добавляли к смеси продукта соединения формулы (IV). Затем применяли промывку водой, приблизительно 126 л. Смесь перемешивали, фазы отстаивали и нижнюю водную фазу удаляли для утилизации.

Концентрирование.

Смесь концентрировали под вакуумом при \leq 80°C для уменьшения объема. Партию затем охлаждали приблизительно до 20°C и выдерживали концентрат соединения формулы (IV) до тех пор, пока не была приготовлена вторая партия. Процесс получения соединения формулы (IV) повторяли аналогичным образом для получения второй партии соединения формулы (IV) в гептане. Затем вторую партию (в гептане) объединяли с первой партией для конечной дистилляции. Дистилляцию контролировали с использованием ГХ (соединение формулы (IV) \geq 75 мас.%). Осуществляли упаковку продукта. Продукт взвешивали и отбирали пробы для промежуточных испытаний. Ожидаемый диапазон выхода составлял 85% - 105%.

Стадия 4. Получение соединения формулы (V) (неочищенная бемпедоевая кислота).

Реакция 1. Восстановление кетона.

Приблизительно 710 кг соединения формулы (IV) и приблизительно 1420 кг этанола (EtOH) загружали в сосуд. Поддерживая партию при температуре при 25°C \pm 10°C, загружали приблизительно 202 кг боргидрида натрия (NaBH₄, 12 мас.% в 40% NaOH, приблизительно 0,35 экв.). Линию загрузки затем промывали примерно 202 кг воды. После выдержки при 25°C \pm 5°C в течение \geq 1 ч конверсию измеряли с использованием ВЭЖХ-УФ (соединение формулы (IV) \leq 0,9% площади).

Реакция 2. Омыление.

Приблизительно 567 кг раствора NaOH (50% мас./мас.) загружали при температуре 15°C - 50°C. Линию загрузки промывали приблизительно 202 кг воды и реакционную смесь нагревали при 50°C \pm 5°C

в течение ≥ 6 ч. Омыление измеряли с использованием ВЭЖХ-УФ (соединение формулы (V) моноэтиловый эфир $\leq 1,3\%$ площади). Приблизительно 2440 кг воды загружали в реакционную смесь. EtOH и воду отгоняли дистилляцией под вакуумом и при $\leq 50^\circ\text{C}$ до тех пор, пока объем партии не достигал целевого уровня (приблизительно 2845 л).

Регулирование pH, разделение фаз и экстракция.

Смесь разбавляли приблизительно 356 л воды и затем добавляли 2121 кг метил-трет-бутилового эфира (MTBE), поддерживая партию при температуре $15^\circ\text{C} - 50^\circ\text{C}$. Партию охлаждали до $10^\circ\text{C} - 20^\circ\text{C}$. Медленно добавляли концентрированную HCl (приблизительно 912 кг) при $10^\circ\text{C} - 20^\circ\text{C}$. Образец брали для анализа pH и, при необходимости, pH регулировали при помощи HCl или NaOH (целевой диапазон pH: 5,0-6,0). Перемешивание прекращали и фазам давали осадиться. Нижнюю водную фазу удаляли для утилизации. Концентрацию соединения формулы (V) в MTBE измеряли с использованием ВЭЖХ-УФ.

Партию затем переносили в другой сосуд и промывали приблизительно 629 кг MTBE.

Стадия 5. Очистка соединения формулы (V)/Получение кристаллической формы соединения формулы (V).

Препараты силикагеля.

Соотношение диаметра и высоты пробки из силикагеля могло варьироваться от $1 \times 0,8$ до 1×3 . Приблизительно 78 кг силикагеля загружали на фильтр. Слой силикагеля получали путем рециркуляции приблизительно 1173 кг EtOH при $50^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$. Избыток EtOH удаляли непосредственно перед фильтрованием партии соединения формулы (V).

Замена растворителя на этилацетат.

Соединение формулы (V) в MTBE концентрировали под вакуумом при $\leq 50^\circ\text{C}$ до приблизительно 1148 л. Приблизительно 2608 кг EtOH загружали и партию затем концентрировали снова до приблизительно 1148 л. Загружали приблизительно 2086 кг EtOH и дистилляцию повторяли. Загружали EtOH (приблизительно 2086 кг) и отбирали пробы партии. Замену растворителя измеряли при помощи ГХ (MTBE $\leq 0,1$ мас.%). При необходимости можно осуществить дополнительные загрузки EtOH и дистилляцию.

Фильтрация через силикагель.

После завершения замены растворителя партию нагревали до $45^\circ\text{C} - 55^\circ\text{C}$. Затем партию фильтровали через предварительно нагретую пробку из силикагеля в другой реактор. Для промывки линии и силикагеля в реактор загружали приблизительно 521 кг EtOH, нагревали до $50^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ и затем пропускали теплый EtOH через пробку из силикагеля. Очищенное соединение формулы (V) в смеси EtOH затем частично концентрировали дистилляцией под вакуумом при $\leq 50^\circ\text{C}$ до конечного объема примерно 2321 л.

Кристаллизация.

Концентрированное соединение формулы (V) в EtOH доводили до приблизительно $50^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$. Загружали приблизительно 31,3 кг воды и раствор поддерживали при $50^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ в течение ≥ 1 ч. Раствор затем медленно охлаждали до $22^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$, при перемешивании, в течение ≥ 2 ч для начала кристаллизации соединения формулы (V). Смесь перемешивали при температуре примерно $22^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ в течение ≥ 6 ч и затем подтверждали образование суспензии. Если суспензии не было, при необходимости выполняли дополнительное перемешивание при температуре $20^\circ\text{C} - 25^\circ\text{C}$ и затравливание. Партию затем медленно охлаждали до $0^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ в течение ≥ 2 ч и перемешивали в течение ≥ 6 ч при $0^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$.

Необязательная фильтрация in situ.

Для сосудов, сконструированных с фильтрацией в реакторе (in situ), суспензию оставляли отстаиваться при температуре примерно 0°C . Партию затем фильтровали и влажный осадок оставляли в реакторе. Приблизительно 1386 кг EtOH загружали в другой сосуд, охлажденный до $0^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$, и переносили в реактор, содержащий влажный осадок. Партию перемешивали при $0^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ и затем оставляли отстаиваться. Твердые вещества фильтровали. Процесс промывки и фильтрации суспензий повторяли 3 раза аналогичным образом.

Стадия 6. Получение фармацевтического вещества, включающего очищенное количество соединения формулы (V).

Перекристаллизация (этилацетат/вода).

Предполагали, что после фильтрации in situ количество соединения формулы (V) составит приблизительно 488 кг, исходя из 100% конверсии количества загрузки соединения формулы (IV) (710 кг), используемого для получения соединения формулы (V).

EtOAc добавляли в реактор к твердым частицам соединения формулы (V), пока объем не достигал отметки 1867 л, и суспензию затем нагревали до $55^\circ\text{C} - 60^\circ\text{C}$ при перемешивании. К смеси добавляли приблизительно 20,5 кг воды и партию перемешивали при $55^\circ\text{C} - 70^\circ\text{C}$ в течение ≥ 1 ч. Выполняли проверку на образование раствора. Партию затем переносили в другой реактор при помощи полировочной фильтрации. Реактор, фильтр и линию промывали EtOAc. Температуру затем доводили до $55^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$. Затем горячий раствор охлаждали в течение ≥ 2 ч до $30^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ и затем перемешивали при $30^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ в течение ≥ 2 ч. Если суспензия отсутствовала, при необходимости выполняли дополнительное перемешивание.

вание при $30^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ и затравливание. Партию затем нагревали до $40^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ в течение ≥ 1 ч и выдерживали при $40^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ в течение ≥ 1 ч. Партию затем охлаждали до $35^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ в течение ≥ 1 ч и выдерживали при $35^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ в течение ≥ 2 ч. Партию затем охлаждали медленно в течение ≥ 5 ч до $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ и выдерживали при $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ в течение ≥ 4 ч.

Выделение, сушка и испытание ИРС.

Полученные твердые вещества выделяли центрифугированием и промывали при помощи ≤ 2000 кг ацетонитрила. Влажный осадок затем сушили под вакуумом при $\leq 45^{\circ}\text{C}$ (рубашка). Остаточный растворитель измеряли с использованием ГХ ($\text{ACN} \leq 410$ ч/млн и $\text{EtOAc} \leq 5000$ ч/млн) для определения завершения сушки. Ожидаемый диапазон выхода составлял 66% - 91%. Если критерии спецификации при выделении фармацевтического вещества соблюдались, продукт считался конечным фармацевтическим веществом. Если критерии спецификации при выделении фармацевтического вещества не соблюдались, осуществляли вторую перекристаллизацию.

Необязательная вторая перекристаллизация (этилацетат/вода).

Следующая процедура описывает вторую перекристаллизацию соединения формулы (V) для партии размером примерно 430 кг.

Твердые частицы соединения формулы (V) (приблизительно 430 кг) загружали в сосуд с последующим добавлением EtOAc (приблизительно 1238 кг). Суспензию затем нагревали до 55°C - 60°C при перемешивании. К смеси добавляли приблизительно 18 кг воды и смесь затем перемешивали при 55°C - 70°C в течение ≥ 1 ч. Выполняли проверку на образование раствора. Температуру затем доводили до $55^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ и партию переносили в другой реактор при помощи полировочной фильтрации. Реактор, фильтр и линию промывали EtOAc и температуру затем доводили до $55^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Затем горячий раствор охлаждали в течение ≥ 2 часа до $30^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ и затем перемешивали при $30^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ в течение ≥ 2 ч. Если суспензия отсутствовала, при необходимости выполняли дополнительное перемешивание при $30^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ и затравливание. Партию затем нагревали до $40^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ в течение ≥ 1 ч и выдерживали при $40^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ в течение ≥ 1 ч. Партию затем охлаждали до $35^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ в течение ≥ 1 ч и выдерживали при $35^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ в течение ≥ 2 ч. Партию затем медленно охлаждали в течение ≥ 5 ч до $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ и выдерживали при $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ в течение ≥ 4 ч.

Необязательное выделение, сушка и испытание ИРС.

Полученные твердые вещества выделяли центрифугированием и промывали при помощи ≤ 2000 кг ацетонитрила. Влажный осадок сушили под вакуумом при $\leq 45^{\circ}\text{C}$ (рубашка). Остаточный растворитель затем измеряли с использованием ГХ ($\text{ACN} \leq 410$ ч/млн и $\text{EtOH} \leq 5000$ ч/млн) для определения завершения сушки. Ожидаемый диапазон выхода составлял 75% - 100%. Если критерии профиля примесей соблюдались, продукт рассматривали как конечное фармацевтическое вещество.

Пример 3. Аналитический метод определения чистоты соединения формулы (V).

Определение количества примесей.

Количество примесей, присутствующих в очищенной форме соединения формулы (V), определяли с использованием высокоэффективного жидкостного хроматографа, оснащенного функцией градиента, термостатической колонкой и детектором для обнаружения заряженных аэрозолей (CAD).

Было определено, что количество примесей в очищенной форме соединения формулы (V) находится в диапазоне 0,05-0,50% мас./мас.

Колонка: Waters XBridge ВЕН С18 (внутренний диаметр 4,6 мм \times 150 мм, 2,5 мкм).

Подвижная фаза: А: 0,05% муравьиной кислоты (HCOOH) в воде (H_2O).

Подвижная фаза: В: 0,05% HCOOH в ацетонитриле (ACN).

Температура образца: температура окружающей среды.

Температура колонки: 40°C .

Градиент (время: А:В): (0 мин: 90:10; 8,5 мин., 56:44; 20 мин, 45:55; 32 мин., 5:95; 36 мин., 5:95).

Скорость потока: 1,2 мл/мин.

Время удерживания: $\sim 15,2$ мин (очищенная форма бемпедоевой кислоты).

Определение чистоты соединения формулы (V) (бемпедоевая кислота).

Уровень чистоты очищенной формы соединения формулы (V) определяли с использованием высокоэффективного жидкостного хроматографа, снабженного УФ-детектором.

Количественный анализ очищенной формы соединения формулы (V) показал 98-102% (на основе безводного и не содержащего растворителей вещества).

Колонка: Waters XBridge ВЕН С18 (внутренний диаметр 4,6 мм \times 150 мм, 2,5 мкм).

Подвижная фаза: А: 0,05% фосфорной кислоты (H_3PO_4) в $\text{H}_2\text{O}:\text{ACN}$ (50:50).

Температура образца: температура окружающей среды.

Температура колонки: 40°C .

Детекция: 215 нм.

Скорость потока: 1,2 мл/мин.

Время анализа: 16 мин.

Градиент: изократический.

Время удерживания: ~4,6 мин (очищенная форма бемпедоевой кислоты).

Включение посредством ссылки

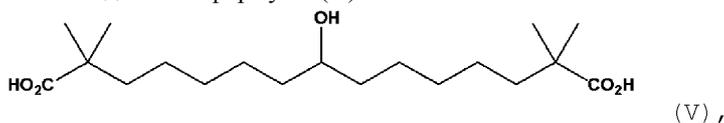
Полное раскрытие каждого из патентных документов и научных статей, на которые ссылаются в настоящей заявке, включено посредством ссылки для всех целей.

Эквиваленты.

Изобретение может быть реализовано в других конкретных формах без отклонения от его сущности или существенных характеристик. Таким образом, вышеприведенные варианты осуществления во всех отношениях следует рассматривать как иллюстративные, а не ограничивающие изобретение, описанное в настоящей заявке. Объем изобретения, таким образом, определяется прилагаемой формулой изобретения, а не предшествующим описанием, и предполагается, что все изменения, подпадающие под значение и диапазон эквивалентности пунктов формулы изобретения, включены в нее.

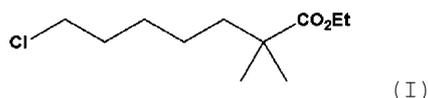
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы (V)



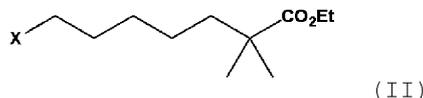
при этом способ включает:

(a) контактирование этилизобутирата с замещенным 5-хлорпентаном в присутствии первого основания с образованием соединения формулы (I)



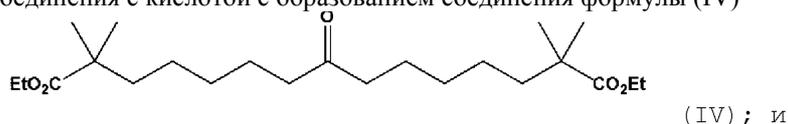
где замещенный 5-хлорпентан выбран из группы, состоящей из 1-бром-5-хлорпентана и 1-йод-5-хлорпентана;

(b) контактирование соединения формулы (I) с солью формулы $[M]^+[X]^-$ с образованием соединения формулы (II)



где $[M]^+$ выбран из группы, состоящей из Li^+ , Na^+ и K^+ и $[X]^-$ выбран из группы, состоящей из Bg^- и I^- ;

(c) контактирование соединения формулы (II) с толуолсульфонилметилизоцианидом в присутствии второго основания с образованием первого промежуточного соединения и контактирование первого промежуточного соединения с кислотой с образованием соединения формулы (IV)



(d) контактирование соединения формулы (IV) с восстановителем с образованием второго промежуточного соединения и контактирование второго промежуточного соединения с гидролизующим основанием с образованием соединения формулы (V).

2. Способ по п.1, где на стадии (a) первое основание выбрано из группы, состоящей из диизопропиламида лития, бис-(триметилсилил)амида лития, гидроксида натрия, амида натрия, амида лития и тетраметилпиперидида лития.

3. Способ по п.1 или 2, где на стадии (a) контактирование этилизобутирата с замещенным 5-хлорпентаном осуществляют при температуре в диапазоне около -20 до около $0^\circ C$.

4. Способ по любому из пп.1-3, где на стадии (a) менее чем около 1 мас.% замещенного 5-хлорпентана остается после образования соединения формулы (I).

5. Способ по любому из пп.1-4, где на стадии (a) молярное отношение этилизобутирата к замещенному 5-хлорпентану составляет от около 1,1:1 до около 1,21:1.

6. Способ по любому из пп.1-5, где на стадии (b) контактирование соединения формулы (I) с солью формулы $[M]^+[X]^-$ осуществляют в растворителе, включающем один или несколько из ацетона, 2-бутанона, метилизобутилкетона и тетрагидрофурана, где M выбран из группы, состоящей из Li, Na и K, и X выбран из группы, состоящей из Bg и I.

7. Способ по п.6, где на стадии (b) растворитель включает менее чем около 3 мас.% воды.

8. Способ по любому из пп.1-7, где на стадии (b) контактирование соединения формулы (I) с солью формулы $[M]^+[X]^-$ осуществляют при температуре в диапазоне от около 78 до около $82^\circ C$, где M выбран из группы, состоящей из Li, Na и K, и X выбран из группы, состоящей из Bg и I.

9. Способ по любому из пп.1-8, где на стадии (b) контактирование соединения формулы (I) с солью формулы $[M]^+[X]^-$ включает контактирование соединения формулы (I) примерно с 1,1 мол.экв. соли формулы $[M]^+[X]^-$ в расчете на молярное количество соединения формулы (I), где M выбран из группы, состоящей из Li, Na и K, и X выбран из группы, состоящей из Br и I.

10. Способ по любому из пп.1-9, где на стадии (b) соль формулы $[M]^+[X]^-$ представляет собой йодид натрия.

11. Способ по любому из пп.1-10, где на стадии (c) второе основание выбирают из гидрида натрия, трет-бутоксид калия и трет-пентоксида натрия.

12. Способ по любому из пп.1-11, где на стадии (c) контактирование соединения формулы (II) с толуолсульфонилметилизоцианидом в присутствии второго основания с образованием первого промежуточного соединения осуществляют при температуре в диапазоне от около -20 до около 10°C.

13. Способ по любому из пп.1-12, где на стадии (c) молярное отношение соединения формулы (II) к толуолсульфонилметилизоцианиду составляет около 1,9:1.

14. Способ по любому из пп.1-13, где на стадии (c) контактирование соединения формулы (II) с толуолсульфонилметилизоцианидом осуществляют в диметилацетамиде.

15. Способ по любому из пп.1-14, где на стадии (c) контактирование первого промежуточного соединения с кислотой осуществляют при температуре в диапазоне от около -10 до около 35°C.

16. Способ по любому из пп.1-15, где на стадии (c) кислота представляет собой хлористоводородную кислоту.

17. Способ по любому из пп.1-16, где на стадии (d) восстановитель выбран из группы, состоящей из боргидрида натрия, цианоборгидрида натрия, боргидрида церия, боргидрида цинка и гидрида диизобутилалюминия.

18. Способ по любому из пп.1-17, где на стадии (d) контактирование соединения формулы (IV) с восстановителем включает контактирование соединения формулы (IV) примерно с 0,35 мол.экв. восстановителя в расчете на молярное количество соединения формулы (IV).

19. Способ по любому из пп.1-18, где на стадии (d) гидролизующее основание представляет собой гидроксид натрия.

20. Способ по любому из пп.1-19, где на стадии (d) контактирование второго промежуточного соединения с гидролизующим основанием с образованием соединения формулы (V) осуществляют в растворе; и способ дополнительно включает доведение pH раствора, включающего соединение формулы (V), до значения от около 3 до около 7.

21. Способ по любому из пп.1-20, где на стадии (d) контактирование соединения формулы (IV) с восстановителем с образованием второго промежуточного соединения и контактирование второго промежуточного соединения с гидролизующим основанием с образованием соединения формулы (V) осуществляют в одном реакционном сосуде.

22. Способ по любому из пп.1-21, дополнительно включающий:

(e) очистку соединения формулы (V) с получением фармацевтического вещества, включающего очищенное количество соединения формулы (V).

23. Способ по п.22, где на стадии (e) очистка соединения формулы (V) включает фильтрацию соединения формулы (V) в растворителе через силикагель.

24. Способ по п.22 или 23, где на стадии (e) очистка соединения формулы (V) включает кристаллизацию соединения формулы (V).

25. Способ по любому из пп.22-24, где на стадии (e) очистка соединения формулы (V) включает кристаллизацию соединения формулы (V) из растворителя, где растворитель включает этилацетат.

26. Способ по любому из пп.22-25, где на стадии (e) очистка соединения формулы (V) включает кристаллизацию соединения формулы (V) из смеси растворителей, где смесь растворителей включает этилацетат и воду.

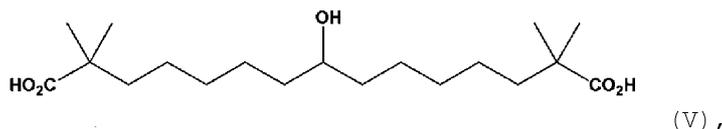
27. Способ по любому из пп.22-26, где на стадии (e) очистка соединения формулы (V) включает кристаллизацию соединения формулы (V) с получением кристаллической формы соединения формулы (V), и способ дополнительно включает перекристаллизацию кристаллической формы соединения формулы (V).

28. Способ по п.27, где кристаллизация соединения формулы (V) и перекристаллизация кристаллической формы соединения формулы (V) включают кристаллизацию соединения формулы (V) в смеси растворителей, включающей этилацетат и воду, и перекристаллизацию кристаллической формы соединения формулы (V) в смеси растворителей, включающей этилацетат и воду.

29. Способ по любому из пп.22-28, дополнительно включающий очистку соединения формулы (V) путем контактирования соединения формулы (V) с активированным углем и затем фильтрацию активированного угля.

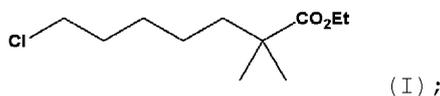
30. Способ по любому из пп.22-29, где очищенное количество соединения формулы (V) составляет более 99,0 мас.%, от общей массы фармацевтического вещества.

31. Способ получения соединения формулы (V)



при этом способ включает:

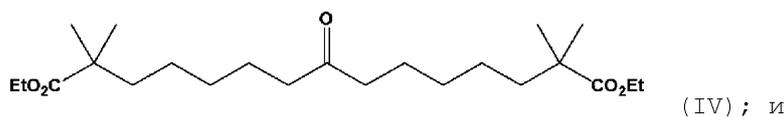
(a) контактирование 1-бром-5-хлорпентана примерно с 1,1 мол.экв. этилизобутирата в присутствии диизопропиламида лития при температуре в диапазоне около -20 до около 0°C с образованием соединения формулы (I)



(b) контактирование соединения формулы (I) примерно с 1,1 мол.экв. йодида натрия в 2-бутаноне при температуре в диапазоне около 78 до около 82°C с образованием соединения формулы (IIa)



(c) контактирование соединения формулы (IIa) с толуолсульфонилметилизоцианидом в присутствии трет-пентоксида натрия в диметилацетамиде при температуре в диапазоне около -20 до около 10°C с образованием первого промежуточного соединения и контактирование первого промежуточного соединения с кислотой при температуре в диапазоне от около -10 до около 35°C с образованием соединения формулы (IV)



(d) контактирование соединения формулы (IV) примерно с 0,35 мол.экв. боргидрида натрия с образованием второго промежуточного соединения и контактирование второго промежуточного соединения с гидроксидом натрия в растворе с образованием соединения формулы (V).

32. Способ по п.31, где на стадии (c) молярное соотношение соединение формулы (IIa):толуолсульфонилметилизоцианид:трет-пентоксид натрия составляет около 1,9:1:2,1.

33. Способ по п.31 или 32, дополнительно включающий:

- (f) доведение pH раствора, включающего соединение формулы (V), от около 5 до около 6;
- (g) экстракцию соединения формулы (V) из раствора с использованием метил-трет-бутилового эфира с получением раствора метил-трет-бутилового эфира, включающего соединение формулы (V);
- (h) замену метил-трет-бутилового эфира из раствора метил-трет-бутилового эфира этилацетатом с получением этилацетатного раствора, включающего соединение формулы (V);
- (i) фильтрацию этилацетатного раствора, включающего соединение формулы (V), через силикагель;
- (j) кристаллизацию соединения формулы (V) с использованием этилацетата и воды с получением кристаллической формы соединения формулы (V) и
- (k) перекристаллизацию кристаллической формы соединения формулы (V) с использованием этилацетата и воды с получением фармацевтического вещества, включающего очищенное количество соединения формулы (V).

34. Способ по п.33, где на стадии (g) экстракцию соединения формулы (V) из раствора с использованием метил-трет-бутилового эфира осуществляют при температуре ниже или равной около 50°C .

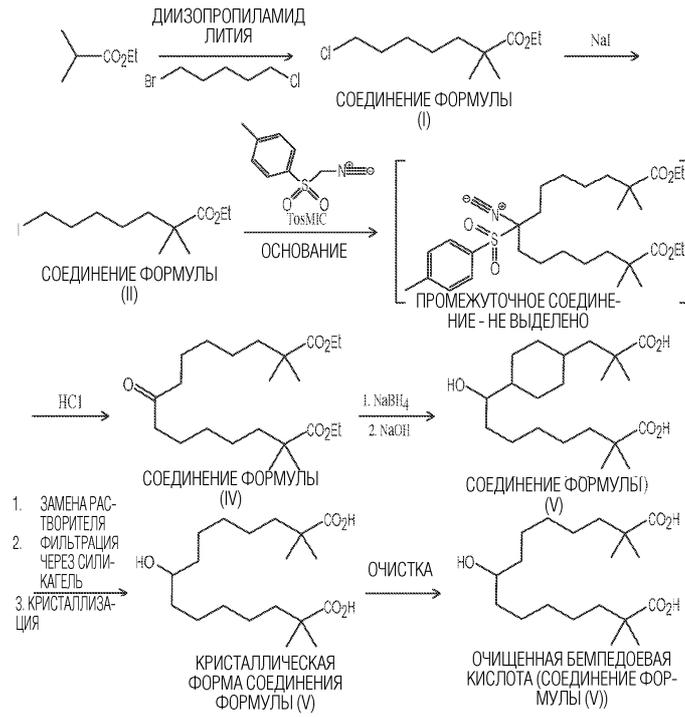
35. Способ по п.33 или 34, где на стадии (j) кристаллизацию соединения формулы (V) с использованием этилацетата и воды осуществляют в диапазоне температур от около 50 до около -5°C .

36. Способ по любому из пп.33-35, где на стадии (k) перекристаллизацию кристаллической формы соединения формулы (V) с использованием этилацетата и воды осуществляют в диапазоне температур от около 70 до около 5°C .

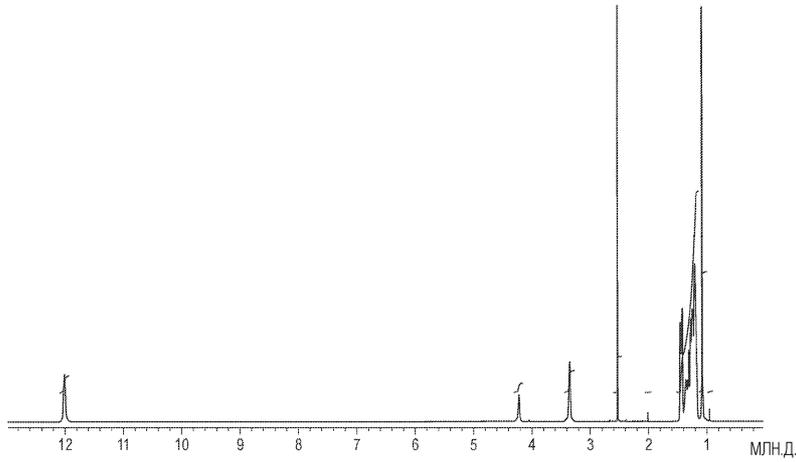
37. Способ по любому из пп.33-36, дополнительно включающий:

- (l) растворение кристаллической формы соединения формулы (V) в ацетонитриле с образованием раствора;
- (m) контактирование раствора с активированным углем;
- (n) фильтрацию активированного угля с получением очищенного раствора, включающего соединение формулы (V); и
- (o) кристаллизацию соединения формулы (V) из очищенного раствора с получением фармацевтического вещества, включающего очищенное количество соединения формулы (V).

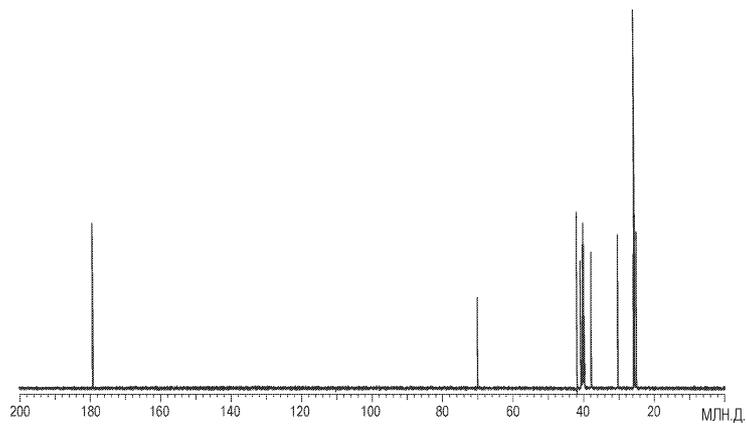
38. Способ по любому из пп.33-37, где очищенное количество соединения формулы (V) составляет более 99,0 мас.% от общей массы фармацевтического вещества.



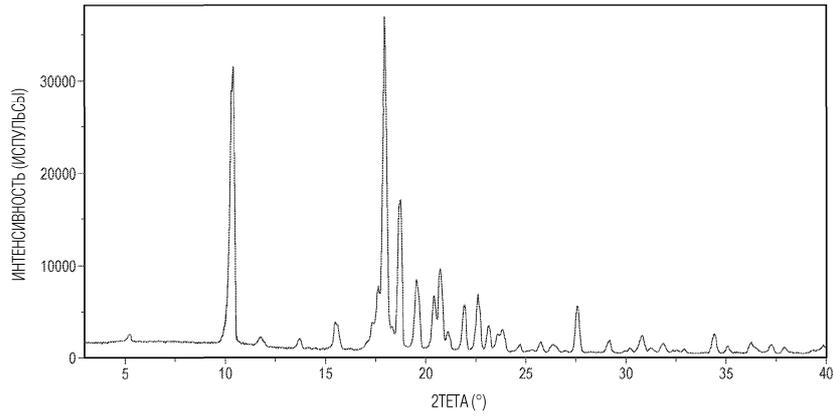
Фиг. 1



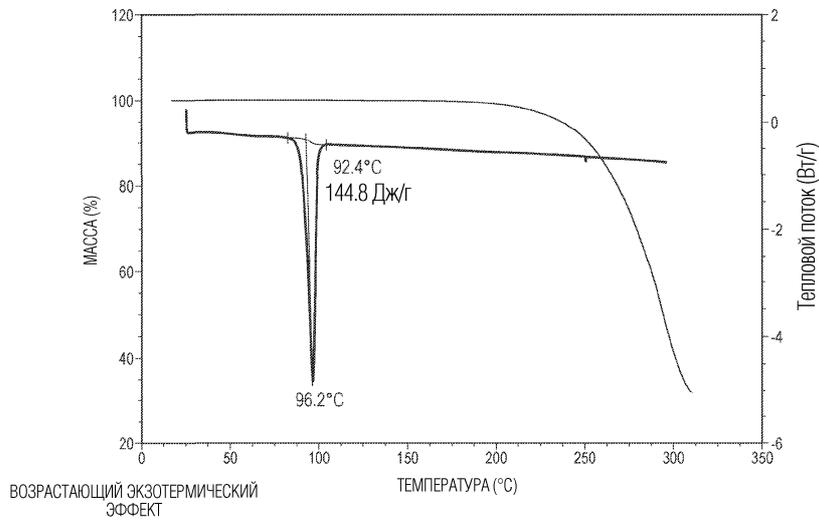
Фиг. 2



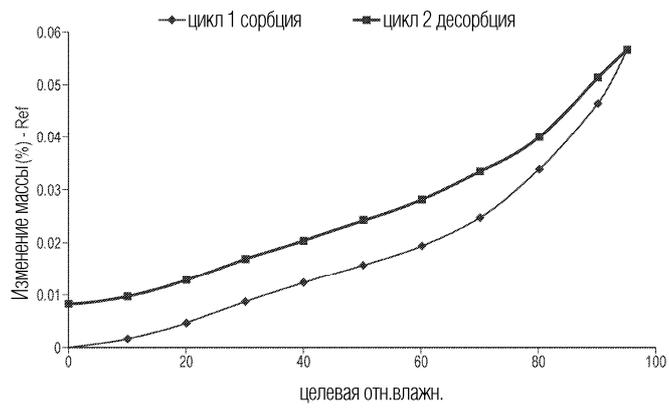
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

