

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 047685

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2024.08.26

(21) Номер заявки  
202390155

(22) Дата подачи заявки  
2021.06.22

(51) Int. Cl. A61K 31/713 (2006.01)  
A61K 47/18 (2017.01)  
A61K 47/54 (2017.01)

## (54) СПОСОБ СИНТЕЗА КАТИОННЫХ ЛИПИДОВ

(31) 63/043,518

(32) 2020.06.24

(33) US

(43) 2023.04.11

(86) PCT/US2021/038524

(87) WO 2021/262745 2021.12.30

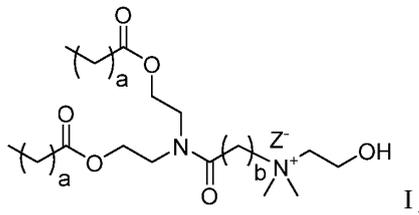
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ  
КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:  
Бьютнер Грегори Луис,  
Карраскуилло-Флорес Рональд, Лора  
Гонзалес Федерико, Смит Майкл Дж.  
(US)

(74) Представитель:  
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М.,  
Костюшенкова М.Ю., Угрюмов В.М.,  
Джермакян Р.В., Строкова О.В. (RU)

(56) US-A1-20180208547  
US-A1-2017022500  
US-A1-20180235995  
US-A1-20160074514

(57) В изобретении предложены способы синтеза катионных липидов формулы I



пригодные для применения в синтезе жирорастворимых композиций для нацеливания и повышения активности терапевтических молекул, в том числе миРНК.

047685 B1

047685 B1

### Область техники, к которой относится настоящее изобретение

В настоящем изобретении предложены способы синтеза катионных липидов, пригодные для применения в синтезе жирорастворимых композиций для нацеливания и повышения активности терапевтических молекул, в том числе миРНК.

### Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Существует ряд доступных технологий для доставки в клетку терапевтического средства, такого как миРНК, в которых предусмотрено использование систем вирусной трансфекции и систем невирусной трансфекции. В системах невирусной трансфекции могут содержаться, например, полимеры, липиды, липосомы, мицеллы, дендримеры и наноматериалы. Примерные полимеры, которые были ранее исследованы в отношении клеточной трансфекции, представляют собой катионные полимеры, такие как поли(L-лизин) (PLL), полиэтиленимин (PEI), хитозан и поли(2-диметиламино)этилметакрилат (pDMAEMA). В системах каждого типа существуют свои соответствующие преимущества и недостатки. Например, вирусные системы могут обеспечивать высокую эффективность трансфекции, но они могут быть не настолько безопасными, как некоторые невирусные системы. Кроме того, невирусные системы могут оказываться сложными и/или дорогостоящими для производства. Согласно сообщениям, системы невирусной трансфекции, такие как катионные полимеры, переносят плазмидную ДНК в клетки. Однако с использованием катионных полимеров связаны некоторые недостатки, представляющие собой их токсичность для клеток и/или их недостаточную устойчивость. До настоящего времени было обнаружено, что аминоктилгидроксильный фрагмент (N-алкил-ОН) соединений формулы I придает композициям свойства, которые ранее не наблюдались для других катионных липидов. Композиции, которые содержат соединения формулы I, обеспечивают превосходное уменьшение экспрессии белков по сравнению с композициями, в которых отсутствуют катионные липиды формулы I. Особенно неожиданной оказывается способность уменьшения экспрессии HSP47 у композиций, в которых содержатся катионные липиды формулы I.

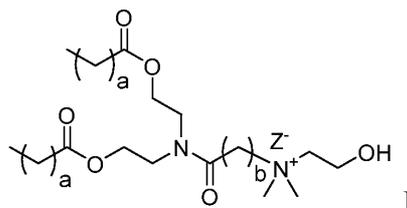
Один такой пример катионного липида представляет собой бромид 2-(бис(2-(тетрадеcanoилокси)этил)амино)-N-(2-гидроксиэтил)-N,N-диметил-2-оксоэтанаминия (HEDC), который раскрыт в патенте США № 9242001. Недостатки предшествующих синтетических стратегий в производстве HEDC и аналогичных соединений представляют собой низкие выходы, неудобные технологические процедуры и многочисленные побочные продукты.

Существует потребность в синтетическом способе для производства указанных катионных липидов, в котором упрощается увеличение выхода продукта, снижается выход побочных продуктов, и используются более доступные синтетические технологии.

### Краткое раскрытие настоящего изобретения

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложен способ получения HEDC.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения предложен способ синтеза соединения формулы I



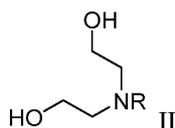
в котором *a* представляет собой целое число от 8 до 14;

*b* представляет собой целое число от 1 до 3; и

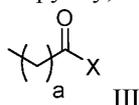
*Z* представляет собой противоион,

причем способ включает

а) реакцию соединения формулы II

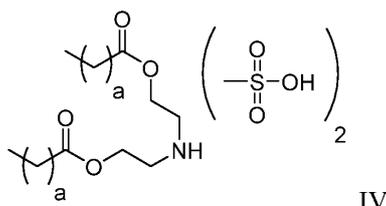


в котором *R* представляет собой защитную группу; с соединением формулы III

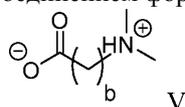


в котором *X* представляет собой галоген,

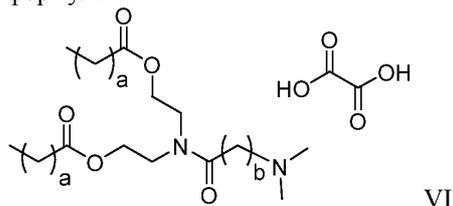
с образованием соединения формулы IV



b) реакцию соединения формулы IV с соединением формулы V



с образованием соединения формулы VI



и c) реакцию соединения формулы VI с бромэтанолам в условиях реакции сочетания с образованием соединения формулы I.

Согласно следующему варианту осуществления а составляет 12.

Согласно следующему варианту осуществления b составляет 2.

Согласно следующему варианту осуществления R независимо выбран из группы, которую составляют карбоксибензил, п-метоксибензилкарбонил, трет-бутилоксикарбонил, 9-флуоренилметолоксикарбонил, ацетил, трифторацетил, бензоил, бензил, карбамат, п-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, п-метоксибензил, тозил, трихлорэтилхлорформиат, (4-нитрофенил)сульфонил, метил, этил, пропил, н-бутил, трет-бутил, сукцинимид, 2,6-диметилфенол, 2,6-диизопропилфенол, 2,6-ди-трет-бутилфенол, триметилсилил, аллил, 1,1-диметилаллил, 2,2,2-трифторэтил, фенил и 4-метоксибензил.

Согласно следующему варианту осуществления R представляет собой трет-бутилоксикарбонил.

Согласно следующему варианту осуществления X представляет собой Cl или Br. Согласно следующему варианту осуществления X представляет собой Cl.

Согласно следующему варианту осуществления Z представляет собой Cl<sup>-</sup> или Br<sup>-</sup>. Согласно следующему варианту осуществления Z представляет собой Br<sup>-</sup>.

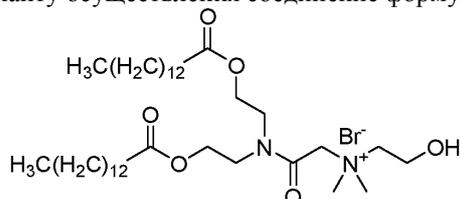
Согласно следующему варианту осуществления выход на стадии (а) составляет по меньшей мере приблизительно 75%. Согласно следующему варианту осуществления выход на стадии (b) составляет по меньшей мере приблизительно 75%.

Согласно следующему варианту осуществления на стадии (с) бромэтанолам используется в количестве, составляющем между приблизительно 2 и приблизительно 4 эквивалентами, и соединение формулы VI используется в количестве, составляющем приблизительно 1 эквивалент. Согласно следующему варианту осуществления на стадии (с) бромэтанолам используется в количестве, составляющем приблизительно 2,2 эквивалента, и соединение формулы VI используется в количестве, составляющем приблизительно 1 эквивалент.

Согласно следующему варианту осуществления соединения формулы IV выделяется как твердое вещество. Согласно следующему варианту осуществления соединения формулы VI выделяется как кристаллическое твердое вещество. Согласно следующему варианту осуществления соединения формулы VI выделяется как кристаллическое твердое вещество с выходом, составляющим от 80 до 90%.

Согласно следующему варианту осуществления соединения формулы VI выделяется как твердое вещество. Согласно следующему варианту осуществления соединения формулы VI выделяется как кристаллическое твердое вещество. Согласно следующему варианту осуществления соединения формулы VI выделяется как кристаллическое твердое вещество с выходом, составляющим от 80 до 95%.

Согласно следующему варианту осуществления соединения формулы I представляет собой



Согласно следующему варианту осуществления соединения формулы I образуется из соединения формулы II с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 60%.

Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы I образуется из соединения формулы II с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 65%.

Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы I получено способом, включающим стадии (a)-(c).

#### **Подробное раскрытие настоящего изобретения**

Во всем тексте описания и прилагаемой формулы настоящего изобретения данные химические формулы или наименования распространяются на все стереоизомеры и оптические изомеры и соответствующие рацематы, когда существуют такие изомеры. Если не определено иное условие, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы находятся в пределах объема настоящего изобретения. Многие геометрические изомеры соединений, содержащих двойные связи C=C, двойные связи C=N, кольцевые системы и т.п., также могут присутствовать, и все такие устойчивые изомеры находятся в пределах объема настоящего изобретения. Кроме того, описаны геометрические цис- и транс- (или E- и Z-) изомеры соединений согласно настоящему изобретению, которые могут быть выделены в виде смеси изомеров или индивидуальных изомерных форм. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Оптически активные формы могут быть получены в результате разделения рацемических форм или в результате синтеза из оптически активных исходных материалов. Все способы, используемые для получения соединений согласно настоящему изобретению и соответствующих получаемых промежуточных соединений, следует рассматривать в качестве части настоящего изобретения. Когда получают энантиомерные или диастереомерные продукты, они могут быть разделены с применением традиционных способов, например, посредством хроматографии или фракционной кристаллизации.

В зависимости от технологических условий, конечные продукты согласно настоящему изобретению получают в свободной (нейтральной) или солевой форме. Как свободные формы, так и соли указанных конечных продуктов находятся в пределах объема настоящего изобретения. Если это оказывается желательным, одна форма соединения может быть превращена в другую форму. Свободное основание или кислоту можно превратить в соль; соль может быть превращена в свободное соединение или в другую соль; смесь изомерных соединений согласно настоящему изобретению может быть разделена на индивидуальные изомеры. Соединения согласно настоящему изобретению, в том числе соответствующие свободные формы и соли, могут существовать во множестве таутомерных форм, в которых атомы водорода переносятся в другие части молекулы, и, следовательно, происходит перегруппировка химических связей между атомами молекулы. Следует понимать, что все таутомерные формы, которые могут существовать, находятся в пределах объема настоящего изобретения.

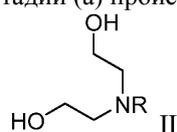
Термин "стереоизомер" означает изомеры, имеющие идентичный состав, но различное пространственное расположение атомов. Энантиомеры и диастереомеры представляют собой примеры стереоизомеров. Термин "энантиомер" означает одну из пары молекулярных частиц, которые представляют собой зеркальные изображения друг друга, и которые не могут быть наложены друг на друга. Термин "диастереомер" означает стереоизомеры, которые не представляют собой зеркальные изображения друг друга. Термин "рацемат" или "рацемическая смесь" означает композицию, которую составляют эквимольные количества двух энантиомерных частиц, в результате чего эта композиция не проявляет оптическую активность. В технике хорошо известно, что регулирование стереохимии продукта оказывается возможным посредством выбора стереохимии исходных материалов, и что стереохимия продукта может быть изменена посредством изменения стереохимии исходных материалов. Кроме того, в технике хорошо известны способы разделения рацемической смеси таким образом, что стереохимическая чистота продукта составляет более чем 99%.

Сокращения, которые используются в настоящем документе, определяются следующим образом: "°C" означает градусы Цельсия, "экв." означает эквивалент или эквиваленты, "г" означает грамм или граммы, "мг" означает миллиграмм или миллиграммы, "л" означает литр или литры, "мл" означает миллилитр или миллилитры, "мкл" означает микролитр или микролитры, "N" означает нормальный, "M" означает молярный, "ммоль" означает миллимоль или миллимоли, "мин" означает минуту или минуты, "ч" означает час или часы, "к.т." означает комнатную температуру, "RT" означает время удерживания, "конц." означает концентрат, "нас." или "насыщ." означает насыщенный, "MW" означает молекулярную массу, "еe" означает энантиомерный избыток, "МС" или "масс-спектр" означает масс-спектрометрию, "ИЭР" означает масс-спектрометрию с ионизационным электрораспылением, "ВР" означает высокое разрешение, "МСВР" означает масс-спектрометрию высокого разрешения, "ЖХМС" означает жидкостную хроматографию с масс-спектрометрией, "ВЭЖХ" означает высокоэффективную жидкостную хроматографию, "ЯМР" означает спектроскопию ядерного магнитного резонанса, "H" означает протон, и "D", "L", "α", "β", "R", "S", "E", и "Z" представляют собой стереохимические обозначения, которые известны специалисту в данной области техники.

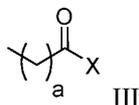
В настоящем документе предложен способ синтеза катионных липидов. Согласно варианту осуществления этот способ представляет собой способ синтеза соединения формулы I. Согласно варианту осуществления этот способ представляет собой способ синтеза соединения формулы I из исходного соединения формулы II.

Стадия (а).

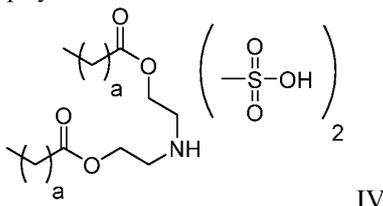
Согласно варианту осуществления на стадии (а) происходит реакция соединения формулы II



в котором R представляет собой защитную группу;  
с соединением формулы III



в котором a представляет собой целое число от 8 до 14; и  
X представляет собой галоген,  
с образованием соединения формулы IV



Согласно варианту осуществления R представляет собой защитную группу для аминогруппы. Согласно следующему варианту осуществления R выбран из группы, которую составляют карбоксибензил, п-метоксибензилкарбонил, трет-бутилоксикарбонил, 9-флуоренилметолоксикарбонил, ацетил, трифторацетил, бензоил, бензил, карбамат, п-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, п-метоксибензил, тозил, трихлорэтилхлорформиат, (4-нитрофенил)сульфонил. Согласно варианту осуществления R представляет собой трет-бутилоксикарбонил.

Согласно варианту осуществления a представляет собой целое число, составляющее от 8 до 14. Согласно следующему варианту осуществления a представляет собой целое число, составляющее от 8 до 9, от 8 до 10, от 8 до 11, от 8 до 12 или от 8 до 13. Согласно варианту осуществления a представляет собой целое число, составляющее от 1 до 6. Согласно следующему варианту осуществления a представляет собой целое число, составляющее от 2 до 10, от 3 до 10, от 4 до 10, от 5 до 10, от 6 до 10, от 7 до 10, от 8 до 10 или от 9 до 10. Согласно следующему варианту осуществления a представляет собой целое число, составляющее от 9 до 13 или от 10 до 12. Согласно варианту осуществления a составляет 8. Согласно варианту осуществления a составляет 9. Согласно варианту осуществления a составляет 10. Согласно варианту осуществления a составляет 11. Согласно варианту осуществления a составляет 12. Согласно варианту осуществления a составляет 13. Согласно варианту осуществления a составляет 14.

Согласно варианту осуществления X представляет собой галоген. Согласно следующему варианту осуществления X выбран из группы, которую составляют фтор (F), хлор (Cl), бром (Br), йод (I), астат (At) и теннессин (Ts). Согласно следующему варианту осуществления X представляет собой F. Согласно следующему варианту осуществления X представляет собой Cl. Согласно следующему варианту осуществления X представляет собой Br. Согласно следующему варианту осуществления X представляет собой I.

Согласно варианту осуществления стадия (а) происходит в растворителе. Согласно варианту осуществления стадия (а) происходит в смеси растворителей. Согласно варианту осуществления по меньшей мере один растворитель является неполярным. Согласно варианту осуществления в качестве одного или нескольких растворителей могут быть выбраны пентан, гексан, циклогексан, бензол, толуол, гептан, метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ), циклопропилметилловый эфир и диэтиловый эфир. Согласно варианту осуществления растворитель не представляет собой ди- или тригалогенированный растворитель. Согласно варианту осуществления стадия (а) происходит в толуоле.

Согласно варианту осуществления соединение формулы IV выделяется как кристаллическое твердое вещество. Согласно варианту осуществления на стадии (а) не требуется хроматография для выделения или очистки.

Согласно варианту осуществления соединение формулы IV выделяется как кристаллическое твердое вещество. Согласно варианту осуществления на стадии (а) не требуется хроматография для выделения или очистки. Согласно варианту осуществления чистота полученного соединения формулы IV составляет между приблизительно 95 и 99,9% по процентной площади на жидкостной хроматограмме (ППЖХ) без хроматографической очистки. Согласно варианту осуществления чистота полученного соединения формулы IV составляет по меньшей мере приблизительно 95% по ППЖХ без хроматографической очистки.

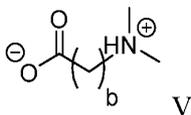
Согласно варианту осуществления кристаллическое соединение формулы IV образуется на стадии

(а) с выходом, составляющим между приблизительно 70 и 95%. Согласно варианту осуществления соединение формулы IV образуется с выходом, составляющим между приблизительно 70 и 85% или между приблизительно 70 и 75%. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы IV образуется с выходом, составляющим между приблизительно 80% и приблизительно 95% или между приблизительно 90 и 95%. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы IV образуется с выходом, составляющим приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, или приблизительно 95%. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы IV образуется с выходом, составляющим приблизительно 80%. Согласно варианту осуществления соединение формулы IV образуется на стадии (а) с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере приблизительно 80% или по меньшей мере приблизительно 85%. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы IV образуется на стадии (а) с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 80%.

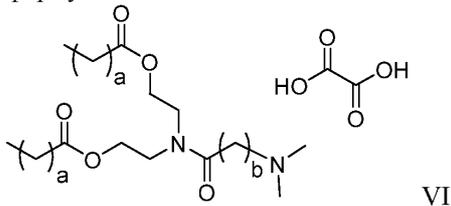
Согласно варианту осуществления стадия (а) представляет собой телескопический двухстадийный процесс. Первая реакция представляет собой катализируемое N-метилморфолином двойное миристоилирование соединения формулы I. После завершения реакции смесь промывают однонормальным водным раствором уксусной кислоты для удаления непрореагировавшего исходного материала и солей, а затем осуществляют высушивание посредством дистилляции. Вторая реакция представляет собой удаление защитной группы и последующее образование соли метансульфоновой кислоты (MSA).

Стадия (b).

Согласно варианту осуществления на стадии (b) происходит реакция соединения формулы IV с соединением формулы V



в котором b представляет собой целое число от 1 до 3;  
с образованием соединения формулы VI



в котором a представляет собой целое число от 8 до 14; и  
b представляет собой целое число от 1 до 3.

Согласно варианту осуществления a и b являются такими, как описано для стадии (а). Согласно варианту осуществления a составляет 12, и b составляет 2.

Согласно варианту осуществления стадия (b) происходит в растворителе. Согласно варианту осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель. Согласно варианту осуществления в качестве одного или нескольких растворителей могут быть выбраны этилацетат (EtOAc), тетрагидрофуран, ацетон, N,N-диметилформамид, ацетонитрил, метилтетрагидрофуран, NMP, DMA и диметилсульфоксид. Согласно варианту осуществления стадия (b) происходит в этилацетате.

Согласно варианту осуществления в реакции соединения формулы IV с соединением формулы V дополнительно присутствует реагирующее основание. Согласно варианту осуществления в качестве основания могут быть выбраны триметиламин, гидроксид натрия, DIPEA, NMM и гидроксид калия. Согласно варианту осуществления основание представляет собой третичный амин. Согласно варианту осуществления основание представляет собой триметиламин.

Согласно варианту осуществления стадия (b) происходит при температуре, составляющей между приблизительно 40°C и приблизительно 60°C. Согласно варианту осуществления стадия (b) происходит при температуре, составляющей между приблизительно 45°C и приблизительно 60°C или между приблизительно 50°C и приблизительно 60°C. Согласно варианту осуществления стадия (b) происходит при температуре, составляющей между приблизительно 40°C и приблизительно 55°C, между приблизительно 40°C и приблизительно 50°C или между приблизительно 40°C и приблизительно 45°C. Согласно варианту осуществления стадия (b) происходит при температуре, составляющей между приблизительно 45°C и приблизительно 55°C. Согласно варианту осуществления стадия (b) происходит при температуре, составляющей приблизительно 40°C, приблизительно 45°C, приблизительно 50°C, приблизительно 55°C или приблизительно 60°C. Согласно варианту осуществления стадия (b) происходит при температуре, составляющей менее чем приблизительно 60°C. Согласно варианту осуществления стадия (b) происходит при температуре, составляющей приблизительно 50°C.

Согласно варианту осуществления соединение формулы VI выделяется как кристаллическое твердое вещество. Согласно варианту осуществления на стадии (а) не требуется хроматография для выделения или очистки. Согласно варианту осуществления чистота полученного соединения формулы VI составляет между приблизительно 95 и 99% по процентной площади на жидкостной хроматограмме (ППЖХ) без хроматографической очистки. Согласно варианту осуществления чистота полученного соединения формулы VI составляет по меньшей мере приблизительно 95% по ППЖХ без хроматографической очистки.

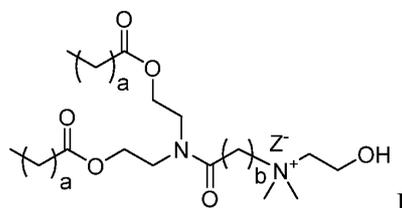
Согласно варианту осуществления кристаллическое соединение формулы VI образуется на стадии (b) с выходом, составляющим между приблизительно 70 и 99%. Согласно варианту осуществления соединение формулы VI образуется с выходом, составляющим между приблизительно 70 и 95%, между приблизительно 70 и 90%, между приблизительно 70 и 85%, между приблизительно 70 и 80% или между приблизительно 70 и 75%. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы VI образуется на стадии (b) с выходом, составляющим между приблизительно 75% и приблизительно 99%, между приблизительно 80% и приблизительно 99%, между приблизительно 85% и приблизительно 99%, между приблизительно 90 и 99% выход или между приблизительно 95% и приблизительно 99%. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы VI образуется на стадии (b) с выходом, составляющим приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или приблизительно 99%. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы VI образуется с выходом, составляющим приблизительно 85%. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы VI образуется с выходом, составляющим приблизительно 90%.

Согласно варианту осуществления соединение формулы VI образуется на стадии (b) с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 65%, с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 70%, с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 75%, с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 80%, или с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 85%. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы VI образуется на стадии (b) с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 80%.

Согласно варианту осуществления стадия (b) представляет собой амидное сочетание карбоновой кислоты, представляющей собой N,N-диметилглицин, с амином, представляющим собой соединение формулы V, с образованием соединения формулы VI.

Стадия (c).

На стадии (c) происходит реакция соединения формулы VI в условиях реакции сочетания с образованием соединения формулы I



в котором а представляет собой целое число от 8 до 14;

b представляет собой целое число от 1 до 3; и

Z представляет собой противоион.

Согласно варианту осуществления а и b являются такими, как описано на стадии (а). Согласно варианту осуществления а составляет 12, и b составляет 2.

Согласно варианту осуществления Z представляет собой Cl<sup>-</sup> или Br<sup>-</sup>. Согласно следующему варианту осуществления Z представляет собой Br<sup>-</sup>.

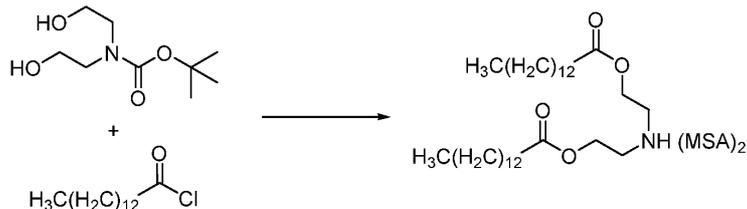
Согласно варианту осуществления стадия (c) происходит в растворителе. Согласно варианту осуществления растворитель представляет собой сочетание растворителей. Согласно следующему варианту осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель. Согласно следующему варианту осуществления все растворители представляют собой полярные апротонные растворители. Согласно следующему варианту осуществления один или несколько растворителей могут быть выбраны из группы, которую составляют EtOAc, N-метилпирролидон, тетрагидрофуран, метилтетрагидрофуран, диметилацетамид, ацетон, диметилформамид и ацетонитрил. Согласно варианту осуществления стадия (c) происходит в этилацетате и ацетонитриле.

Согласно варианту осуществления в условиях реакции сочетания предусмотрена реакция с основанием. Согласно варианту осуществления в качестве основания могут быть выбран гидроксид натрия, гидроксид калия, DIPEA, NMM и карбонат калия. Согласно варианту осуществления основание представляет собой карбонат калия.

Было обнаружено, что остаточная вода производит побочные реакции, которые воздействуют на чистоту и выход. Таким образом, согласно варианту осуществления стадия (c) осуществляется в реакционном резервуаре, содержащем инертную среду.



диилбис(этан-2,1-диил)дитетрадеcanoата



Толуол (26,1 кг, 30,0 л, 30 л/кг) загружали в реактор 1, а затем загружали N-Вос-диэтаноламин (1,00 кг, 0,920 л). Примечание: присутствие воды может приводить к замедлению реакции миристилирования и к повышению содержания примеси, представляющей собой миристиновую кислоту. Реактор следует тщательно промывать и высушивать перед использованием. Температуру рубашки устанавливали на уровне от 15 до 25°C (заданная температура составляла 20°C). Затем загружали N-метилморфолин (1,68 кг, 1,82 л, 3,4 экв.). Миристоилхлорид (2,65 кг, 2,94 л, 2,2 экв.) загружали в реактор в течение не менее чем 30 мин, поддерживая реакционную смесь при температуре, составляющей менее 30°C (заданная температура составляла 20°C). Реакционную смесь выдерживали при температуре, составляющей от 15 до 25°C (заданная температура составляла 20°C) в течение не менее чем 5 ч.

Уксусную кислоту (однонормальный раствор в полунасыщенном растворе хлорида натрия, (11,0 кг, 10 л, 10 л/кг) загружали в реактор. Реакционную смесь нагревали до температуры, составляющей от 25 до 35°C (заданная температура составляла 30°C), в процессе перемешивания и выдерживали в течение 30 мин. Перемешивание прекращали, и реакционную смесь выдерживали для отстаивания и разделения фаз в течение по меньшей мере 30 мин. Фазы разделяли, направляя водную нижнюю фазу в отходы. Это промывание повторяли.

Органический слой дистиллировали при пониженном давлении, составляющем менее чем 100 мбар, до конечного объема 14 л/кг, поддерживая рубашку при установленной температуре, составляющей 45°C. Примечание: дистилляция, как правило, осуществляется по принципу замещения растворителя, причем рекомендуется добавление минимального объема 20 л/кг толуола для высушивания потока. Присутствие воды на последующих стадиях может приводить к разложению продукта. Указанные примеси значительно увеличивают растворимость продукта, что, в свою очередь, значительно уменьшает выход. Кроме того, изменение растворимости влияет на затравочную точку на стадии 28.

Реакционную смесь переносили в реактор 2 через фильтр дополнительной очистки для удаления осажденного NaCl. Толуол загружали для промывания резервуара реактора 1 с использованием распылительной головки и направляли через линию фильтра дополнительной очистки в реактор 2 (3,48 кг, 4,0 л, 4,0 л/кг). Реакционную смесь нагревали до температуры, составляющей от 30 до 40°C (заданная температура составляла 35°C), в процессе перемешивания в атмосфере азота. Метансульфоновую кислоту (0,936 кг, 0,693 л, 2,0 экв.) загружали в течение не менее чем 30 минут, поддерживая реакционную смесь при температуре, составляющей от 30 до 40°C (заданная температура составляла 35°C). Примечание: следует использовать безводную метансульфоновую кислоту с содержанием воды по Карлу Фишеру ниже 0,75 мас.%. Избыток воды может вызывать разложение ВМТ-334112. Безводный этилацетат (2,70 кг, 3,0 л, 3,0 л/кг) загружали в реакционную смесь, и реакционную смесь выдерживали при температуре, составляющей от 30 до 40°C (заданная температура составляла 35°C), в течение не менее чем одного часа, а затем охлаждали до температуры, составляющей от 27 до 31°C (заданная температура составляла 29°C).

Затравочные кристаллы сольвата с метансульфоновой кислотой соли метансульфоновой кислоты и азандиилбис(этан-2,1-диил)дитетрадеcanoата (0,050 кг, 5 мас.%) загружали в реакционную смесь. Реакционную смесь затем охлаждали до температуры, составляющей от 10 до 20°C (заданная температура составляла 15°C), в течение не менее чем пяти часов.

Охлаждение осуществляли по следующему режиму:

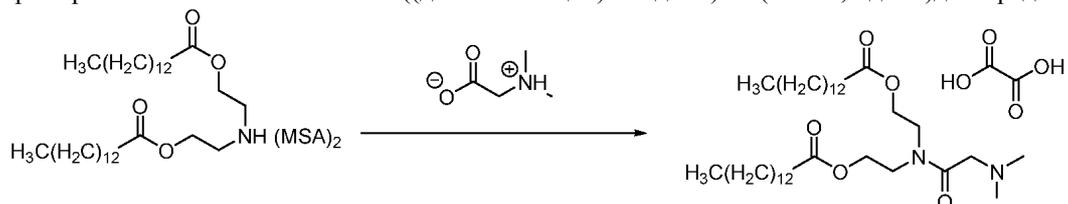
- i) от 29 до 27,25°C в течение 30% полного времени охлаждения;
- ii) от 27,25 до 24,5°C в течение 30% полного времени охлаждения;
- iii) от 24,5 до 15°C в течение 40% полного времени охлаждения.

Примечание: нелинейное охлаждение осуществляется, чтобы способствовать ускорению фильтрации и удаления примесей вследствие воздействия температуры на растворимость продукта в смеси толуола и этилацетата.

Реакционную смесь затем охлаждали до температуры, составляющей от 10 до 20°C (заданная температура составляла 15°C), в течение одного часа и фильтровали. Трет-бутилметилловый эфир (МТВЕ, 2,22 кг, 3,0 л, 3,0 л/кг) загружали в реактор 1 для промывания кристаллизатора и охлаждали до температуры, составляющей от 10 до 20°C (заданная температура составляла 15°C). Продукт, представляющий собой отфильтрованный осадок, затем промывали метил-трет-бутиловым эфиром (МТВЕ), оставшимся после промывания реактора 1, фильтруя промывочную жидкость. Отфильтрованный осадок высушили при пониженном давлении и продувании азотом при установлении температуры рубашки на уровне от 20 до 30°C (заданная температура составляла 25°C), получая кристаллический сольват с метансульфоно-

вой кислотой соли метансульфоновой кислоты и азандиилбис(этан-2,1-диил)дитетрадеcanoата с выходом, составляющим 90%. Примечание: повышенная температура может вызывать плавление/растворение отфильтрованного осадка и приводить к значительному разложению продукта.

Пример 2. Синтез оксалатной соли ((диметилглицил)азандиил)бис(этан-2,1-диил)дитетрадеcanoата



Этилацетат загружали в реактор 3. следует использовать сухой EtOAc с содержанием воды по Карлу Фишеру, составляющим менее чем 200 частей на миллион, чтобы сократить до минимума разложение пивалоилхлорида (PivCl), используемого в качестве реагента. N,N-диметилглицин (0,20 кг, 1,4 экв.) загружали в реактор 3 с образованием суспензии. Присутствие воды может приводить к неполному протеканию реакции. Реактор следует тщательно промывать этилацетатом перед использованием. Триэтиламин (TEA) (0,62 кг, 4,4 экв.) загружали в реактор 3, а затем загружали PivCl (0,32 кг, 1,9 экв.). Реакцию осуществляли в течение по меньшей мере 3 ч при температуре 50°C, а затем реакционную смесь охлаждали до 20°C. Азандиилбис(этан-2,1-диил)дитетрадеcanoат (1 кг, 1 экв.) загружали в реактор 3, а затем загружали EtOAc (6 л, 6 л/кг). Реакцию осуществляли в течение 1,5 ч при температуре 20°C.

Воду (8,32 л, 8,32 л/кг) загружали в реактор 3. Вода предназначена для удаления органических солей, которые образуются в ходе реакции в качестве побочных продуктов. Водный раствор 25% хлорида натрия (1,68 л, 1,68 л/кг) загружали в реактор 3 и выдерживали в течение по меньшей мере 30 мин при температуре 20°C. Перемешивание прекращали, и реакционную смесь выдерживали для отстаивания в течение по меньшей мере 30 мин при температуре 20°C. Фазы разделяли, направляя нижний водный слой из реактора 3 в отходы. Карбонатный буферный раствор pH (10 л, 10 л/кг) загружали в реактор 3 и выдерживали в течение по меньшей мере одного часа при температуре 20°C. Перемешивание прекращали, и реакционную смесь выдерживали для отстаивания в течение по меньшей мере одного часа при температуре 20°C. Фазы разделяли, направляя нижний водный слой из реактора 3 в отходы.

Этилацетат (5 л, 5,0 л/кг) затем загружали в реактор 3 и охлаждали до температуры 5°C, и реакционную смесь дистиллировали до концентрации 10 л/кг. Дистилляцию следует осуществлять при установлении давления 50 мбар и температуры рубашки на уровне между 25 и 35°C. Температура, превышающая 35°C, может приводить к образованию примесей в процессе продолжительного выдерживания.

Толуол (10 л, 10,0 л/кг) загружали в реактор 3, и реакционную смесь нагревали до 52°C. Раствор щавелевой кислоты (5 л, 5,0 л/кг, 1,1 экв.) загружали над поверхностью в реактор 3 в течение не менее одного часа и выдерживали в течение одного часа. Реакционную смесь затем охлаждали согласно следующей схеме:

- охлаждение реакционной смеси до 46°C в течение 3,5 ч и выдерживание в течение 2 ч;
- охлаждение реакционной смеси до 40°C в течение 2,5 ч;
- охлаждение реакционной смеси до 20°C в течение 2 ч и выдерживание в течение 1 ч.

Полученную в результате суспензию фильтровали, и этилацетат (2 л, 2,0 л/кг) загружали в реактор 3. Этот этилацетат EtOAc (2,0 л/кг) использовали для промывания отфильтрованного осадка. Отфильтрованный осадок затем высушивали при установлении температуры рубашки, не превышающей 55°C (заданная температура составляла от 50 до 55°C), при пониженном давлении с получением оксалатной соли ((диметилглицил)азандиил)бис(этан-2,1-диил)дитетрадеcanoата с выходом 94%.

Пример 3. Синтез N<sup>1</sup>,N<sup>19</sup>-бис((S)-16,20-диамино-15-оксо-4,7,10-триокса-14-азаикозил)-4,7,10,13,16-пентаоксанадекандиамида (HEDC)



Этилацетат (20 л) загружали в реактор 1, а затем загружали оксалатную соль ((диметилглицил)азандиил)бис(этан-2,1-диил)дитетрадеcanoата (1 кг). Карбонатный буферный раствор при pH (15 л) загружали в реактор 1, и реакционную смесь нагревали до температуры 30°C, в затем выдерживали в течение по меньшей мере одного часа. Реакционную смесь охлаждали до температуры 20°C, затем перемешивание прекращали, и реакционную смесь выдерживали для отстаивания в течение по меньшей мере одного часа при температуре 20°C. Фазы разделяли, направляя нижний водный слой из реактора 1 в отходы. Воду (9,16 л) загружали в реактор 1, а затем загружали водный раствор 25% хлорида натрия (0,84 л). Реакционную смесь выдерживали в течение по меньшей мере 30 минут при температуре 20°C в процессе перемешивания. Перемешивание прекращали, и реакционную смесь выдерживали для отстаивания

в течение по меньшей мере 30 мин при температуре 20°C. Фазы затем разделяли, направляя нижний водный слой из реактора 1 в отходы.

Реакционную смесь из реактора 1 затем пропускали через фильтр дополнительной очистки в реактор 2. Реактор 1 затем промывали этилацетатом (5 л), который пропускали через фильтр дополнительной очистки в реактор 2. Раствор в реакторе 2 затем охлаждали до температуры 5°C, а затем реакционную смесь концентрировали до  $5 \pm 0,5$  л/кг путем дистилляции при установлении давления 50 мбар и температуры рубашки на уровне между 25 и 35°C. 2-бромэтанол (0,40 кг) загружали в реактор 2, а затем загружали ацетонитрил (6 л). Раствор в реакторе 2 затем охлаждали до температуры 5°C, а затем реакционную смесь концентрировали до  $5 \pm 0,5$  л/кг путем дистилляции при установлении давления 50 мбар и температуры рубашки на уровне между 25 и 35°C. Реактор 2 затем нагревали до температуры 70°C и выдерживали в течение по меньшей мере 24 ч, а затем охлаждали до температуры 60°C.

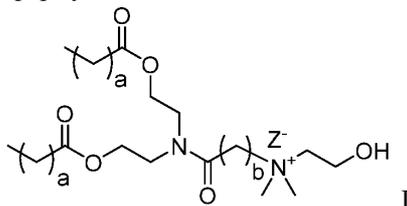
Этилацетат загружали в реактор 2 (15 л) и охлаждали до температуры 45°C. Затравочные кристаллы HEDC (0,005 кг) добавляли в реактор 2 и выдерживали в течение по меньшей мере одного часа при температуре 45°C. Реактор 2 затем охлаждали согласно следующей схеме:

- охлаждение до 40°C в течение 3 ч;
- охлаждение до 35°C в течение 1,5 ч;
- охлаждение до 30°C в течение 1 ч;
- охлаждение до 20°C в течение 1 ч;
- выдерживание в течение по меньшей мере 1 часа при 20°C.

Полученную в результате суспензию затем фильтровали. Этилацетат использовали для промывания реактора 3. Этот этилацетат затем использовали для промывания отфильтрованного осадка. После этого отфильтрованный осадок тщательно промывали этилацетатом по меньшей мере два раза (по 4 л каждый раз). Отфильтрованный осадок конечного продукта высушивали при установлении температуры рубашки, не превышающей 55°C (заданная температура составляла от 50 до 55°C), при пониженном давлении с получением HEDC с выходом 92%.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Способ синтеза соединения формулы I



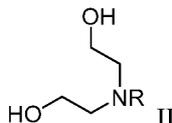
в котором a представляет собой целое число от 8 до 14;

b представляет собой целое число от 1 до 3; и

Z представляет собой Cl<sup>-</sup> или Br<sup>-</sup>;

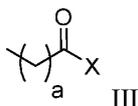
причем способ включает,

a) реакцию соединения формулы II



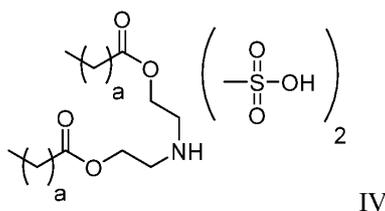
в котором R представляет собой защитную группу, выбранную из группы, которую составляют карбоксибензил, п-метоксибензилкарбонил, трет-бутилоксикарбонил, 9-флуоренилметолоксикарбонил, ацетил, трифторацетил, бензоил, бензил, карбамат, п-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, п-метоксибензил, тозил, трихлорэтилхлорформат, (4-нитрофенил)сульфонил, метил, этил, пропил, н-бутил, трет-бутил, сукцинимид, 2,6-диметилфенол, 2,6-диизопропилфенол, 2,6-ди-трет-бутилфенол, триметилсиллил, аллил, 1,1-диметилаллил, 2,2,2-трифторэтил, фенил и 4-метоксибензил;

с соединением формулы III

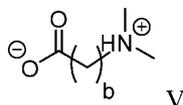


в котором X представляет собой галоген;

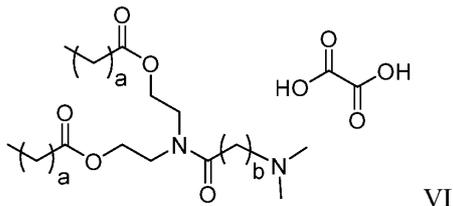
с образованием соединения формулы IV



b) реакцию соединения формулы IV с соединением формулы V

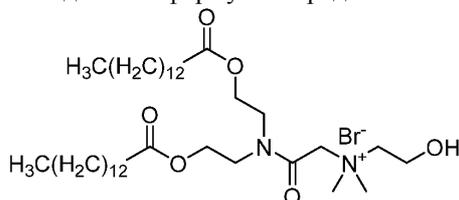


с образованием соединения формулы VI



и c) реакцию соединения формулы VI с бромэтанолом в условиях реакции сочетания с образованием соединения формулы I.

2. Способ по п.1, в котором а составляет 12.
3. Способ по п.1, в котором b составляет 2.
4. Способ по п.3, в котором R представляет собой трет-бутилоксикарбонил.
5. Способ по п.1, в котором X представляет собой Cl или Br.
6. Способ по п.5, в котором X представляет собой Cl.
7. Способ по п.1, в котором Z представляет собой Br<sup>-</sup>.
8. Способ по п.1, в котором выход на стадии (a) составляет по меньшей мере 80%.
9. Способ по п.1, в котором выход на стадии (b) составляет по меньшей мере 80%.
10. Способ по п.1, в котором на стадии (c) бромэтанол используется в количестве, составляющем между 2 и 4 эквивалентами, и соединение формулы VI используется в количестве, составляющем 1 эквивалент.
11. Способ по п.12, в котором на стадии (c) бромэтанол используется в количестве, составляющем 2,2 эквивалента.
12. Способ по п.1, в котором соединение формулы IV выделяется как твердое вещество.
13. Способ по п.12, в котором соединение формулы IV выделяется как кристаллическое твердое вещество.
14. Способ по п.13, в котором соединение формулы VI выделяется как кристаллическое твердое вещество.
15. Способ по п.1, в котором соединение формулы I представляет собой



16. Способ по п.1, в котором соединение формулы I образуется из соединения формулы II с выходом, составляющим по меньшей мере 60%.

