

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393601 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.03.27

(51) Int. Cl. C07D 207/408 (2006.01)
C07C 69/60 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.06.14

(54) ПОЛУЧЕНИЕ С ПОМОЩЬЮ СИНТЕЗА ДИРОКСИМЕЛФУМАРАТА

(31) 63/210,660

(32) 2021.06.15

(33) US

(86) PCT/US2022/033409

(87) WO 2022/266082 2022.12.22

(71) Заявитель:
БАЙОДЖЕН МА ИНК. (US)

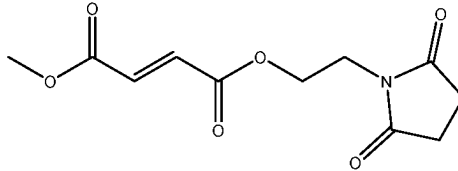
(72) Изобретатель:

Квок Доу-Лонг Альберт, Фей Чао,
Ирдам Эрвин, Волкер Дональд (US),
Громан Маркус, Мор Дженс, Бухер
Янина (CH)

(74) Представитель:

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

(57) Раскрыт способ получения диросимелфумарата, представленного следующей структурной формулой (I). Способ включает осуществление реакции этиленкарбоната с сукцинимидом с образованием промежуточного соединения гидроксиэтилсукцинимида; и осуществление реакции промежуточного соединения с монометилфумаратом с образованием соединения продукта.



202393601 A1

202393601 A1

ПОЛУЧЕНИЕ С ПОМОЩЬЮ СИНТЕЗА ДИРОКСИМЕЛФУМАРАТА

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/210660, поданной 15 июня 2021 г., все положения которой включены в данный документ посредством ссылки.

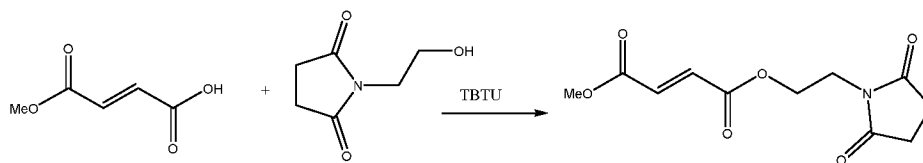
ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Раскрыт усовершенствованный способ получения диросимелфумарата. Способ включает реакцию этиленкарбоната с сукцинимидом с образованием промежуточного соединения гидроксиэтилсукцинимида; и реакцию промежуточного соединения с монометилфумаратом с образованием диросимелфумарата.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Диросимелфумарат продается под торговым названием Vumerity и является лекарственным препаратом, используемым для лечения рецидивирующих форм рассеянного склероза. Диросимелфумарат был впервые раскрыт в патенте США № 8,669,281 и одобрен для медицинского применения в Соединенных Штатах в октябре 2019 г.

Для успешной разработки нового лекарственного средства экономически эффективный синтез с высоким выходом, пригодный для крупномасштабного производства. В патенте США №. 8,669,281 раскрыто получение диросимелфумарата путем реакции монометилфумарата с гидроксиэтилсукцинимидом в присутствии связующего средства 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилалюминия тетрафторбората (далее «ТВТУ») следующим образом:



(эта реакция в дальнейшем называется «реакция сочетания»). Тем не менее, в патенте США № 8,669,281 сообщается, что выход на этой стадии составляет всего 35%. Поэтому получение диросимелфурмарата с помощью реакции сочетания обязательно будет требовать добавления дополнительных стадий реакции для получения гидроксиэтилсукцинимида. Поэтому необходимо усовершенствовать методологию получения диросимелфумарата.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Было обнаружено, что замена связующего средства TBTU 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимидом (далее «EDC») увеличивает выход реакции сочетания до 91% (см. примеры 5 и 6). Также было обнаружено, что реакция получения исходного материала гидроксиэтилсукцинимид из этиленкарбоната и сукцинимид может быть объединена в «одном реакторе» с реакцией сочетания. Последовательность реакций при таком одnoreакторном синтезе диро́ксимелфумарата схематично показана ниже:

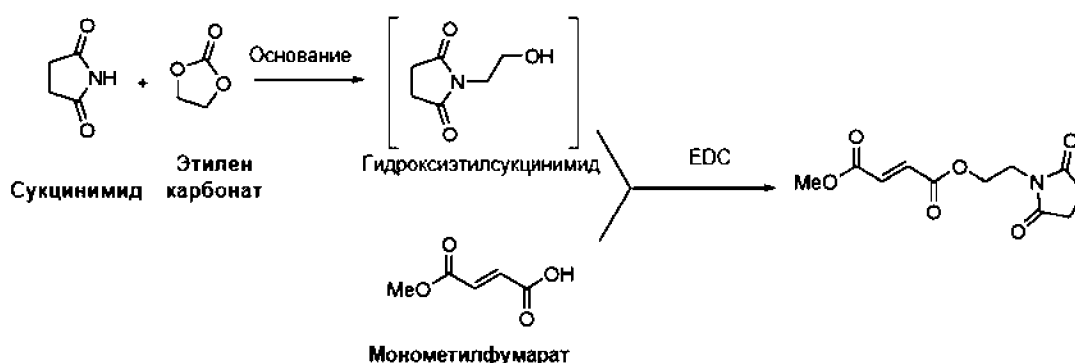


Схема 1

Такое получение проходит с высоким общим выходом (84%) и представляет собой значительное улучшение по сравнению с другими процессами, используемыми для получения диро́ксимелфумарата (пример 6). Процесс также эффективен с точки зрения использования производственного оборудования и растворителя, учитывая, что он может проводиться без выделения гидроксиэтилсукцинимид. Кроме того, эффективность процесса высока с точки зрения его масштабируемости и времени реакции.

Усовершенствования также были обнаружены в синтезе диро́ксимелфумата, представленном на схеме 2 ниже. Эти усовершенствования приводят к увеличению выхода, сокращению времени цикла и снижению уровней образования примесей:

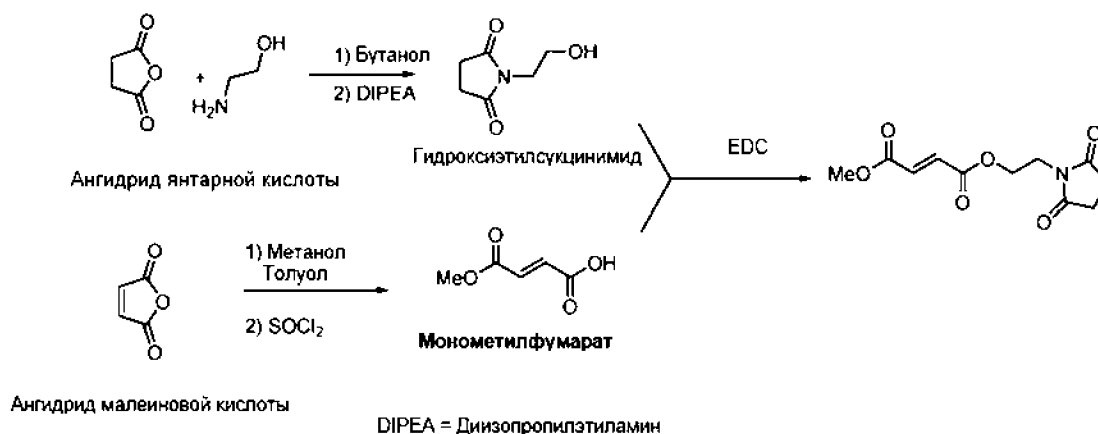
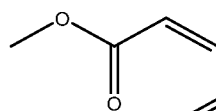


Схема 2

В частности, применение от 0,02 до 0,10 эквивалентов тионилхлорида по отношению к исходному материалу малеиновой кислоты при получении монометилфумарата снижает образование нежелательного побочного продукта фумаровой кислоты, тем самым устраняя необходимость в перекристаллизации (примеры 1 и 2); применение от 0,1 до 0,3 эквивалентов уксусной кислоты относительно сукцинимида при получении гидроксиэтилсукцинимида сокращает время замыкания кольца с семидесяти двух до тридцати девяти часов (примеры 3 и 4); и применение EDC в качестве связующего средства при получении дирохсимелфумарата увеличивает выход до 92% (пример 5). Все эти усовершенствования можно масштабировать. На основе этих открытий в данном документе раскрыты усовершенствованные способы получения дирохсимелфумарата.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ получения дирохсимелфумарата. Способ включает реакцию этиленкарбоната с сукцинимидом с образованием гидроксиэтилсукцинимида, а затем реакцию гидроксиэтилсукцинимида с монометилфумаратом с образованием дирохсимелфумарата. В одном аспекте обе реакции проводят одnoreакторно, т. е. без выделения гидроксиэтилсукцинимида. В другом аспекте реакцию проводят в присутствии N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида или его соли, например, N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорида, и основного катализатора.

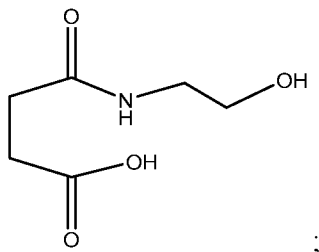
Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ получения монометилфумарата. Способ включает стадии: а) реакции метанола и ангидрида малеиновой кислоты с образованием промежуточного соединения продукта,



представленного MeO-CO-CH=CH-COOH ; и б) реакции промежуточного соединения продукта

с каталитическим количеством тионилхлорида с образованием монометилфумарата.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ получения гидроксиэтилсукцинимидов. Способ включает реакцию ангидрида янтарной кислоты с гидроксиэтиламином с образованием промежуточного соединения, представленного следующей структурной формулой:



а затем реакцию промежуточного соединения с ненуклеофильным аминовым основанием, таким как диизопропилэтиламин, предпочтительно без выделения промежуточного соединения, с образованием гидроксиэтилсукцинимидов. Уксусную кислоту предпочтительно добавляют (например, от 0,1 до 0,3, более предпочтительно от 0,1 до 0,2 эквивалента уксусной кислоты по отношению к ангидриду янтарной кислоты) к реакции между промежуточным соединением и ненуклеофильным аминовым основанием, чтобы увеличить скорость реакции

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ получения дирохсимелфумарата. Способ включает реакцию гидроксиэтилсукцинимидов с монометилфумаратом в присутствии N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида или его соли, например, N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорида, и основного катализатора с образованием дирохсимелфумарата.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к усовершенствованным способам получения дирохсимелфумарата. При одном процессе сукцинимид и этиленкарбонат реагируют с образованием гидроксиэтилсукцинимидов в качестве промежуточного соединения, а затем гидроксиэтилсукцинимид реагирует с монометилфумаратом. Двухстадийная последовательность может быть проведена в «одном реакторе», т. е. без выделения гидроксиэтилсукцинимидов.

Реакция между гидроксиэтилсукцинимидом и монометилфумаратом в одном аспекте проводится в присутствии связующего средства карбоновой кислоты. «Связующее средство карбоновой кислоты» активирует гидроксильную группу карбоновой кислоты к нуклеофильному замещению, например, спиртом, таким как спиртовая группа гидроксиэтилсукцинимидов. Связующие средства карбоновой кислоты известны в данной области и включают, например, карбодиимиды, фосфониевые реагенты,

аминиевые/уранимониевые реагенты, N-этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохиолин, ангидрид 2-пропанфосфоновой кислоты, 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиновую соль, бис-трихлорметилкарбонат, 1,1'-карбонилдиимидазол, мезилхлорид, ангидрид пропилфосфоновой кислоты, пивалоилхлорид, оксалилхлорид и тионилхлорид. В одном аспекте реагент сочетания представляет собой 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид или его соль, например, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид. Подходящие растворители для этой реакции будут очевидны специалисту в данной области и включают кетоновые растворители, такие как ацетон и метилэтилкетон; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, ди-трет-бутиловый эфир, диизопропиловый эфир, 1,4-диоксан, диметоксиэтан, диметоксиметан, диглим, этил-трет-бутиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, тетрагидрофуран, тетрагидропиран и т. п.; и апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил. В одном аспекте используемым растворителем является ацетон.

Реакция между гидроксиэтилсукцинимидом и монометилфумаратом в одном аспекте проводится в присутствии связующего средства карбоновой кислоты и основных катализаторов. Подходящими основными катализаторами являются те, которые являются «непроизводительными», т. е. никак не мешают реакции и не вызывают побочных реакций. Примеры подходящих основных катализаторов включают диметиламинопиридин, 1-метилимидазол и триэтиламин.

Реакцию между сукцинимидом и этиленкарбонатом в одном аспекте проводят в присутствии ненуклеофильного аминного основания. В одном аспекте используется каталитическое количество ненуклеофильного основания. «Ненуклеофильное аминное основание» представляет собой третичный амин, амин с одним или двумя смежными ди- или тризамещенными атомами углерода или амин, в котором амину иным образом стереохимически препятствуют другие близлежащие функциональные группы на молекуле. Примеры включают N,N-диизопропилэтиламин, тетраметилпиперидин, 1,8-диазабициклоундец-7-ен, 2,6-ди-трет-бутилпиридин, 2,6-лутидин, диметиламинопиридин и пиридин. В одном аспекте ненуклеофильное аминное основание представляет собой 1,8-диазабициклоундец-7-ен (DBU).

Реакцию между сукцинимидом и этиленкарбонатом в одном аспекте можно проводить в чистом виде, т. е. без растворителя. В другом аспекте к реакционной смеси можно добавить небольшое количество растворителя для диспергирования компонентов реакции и облегчения перемешивания реакционной смеси. При добавлении растворителя количество растворителя по отношению к этиленкарбонату в одном аспекте составляет до 1:1,5 вес/вес.

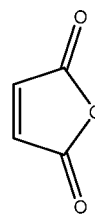
Подходящие растворители включают эфирный растворитель, галогенированный растворитель, полярный апротонный растворитель, такой как ацетонитрил, или диполярный апротонный растворитель, такой как диметилформаид или диметилсульфоксид. В одном аспекте растворителем является ацетонитрил. Реакцию проводят при комнатной температуре или при повышенной температуре, например, при температуре 50°C – 150°C, 80°C – 120°C или 100°C.

В одном аспекте сукцинимид добавляют к 80% раствору этиленкарбоната в ацетонитриле (80/20 этиленкарбоната/ацетонитрила, вес/вес) и каталитическому количеству DBU. Эту смесь нагревают до 100°C. В другом аспекте сукцинимид добавляют к 80% раствору этиленкарбоната в ацетонитриле (80/20 этиленкарбоната/ацетонитрила, вес/вес) и нагревают до 95°C. Затем добавляют каталитическое количество DBU и поддерживают температуру реакции при 95°C в течение периода 4-5 часов. Затем температуру повышают до 105° в течение двух часов и поддерживают при этой температуре до завершения реакции.

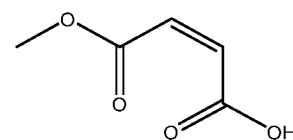
В еще одном аспекте сукцинимид объединяют с толуолом и каталитическим количеством DBU и нагревают до 100°C. 80% раствор этиленкарбоната в ацетонитриле (80/20 этиленкарбоната/ацетонитрила, вес/вес) добавляют в течение периода 4-6 часов и выдерживают при 100°C до завершения реакции. Используется один объем толуола по отношению к этиленкарбонату объем/вес. Толуол отгоняется после реакции. Приблизительно используются эквимольные количества сукцинимид и этиленкарбоната и каталитическое количество DBU; например, 1,06 эквивалента сукцинимид, 1,0 эквивалент этиленкарбоната и 0,02 эквивалента DBU.

Во втором усовершенствованном способе получения диоксимелфумарата исходный материал монометилфумарат может быть получен: а) реакцией метанола и исходного

материала ангидрида малеиновой кислоты, представленного:



с образованием



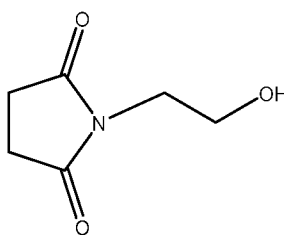
промежуточного соединения продукта, представленного

(монометилмалеат); b) реакцией промежуточного соединения продукта с тионилхлоридом с образованием монометилфумарата. Монометилфумарат затем подвергают реакции на стадии с) с гидроксиэтилсукцинимидом в присутствии N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида или его соли (например, N-(3-диметиламинопропил)-N'-

этилкарбодиимида гидрохлорида) и основного катализатора с образованием диоксимелфумарата. Предпочтительно, стадию а) и реакцию на стадии б) проводят в одном реакторе, т. е. без выделения промежуточного соединения продукта.

В реакции на стадии б) используется от 0,02 до 0,10 молярных эквивалентов тионилхлорида по отношению к ангидриду малеиновой кислоты. В одном аспекте используют от 0,02 до 0,05 молярного эквивалента тионилхлорида относительно ангидрида малеиновой кислоты; альтернативно используют от 0,04 до 0,06 молярного эквивалента тионилхлорида относительно ангидрида малеиновой кислоты; в другой альтернативе используют от 0,04 до 0,05 молярного эквивалента тионилхлорида относительно ангидрида малеиновой кислоты; и в еще одной альтернативе используют 0,05 молярного эквивалента тионилхлорида по отношению к ангидриду малеиновой кислоты. Первую реакцию проводят в любом подходящем растворителе, таком как эфирные растворители, полярные апротонные растворители, такие как ацетонитрил, или ароматические растворители, такие как толуол или ксилол. В одном аспекте в качестве растворителя используется толуол.

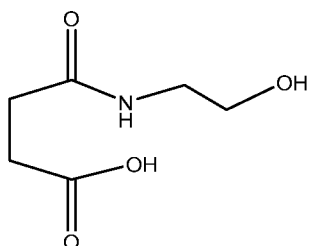
На стадии с) диоксимелфумарат получают реакцией гидроксиэтилсукцинимид с монометилфумаратом в присутствии N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида или его соли (например, N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорида) и основного катализатора. Как описано выше, основным катализатором в одном аспекте является непродуцируемый нуклеофильный катализатор, такой как диметиламинопиридин, 1-метилимидазол и т. п. Подходящие растворители для этой реакции включают кетоновые растворители, эфирные растворители или полярные апротонные растворители; в одном аспекте используемым растворителем является ацетон.



Гидроксиэтилсукцинимид

получают реакцией ангидрида

янтарной кислоты с гидроксиэтиламином. Реакцию проводят при достаточной температуре и в течение достаточного периода времени с образованием промежуточного соединения, представленного следующей структурной формулой:

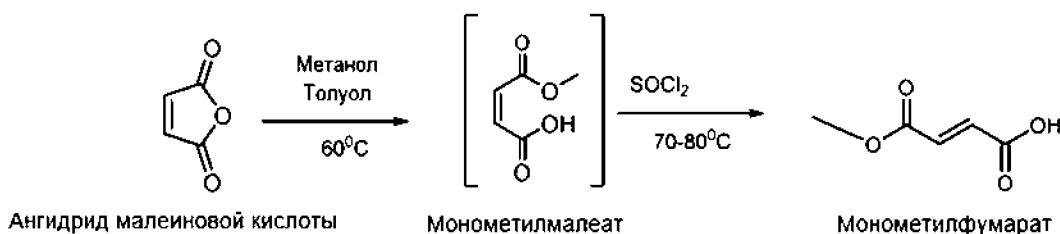


В одном аспекте температура составляет от 45°C до 70°C, альтернативно от 55°C до 60°C, а время реакции составляет от одного до двух часов. После образования промежуточного соединения оно вступает в реакцию с ненуклеофильным аминовым основанием для осуществления замыкания кольца. Реакцию с ненуклеофильным основанием предпочтительно проводят без выделения промежуточного соединения, т. е. ненуклеофильное основание обычно просто добавляют к реакционной смеси после образования промежуточного соединения. Подходящие ненуклеофильные основания являются такими, как описано выше, и в одном аспекте представляют собой диизопропилэтиламин. Количество ненуклеофильного основания в одном аспекте составляет менее одного эквивалента по отношению к ангидриду янтарной кислоты и предпочтительно является каталитическим. В одном аспекте к реакции между промежуточным соединением и ненуклеофильным аминовым основанием добавляют уксусную кислоту, чтобы ускорить замыкание кольца. В одном аспекте уксусную кислоту добавляют к реакции после того, как ненуклеофильный амин и промежуточное соединение прореагировали в течение определенного периода времени, например, до трех часов. В одном аспекте используют от 0,1 до 0,3 эквивалента уксусной кислоты по отношению к ангидриду янтарной кислоты; альтернативно используют от 0,1 до 0,2 эквивалента. Можно использовать любой подходящий для реакции растворитель, включая спиртовые растворители, эфирные растворители и полярные апротонные растворители, такие как ацетонитрил. В одном аспекте реакционным растворителем является 2-бутанол.

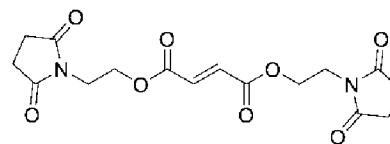
Настоящее изобретение иллюстрируется с помощью следующих примеров, которые никоим образом не являются ограничивающими.

ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ПРИМЕРЫ

Пример 1 - Получение монометилфумарата с минимальным содержанием побочного продукта - фумаровой кислоты



Фумаровая кислота является основной примесью в этой реакции. Перенос фумаровой кислоты в реакцию сочетания, описанную в примере 5, приводит к образованию примеси



бис(2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этил)фумарата : Было обнаружено, что количество образующейся фумаровой кислоты можно регулировать количеством используемого тионилхлорида, как показано в таблице 1 ниже:

Таблица 1: Влияние тионилхлорида, моль%

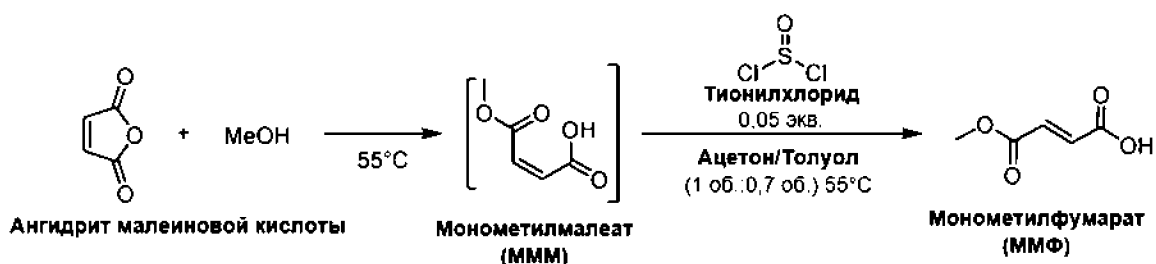
Масштаб эксперимента (ввод МА в граммах)	100	100	100	100	40	40
Тионилхлорид, моль%	2	3	4	5	6	10
Фактический выход (%)	75,4	80,9	81,8	80,5	77,2	74,1
Фумаровая кислота, %a/a	0,93	0,65	0,18	0,12	0,14	0,14

Самый высокий выход и самое низкое содержание фумаровой кислоты получали с 4-5 моль% тионилхлорида. После использования 5 моль% тионилхлорида не наблюдали дальнейших достижений в отношении контроля фумаровой кислоты и увеличения выхода.

Таблица 2: Сравнение результатов работы завода для типичных производственных партий

Завод	Размер партии	Использование тионилхлорида	% примеси фумаровой кислоты в 3 репрезентативных партиях		
Завод I	625 кг	2,5 моль%	0,7%	1,0%	0,9%
Завод II	374 кг	5 моль%	0,14%	0,15%	0,17%

Пример 2 - Получение монометилфумарата

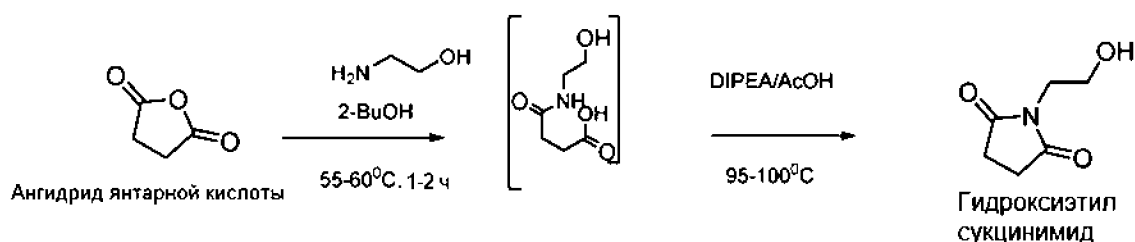


В реактор при от 20°C до 25°C загружали ангидрид малеиновой кислоты (1,00 экв., 60 г), а

затем одной порцией добавляли безводный метанол (1,20 экв., 23,53 г). Полученную смесь нагревали до 55°C при перемешивании. За ходом реакции наблюдали с помощью ¹H-ЯМР, пока достижение превращения ангидрида малеиновой кислоты в монометилмалеат составляло более 96%. Избыток метанола удаляли под вакуумом при 55°C в течение 30 минут, затем добавляли толуол (30 мл) и также удаляли под вакуумом при 55°C в течение 30 минут. Без дальнейшего выделения или очистки от прозрачного до бледно-желтого густого жидкого монометилмалеата с последующим добавлением 1 объема ацетона и 0,7 объема толуола, затем в реактор по каплям добавляли тионилхлорид (0,05 экв., 3,64 г) при от 40°C до 45°C, полученный раствор нагревали до 55°C и наблюдали с помощью ВЭЖХ до тех пор, пока содержание монометилмалеата не станет менее 1% приблизительно через 6 часов. Монометилфумарат (ММФ) осаждался в ходе реакции. Толуол (138 мл) добавляли при 55°C в течение 1 часа, затем реакционную смесь охлаждали до 40°C в течение 1 часа. Для гашения реакции по каплям добавляли воду (15 мл), и полученную суспензию охлаждали до 0°C в течение 3 часов и выдерживали при 0°C в течение еще 2 часов, пока продукт кристаллизовался из реакционной смеси.

Суспензию фильтровали, осадок на фильтре промывали предварительно охлажденной (0°C) смесью изопропилового спирта и воды (90 мл) в соотношении 40:60 объем/объем и осадок сушили в вакууме при 40°C в течение 12 ч с получением 68,61 г указанного в заголовке продукта в виде рассыпчатого белого твердого вещества.

Пример 3 - Получение гидроксиэтилсукцинимида с улучшенным коэффициентом преобразования



Реакция замыкания кольца в присутствии основания диизопропилэтиламина (DIPEA) замедляется с течением времени (таблица 3). Исследование показало, что снижение рН путем добавления уксусной кислоты улучшает коэффициент преобразования, как показано в таблице 4.

Таблица 3: Увеличение рН в ходе реакции приводило к снижению коэффициента

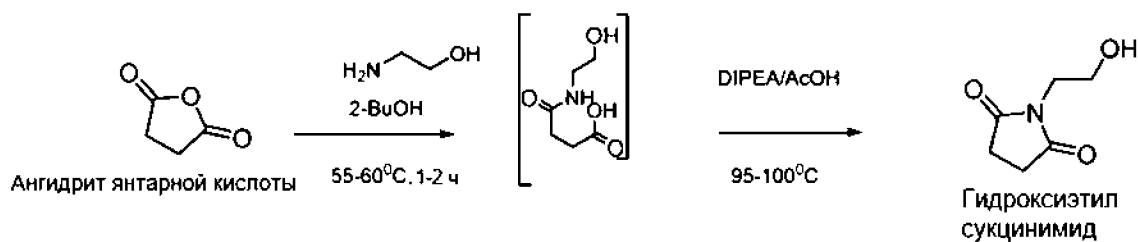
преобразования (без уксусной кислоты)

Время после добавления DIPEA (ч)	pH	Преобразование (% a/a)
0	5,24	0,45
3	5,44	28,9
18	8,60	77,9
26	9,26	79,6
42	9,61	79,2
71	9,86	80,4

Таблица 4: Усиление скорости реакции путем добавления уксусной кислоты (AcOH)

Время после добавления DIPEA (ч)	Суммарное количество добавленного AcOH (моль %)	pH	Преобразование (% a/a)
0	0	5,93	0,29
3	0	6,09	28,3
6	0,045	6,07	47,0
9	0,090	5,89	60,5
12	0,14	5,96	68,8
13	0,15	5,95	71,4
16	0,20	6,12	78,3
19	0,20	6,20	82,9
22	0,20	6,27	85,6
36	0,20	6,33	94,9

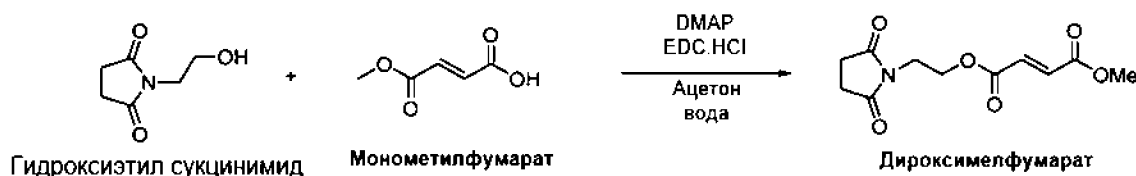
Пример 4 - Получение гидроксиэтилсукцинимида



325 кг ангидрида янтарной кислоты и 1845 кг 2-бутанола нагревали в реакторе до 55°C.

Затем в течение около 1 часа добавляли 182 кг моноэтаноламина и перемешивали в течение около 30 минут, после чего добавляли 126 кг диизопропилэтиламина (DIPEA). Содержимое реактора нагревали до 95-100°C и перемешивали по меньшей мере 3 часа; добавляли 39 кг уксусной кислоты (AcOH) и перемешивание продолжали дополнительно 39 часов, пока проверка в процессе не показала, что осталось менее 1,5% а/а ангидрида янтарной кислоты. Затем приблизительно 660 литров 2-бутанола удаляли вакуумной дистилляцией, поддерживая температуру не выше 60°C. 325 л 2-бутанола добавляли в реактор и повторяли вакуумную дистилляцию для сбора приблизительно 325 л дополнительного дистиллята. Содержание воды проверяли и повторяли процесс добавления и удаления 2-бутанола, если содержание воды превышало 0,5%. Реактор охлаждали до 40-60°C, а затем добавляли 471 л гептана. Содержимое реактора охлаждали до 35°C и затем добавляли 0,33 кг затравочных кристаллов. Перемешивание продолжали, а содержимое реактора охлаждали до -8°C. Взвесь продукта фильтровали и промывали 877 л смеси н-гептана/2-БуОН 7:3 объем/объем, а затем сушили в вакууме при максимальной температуре 35°C.

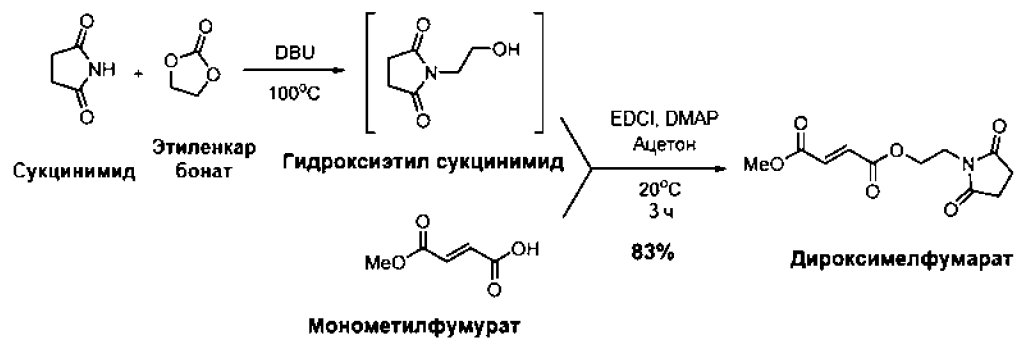
Пример 5 - Получение 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарата:



В реактор с рубашкой загружали ацетон (237 мл), гидроксиэтилсукцинимид (HES) (1,00 экв., 78,9 г), монометилфумарат (ММФ) (1,08 экв., 77,4 г) и 4-диметиламинопиридин (DMAP) (1,5 моль%, 1,02 г, 0,015 экв.), поддерживая температуру от 10°C до 30°C. Затем N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (EDC-HCl) (1,13 эквив, 119 г) добавляли частями в течение 2 часов при поддержании температуры от 15°C до 35°C. За ходом реакции наблюдали с помощью ВЭЖХ до достижения превращения в названный продукт более 97%.

Реакционную смесь охлаждали до 4°C в течение 1 часа и добавляли воду (331 мл) в течение 50-60 минут, поддерживая температуру при 4°C. Суспензию дополнительно охлаждали до от -5°C до 5°C, а затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали смесью воды и ацетона в соотношении 80:20 объем/объем (316 мл) и сушили в вакууме при 40°C-60°C в течение по меньшей мере 2 часов с получением указанного в заголовке продукта.

Пример 6 - Получение дироксимелфумарата: 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметилфумарата (Vumerity)

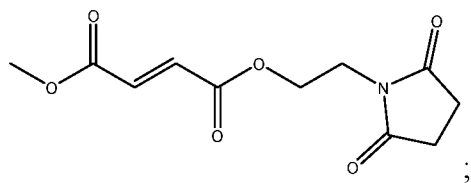


В реактор загружали ацетонитрил (270 мл), этиленкарбонат (1,00 экв., 270 г), сукцинимид (1,06 экв., 321 г) и нагревали до 70°C с тщательным перемешиванием. Затем к партии добавляли 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) (0,02 эквив., 9,34 г). Затем партию нагревали до 100°C и поддерживали при этой температуре до завершения реакции с образованием гидроксиэтилсукцинимида (HES).

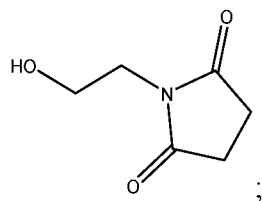
Партию охлаждали до 50°C , загружали ацетон (853 г) и дополнительно охлаждали до около 40°C . При хорошем перемешивании добавляли DMAP (0,015 эквив., 5,67 г) и монометилфумарат (MMF) (1,08 эквив., 432 г). *N*-(3-Диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида гидрохлорид (EDC-HCl) (1,13 эквив., 664 г) порционно добавляли в течение 2 часов, поддерживая температуру ниже 45°C . За ходом реакции наблюдали с помощью ВЭЖХ. После завершения реакции добавляли воду (27 г) и выдерживали при 40°C в течение 30 минут, затем добавляли изопропиловый спирт (942 г). Партию нагревали до 65°C с получением прозрачного раствора. Затем партию охлаждали до $0-10^{\circ}\text{C}$, фильтровали и промывали смесью изопропилового спирта и воды. Влажный осадок сушили в вакууме при 50°C до сухости с получением 678 г (молярный выход: 83%) белого указанного в заголовке соединения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

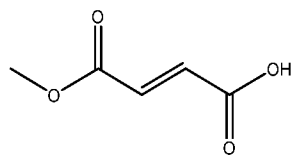
1. Способ получения соединения продукта, представленного следующей структурной формулой:



включающий осуществление реакции этиленкарбоната с сукцинимидом в присутствии основания с образованием промежуточного соединения гидроксиэтилсукцинимида, представленного следующей структурной формулой:



и осуществление реакции промежуточного соединения с монометилфумаратом



с образованием соединения продукта.

2. Способ по п. 1, в котором промежуточное соединение подвергают реакции с монометилфумаратом без выделения промежуточного соединения.

3. Способ по п. 1 или п. 2, в котором промежуточное соединение подвергают реакции с монометилфумаратом в присутствии связующего агента карбоновой кислоты и основного катализатора.

4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором связующий агент карбоновой кислоты выбран из карбодиимида, фосфониевого реагента, аминий/уранимониевого реагента, N-этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохиолина, ангидрида 2-пропанфосфоновой кислоты, 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиновой соли, бис-трихлорметилкарбоната и 1,1'-карбонилдиимидазола.

5. Способ по п. 4, в котором связующий агент карбоновой кислоты представляет собой карбодиимид.

6. Способ по п. 5, в котором карбодиимид представляет собой N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид или его соль.

7. Способ по п. 5, в котором карбодиимид представляет собой N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид.

8. Способ по п. 7, в котором каталитическое основание представляет собой аминовое

основание.

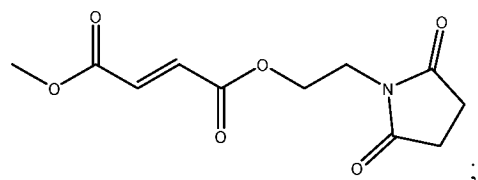
9. Способ по п. 8, в котором каталитическое основание представляет собой диметиламинопиридин или 1-метилимидазол.

10. Способ по любому из пп. 1-9, в котором реакцию между этиленкарбонатом и сукцинимидом проводят в присутствии основания.

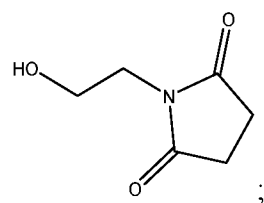
11. Способ по п. 10, в котором основание представляет собой ненуклеофильное основание амина.

12. Способ по п. 11, в котором ненуклеофильное основание амина представляет собой диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU).

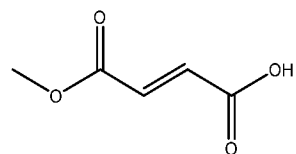
13. Способ получения соединения продукта, представленного следующей структурной формулой:



включающий осуществление реакции гидроксиэтилсукцинимида, представленного следующей структурной формулой:



с монометилфумаратом, представленным следующей структурной формулой:



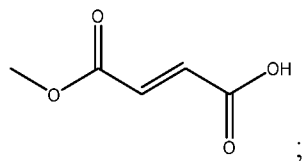
в присутствии N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида или его соли, например, N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорида, и основного катализатора с образованием соединения продукта.

14. Способ по п. 13, в котором каталитическое основание представляет собой диметиламинопиридин или 1-метилимидазол.

15. Способ по п. 14 или п. 15, в котором реакцию проводят в ацетоне.

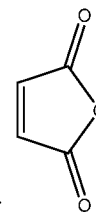
16. Способ получения соединения продукта, представленного следующей структурной

формулой:

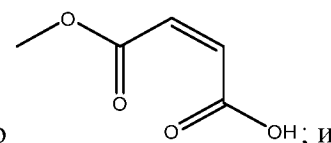


включающий стадии:

a) осуществления реакции метанола и исходного материала, представленного:



с образованием промежуточного продукта, представленного



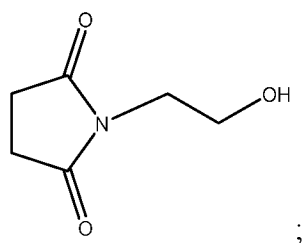
b) осуществления реакции промежуточного продукта с тионилхлоридом с образованием соединения продукта.

17. Способ по п. 16, в котором реакцию на стадии b) проводят без выделения промежуточного соединения продукта.

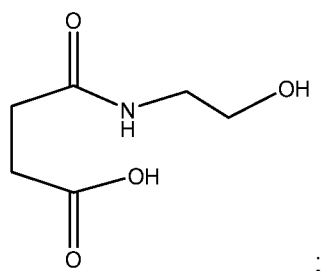
18. Способ по п. 16 или п. 17, в котором первую реакцию проводят в толуоле в качестве растворителя.

19. Способ по пп. 16, 17 или 18, в котором используют от 0,02 до 0,10 молярного эквивалента тионилхлорида по отношению к исходному материалу, например, от 0,04 до 0,06 молярного эквивалента тионилхлорида по отношению к исходному материалу, например, 0,05 молярного эквивалента тионилхлорида по отношению к исходному материалу.

20. Способ получения соединения продукта, представленного следующей структурной формулой:



включающий осуществление реакции ангидрида янтарной кислоты с гидроксиэтиламином с образованием промежуточного соединения, представленного следующей структурной формулой:



осуществление реакции промежуточного соединения с ненуклеофильным основанием амина, таким как диизопропилэтиламин, предпочтительно без выделения промежуточного соединения.

21. Способ по п. 20, в котором реакцию проводят в спиртовом растворителе, таком как 2-бутанол.

22. Способ по п. 20 или п. 21, в котором уксусную кислоту добавляют к реакции между промежуточным соединением и ненуклеофильным основанием.

23. Способ по любому из пп. 20-22, в котором добавляют от 0,1 до 0,3 молярного эквивалента уксусной кислоты по отношению к ангидриду янтарной кислоты, например, от 0,1 до 0,2 молярного эквивалента уксусной кислоты по отношению к ангидриду янтарной кислоты.