

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491177 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.08

(22) Дата подачи заявки
2022.11.17

(51) Int. Cl. C07D 305/06 (2006.01)
C07D 305/14 (2006.01)
C07D 307/06 (2006.01)
C07D 309/04 (2006.01)
C12N 15/00 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)

(54) НОВЫЕ ЛИПИДЫ ДЛЯ ДОСТАВКИ СЕГМЕНТОВ НУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ

(31) 63/264,263; 63/374,756

(32) 2021.11.18; 2022.09.07

(33) US

(86) PCT/IB2022/061086

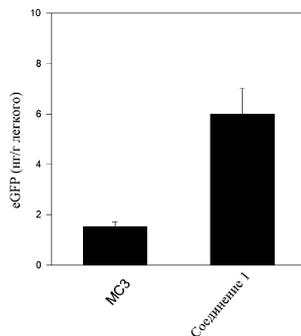
(87) WO 2023/089522 2023.05.25

(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Хеммерлинг Мартин, Чектизки
Вернгард (SE), Улкоски Дэвид, Поте
Адитья Равиндра (US), Линдфорс
Леннарт (SE)

(74) Представитель:
Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) В данном документе раскрыты соединения формулы (I), формулы (II) или формулы (IIIa) или их фармацевтически приемлемые соли, где A, L, X¹, X², a, b, R¹ и R² являются такими, как определено в данном документе. Также раскрыты липидные наночастицы, содержащие соединение формулы (I), формулы (II) или формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемую соль; фармацевтические композиции, содержащие совокупность липидных наночастиц, содержащих соединение формулы (I), формулы (II) или формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемую соль и сегмент нуклеиновой кислоты; а также способы доставки сегмента нуклеиновой кислоты, включающие введение совокупности липидных наночастиц, содержащих соединение формулы (I), формулы (II) или формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемую соль и сегмент нуклеиновой кислоты.



A1

202491177

202491177

A1

НОВЫЕ ЛИПИДЫ ДЛЯ ДОСТАВКИ СЕГМЕНТОВ НУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительным заявкам на патент США №№ 63/264263, поданной 18 ноября 2021 года; и 63/374756, поданной 7 сентября 2022 года. Каждая из перечисленных выше заявок включена в данный документ посредством ссылки во всей ее полноте для всех целей.

Предпосылки изобретения

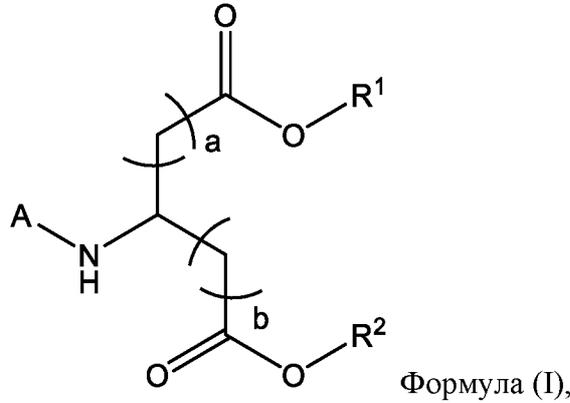
Сегменты нуклеиновой кислоты, такие как олигонуклеотиды (например, РНК, например, матричные РНК [мРНК] и малые интерферирующие РНК [siRNA], антисмысловые олигонуклеотиды [ASO] и ДНК), имеют широкий потенциал в качестве новых терапевтических средств лечения различных заболеваний и нарушений. Тем не менее, остаются проблемы, связанные с введением терапевтических средств на основе олигонуклеотидов. Типичные составы включают инкапсуляцию олигонуклеотида в липидную наночастицу (LNP). Составы LNP обычно включают (а) ионизируемый или катионный липидный или полимерный материал, несущий третичный или четвертичный амин для инкапсуляции полианионной мРНК; (b) цвиттерионный липид, который подобен липидам в клеточной мембране; (c) холестерин для стабилизации липидного бислоя LNP; и (d) липид на основе полиэтиленгликоля (PEG) для придания наночастице гидратирующего слоя, улучшения коллоидной стабильности и снижения абсорбции белка. (См. Kowalski *et al.*, *Molecular Therapy*, 27(4), (2019), 710-728).

В 2018 году FDA одобрило первое средство на основе РНК-интерференции, ПАТИСИРАН, для лечения полиневропатии у людей с наследственным транстиретиновым амилоидозом, доставку которого осуществляют внутривенно с использованием LNP, которая включает ионизируемый липид (DLin-MC3-DMA, [MC3]). MC3, однако, может быть не подходящим для всех систем доставки, в зависимости от целевого органа, предполагаемого пути доставки и требуемого терапевтического окна. В ходе исследований на двух тестируемых видах для изучения токсикологии, крысе и обезьяне, была отмечена дозолимитирующая токсичность, которая была связана с составом LNP на основе MC3, а не с доставляемой нагрузкой. (См. Sedic *et al.*, *Vet. Pathol.* 55(2), (2018), 341-354). В последнее время технология липидных наночастиц также успешно применяется для получения первых одобренных продуктов на основе мРНК для профилактической вакцинации против вируса SARS-COV-2 (см., например, Shoenmaker *et al.*, *International Journal of Pharmaceutics*, 601, (2021), 120586). Тем не менее, остается

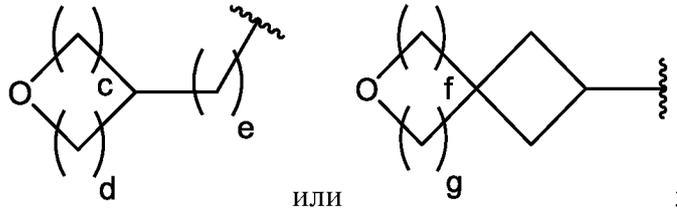
необходимость в разработке новых ионизируемых липидов для применения в составах липидных наночастиц для доставки терапевтических средств на основе олигонуклеотидов.

Сущность изобретения

В некоторых вариантах осуществления раскрыты соединение формулы (I),



или его фармацевтически приемлемая соль, где



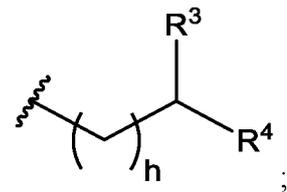
A представляет собой

или

каждый из a и b независимо равняется 6, 7 или 8;

каждый из c, d, f и g независимо равняется 1 или 2;

e равняется 0, 1 или 2;



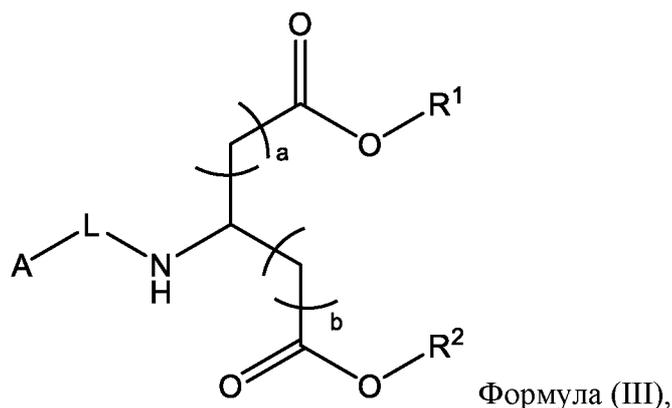
каждый из R¹ и R² независимо представляет собой

h равняется 0, 1, 2 или 3;

каждый из R³ и R⁴ независимо представляет собой -(CH₂)_iCH₃; и

i равняется 3, 4, 5, 6 или 7.

В некоторых вариантах осуществления раскрыты соединение формулы (III),



или его фармацевтически приемлемая соль; где

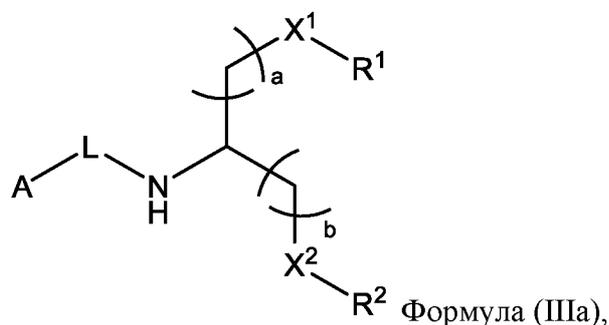
A представляет собой 4-6-членный моноциклический оксациклил или 6-10-членный бициклический оксациклил;

L представляет собой ковалентную связь или C1-C3алкилен;

каждый из a и b независимо равняется 5, 6, 7 или 8; и

каждый из R¹ и R² независимо представляет собой C₇-C₁₁алкил с прямой цепью или разветвленный C₉-C₁₉алкил; при условии, что R¹ и R² одновременно не представляют собой C₇-C₁₁алкил с прямой цепью.

В некоторых вариантах осуществления раскрыты соединение формулы (IIIa),

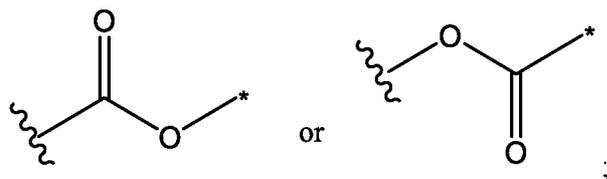


или его фармацевтически приемлемая соль; где

A представляет собой 4-6-членный моноциклический оксациклил или 6-10-членный бициклический оксациклил;

L представляет собой ковалентную связь или C₁-C₃алкилен;

каждый из X¹ и X² независимо представляет собой



* указывает точку присоединения к R¹;

каждый из a и b независимо равняется 4, 5, 6, 7, 8 или 9; при условии, что если один из a и b равняется 4 или 5, то другой равняется 6, 7, 8 или 9;

каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой C_7 - C_{11} алкил с прямой цепью, разветвленный C_7 - C_{19} алкил или C_7 - C_{19} алкиленциклопропиленалкил; при условии, что R^1 и R^2 одновременно не представляют собой C_7 - C_{11} алкил с прямой цепью или одновременно C_7 - C_{19} алкиленциклопропиленалкил.

В некоторых вариантах осуществления раскрыта липидная наночастица, содержащая соединение формулы (I), формулы (III) или формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая совокупность липидных наночастиц, содержащих соединение формулы (I), формулы (III) или формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемую соль, и сегмент нуклеиновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления раскрыта фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, для применения в лечении заболевания или нарушения.

Краткое описание графических материалов

На **фигуре 1** проиллюстрирована экспрессия eGFP в гомогенате легкого крысы через 24 часа после внутритрахеального введения составов LNP, содержащих соединение 1 и MC3.

На **фигуре 2** проиллюстрирована концентрация нейтрофилов BALF в BALF крысы через 24 часа после внутритрахеального введения составов LNP, содержащих соединение 1 и MC3.

На **фигуре 3** проиллюстрирована экспрессия eGFP в сердце крысы через 24 часа после внутрисердечного введения составов LNP, содержащих соединение 1 и MOD5.

На **фигуре 4** проиллюстрировано соотношение eGFP, экспрессируемого в печени крысы/сердце крысы через 24 часа после внутрисердечного введения составов LNP, содержащих соединение 1 и MOD5.

На **фигуре 5** проиллюстрирован уровень КС в плазме крови у крысы через 24 часа после внутрисердечного введения составов LNP, содержащих соединение 1 и MOD5.

На **фигуре 6** проиллюстрирован уровень IL-6 в плазме крови у крысы через 24 часа после внутрисердечного введения составов LNP, содержащих соединение 1 и MOD5.

На **фигуре 7** проиллюстрирован уровень IP-10 в плазме крови у крысы через 24 часа после внутрисердечного введения составов LNP, содержащих соединение 1 и MOD5.

На **фигуре 8** проиллюстрирован уровень MCP-1 в плазме крови у крысы через 24 часа после внутрисердечного введения составов LNP, содержащих соединение 1 и MOD5.

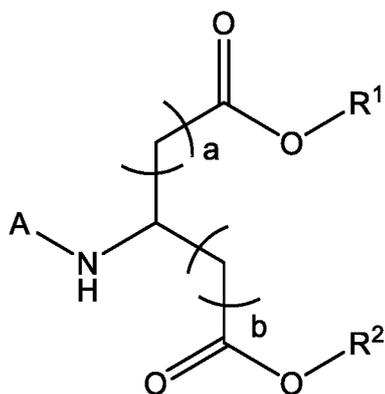
На **фигуре 9** проиллюстрирована экспрессия eGFP в печени мыши через 24 часа после внутривенного введения составов LNP, содержащих соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 и MC3.

На **фигуре 10** проиллюстрирована экспрессия eGFP в мышце мыши через 24 часа после внутримышечного введения составов LNP, содержащих соединение 1, соединение 4 и MOD8.

На **фигуре 11** проиллюстрирована экспрессия eGFP в печени мыши через 24 часа после внутримышечного введения составов LNP, содержащих соединение 1, соединение 4 и MOD8.

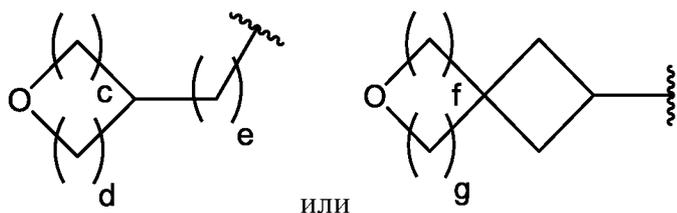
Подробное описание

В некоторых вариантах осуществления раскрыты соединение формулы (I),



Формула (I),

или его фармацевтически приемлемая соль, где



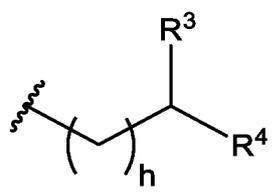
A представляет собой

или

каждый из a и b независимо равняется 6, 7 или 8;

каждый из c, d, f и g независимо равняется 1 или 2;

e равняется 0, 1 или 2;

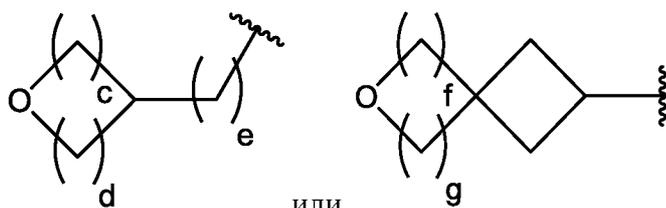


каждый из R¹ и R² независимо представляет собой

h равняется 0, 1, 2 или 3;

каждый из R^3 и R^4 независимо представляет собой $-(CH_2)_iCH_3$; и i равняется 3, 4, 5, 6 или 7.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I)



А представляет собой или ; где каждый из c , d , f и g независимо равняется 1 или 2; и e равняется 0, 1 или 2.

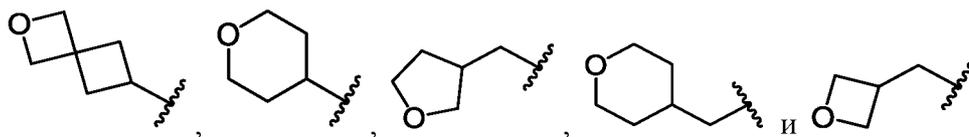
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) e равняется 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) e равняется 0.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) e равняется 1.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I)

А выбран из

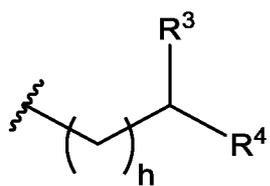


В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) каждый из a и b независимо равняется 6, 7 или 8.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) a равняется 7.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) b равняется 7.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I)



каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой ; где

h равняется 1 или 2;

каждый из R^3 и R^4 независимо представляет собой $-(CH_2)_iCH_3$; и

i равняется 3, 4, 5, 6 или 7.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) h равняется 2.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) i равняется 3, 4 или 5.

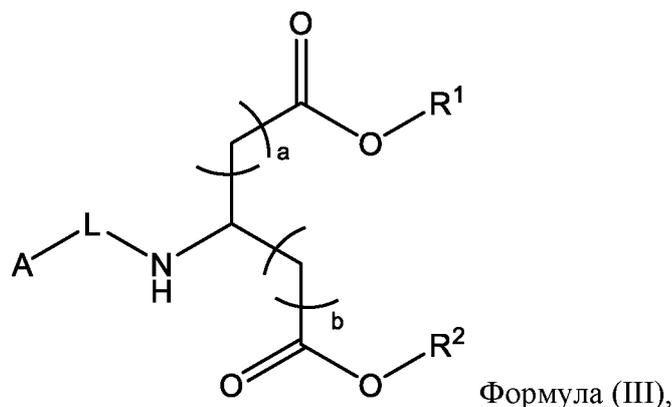
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) i равняется 4.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R^3 представляет собой $-(CH_2)_4CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R⁴ представляет собой -(CH₂)₄CH₃.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) каждый из R³ и R⁴ независимо представляет собой -(CH₂)₄CH₃.

В некоторых вариантах осуществления раскрыты соединение формулы (III),



или его фармацевтически приемлемая соль; где

A представляет собой 4-6-членный моноциклический оксациклил или 6-10-членный бициклический оксациклил;

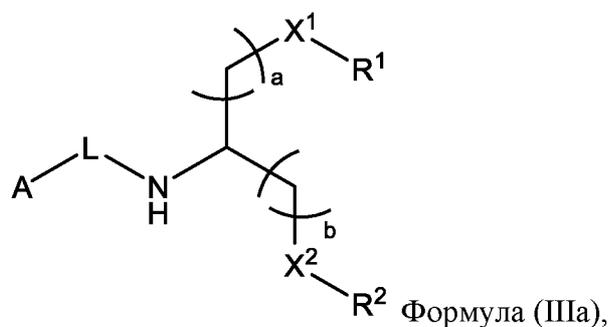
L представляет собой ковалентную связь или C₁-C₃алкилен;

каждый из a и b независимо равняется 5, 6, 7 или 8; и

каждый из R¹ и R² независимо представляет собой C₇-C₁₁алкил с прямой цепью или разветвленный C₉-C₁₉алкил; при условии, что R¹ и R² одновременно не представляют собой C₇-C₁₁алкил с прямой цепью.

В одном варианте осуществления соединения формулы (III) R¹ и R² вместе содержат не более 31 атома углерода. В другом варианте осуществления соединения формулы (III) R¹ и R² вместе содержат не менее 22 атомов углерода. В другом варианте осуществления соединения формулы (III) R¹ и R² вместе содержат от 24 до 30 атомов углерода.

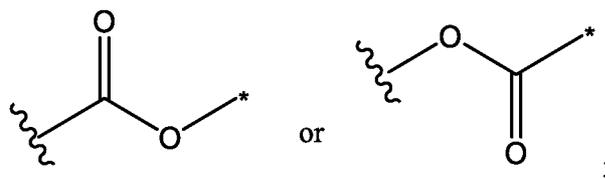
В некоторых вариантах осуществления раскрыты соединение формулы (IIIa),



или его фармацевтически приемлемая соль; где

A представляет собой 4-6-членный моноциклический оксациклил или 6-10-членный бициклический оксациклил;

L представляет собой ковалентную связь или C₁-C₃алкилен;
каждый из X¹ и X² независимо представляет собой



* указывает точку присоединения к R¹;

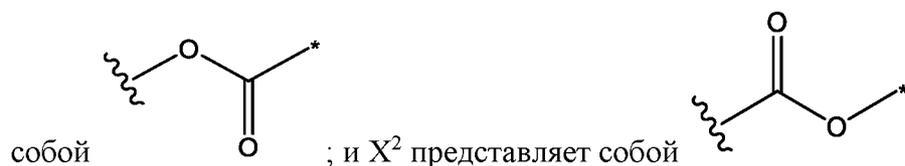
каждый из a и b независимо равняется 4, 5, 6, 7, 8 или 9; при условии, что если один из a и b равняется 4 или 5, то другой равняется 6, 7, 8 или 9; то есть, если a равняется 4 или 5, то b равняется 6, 7, 8 или 9; и если b равняется 4 или 5, то a равняется 6, 7, 8 или 9; и каждый из R¹ и R² независимо представляет собой C₇-C₁₁алкил с прямой цепью, разветвленный C₇-C₁₉алкил или C₇-C₁₉алкиленциклопропиленалкил; при условии, что (a) R¹ и R² одновременно не представляют собой C₇-C₁₁алкил с прямой цепью, и (b) R¹ и R² одновременно не представляют собой C₇-C₁₉алкиленциклопропиленалкил. В некоторых вариантах осуществления R¹ и R² имеют одинаковое количество атомов углерода, при этом R¹ и R² могут иметь одинаковые или разные химические структуры. В других вариантах осуществления R¹ и R² имеют разное количество атомов углерода.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IIIa) R¹ и R² вместе содержат не более 31 атома углерода. В другом варианте осуществления соединения формулы (IIIa) R¹ и R² вместе содержат не менее 22 атомов углерода. В другом варианте осуществления соединения формулы (IIIa) R¹ и R² вместе содержат от 24 до 30 атомов углерода.

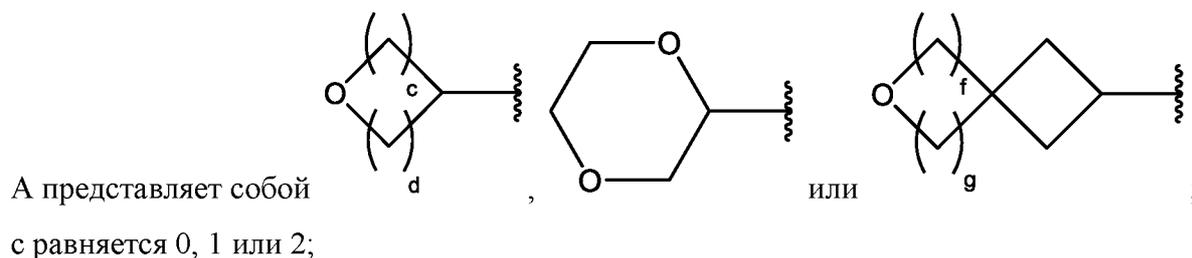
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IIIa) X¹ и X²



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IIIa) X¹ представляет



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) или формулы (IIIa)



d равняется 1, 2 или 3; при условии, что сумма с и d составляет от 2 до 4;

f равняется 0, 1 или 2; и

g равняется 1, 2 или 3; при условии, что сумма f и g составляет от 2 до 4.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) или формулы (IIIa) L представляет собой ковалентную связь, $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) R^1 и R^2 одновременно представляют собой разветвленный C_9 - C_{19} алкил и содержат одинаковое количество атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 представляют собой две идентичные разветвленные C_9 - C_{19} алкильные группы.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) R^1 представляет собой C_7 - C_{11} алкил с прямой цепью или разветвленный C_9 - C_{19} алкил; R^2 представляет собой разветвленный C_9 - C_{19} алкил; и при условии, что R^1 и R^2 не являются идентичными. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 не содержат одинаковое количество атомов углерода.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IIIa) R^1 представляет собой C_7 - C_{11} алкил с прямой цепью; и R^2 представляет собой разветвленный C_7 - C_{19} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_7 - C_{11} алкил с прямой цепью; и R^2 представляет собой разветвленный C_{11} - C_{19} алкил. В другом варианте осуществления R^1 представляет собой C_7 - C_{11} алкил с прямой цепью; и R^2 представляет собой разветвленный C_{13} - C_{19} алкил.

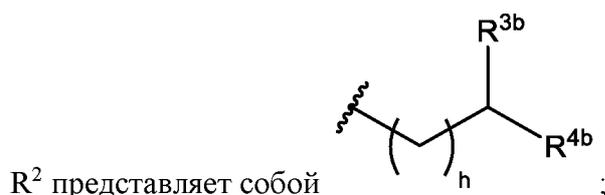
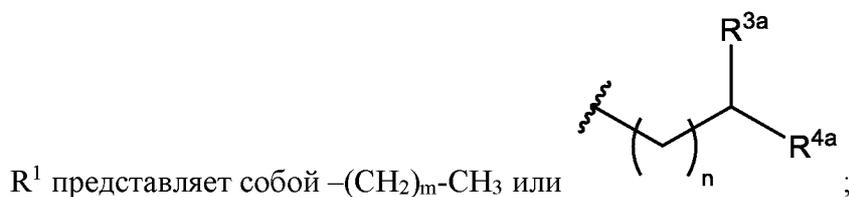
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IIIa) R^1 представляет собой разветвленный C_7 - C_{19} алкил или C_7 - C_{19} алкиленциклопропиленалкил; R^2 представляет собой разветвленный C_7 - C_{19} алкил; и при условии, что R^1 и R^2 не являются идентичными. То есть, если R^1 и R^2 одновременно представляют собой разветвленный C_7 - C_{19} алкил, то R^1 и R^2 не имеют одинаковую химическую структуру независимо от того, могут ли иметь R^1 и R^2 одинаковое количество атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой разветвленный C_7 - C_{15} алкил или C_7 - C_{15} алкиленциклопропиленалкил; и R^2 представляет собой разветвленный C_{13} - C_{19} алкил. В некотором варианте осуществления R^1 представляет собой разветвленный C_7 - C_{13} алкил; и R^2 представляет собой разветвленный C_{13} - C_{19} алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IIIa) a и b являются одинаковыми и одновременно равняются 6, 7 или 8.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IIIa) a и b не являются одинаковыми, и каждый из них независимо равняется от 4 до 9, при условии, что (a) если

один из а и b равняется 4 или 5, то другой равняется 6, 7, 8 или 9; и (b) сумма а и b составляет от 12 до 16.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III)



m равняется 7, 8 или 9;

каждый из n и h независимо равняется 0, 1, 2 или 3;

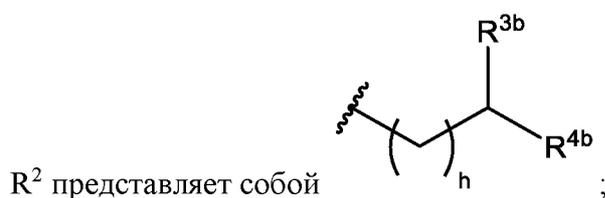
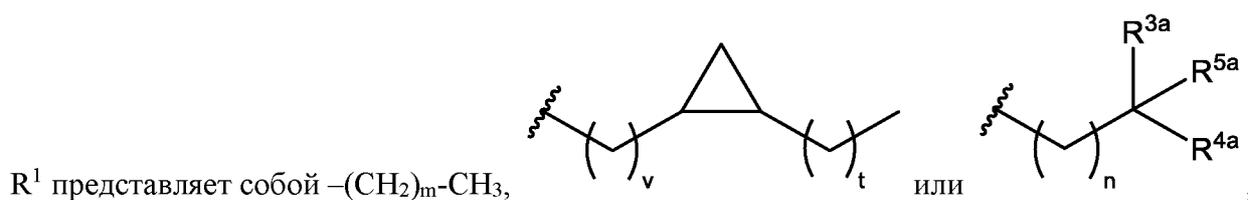
каждый из R^{3a} и R^{4a} независимо представляет собой $-(CH_2)_pCH_3$;

каждый из R^{3b} и R^{4b} независимо представляет собой $-(CH_2)_qCH_3$;

каждый из p и q независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9; и при условии, что R^{3a} и R^{4a} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, содержат по меньшей мере 9 атомов углерода, и R^{3b} и R^{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, содержат по меньшей мере 9 атомов углерода.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) R^1 и R^2 вместе содержат не более 19 атомов углерода.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IIIa)



m равняется 6, 7, 8 или 9;

v равняется 1, 2 или 3;

t равняется 3, 4, 5, 6, 7 или 8;

каждый из n и h независимо равняется 0, 1, 2 или 3;

каждый из R^{3a} и R^{4a} независимо представляет собой $-(CH_2)_pCH_3$;

каждый из R^{3b} и R^{4b} независимо представляет собой $-(CH_2)_qCH_3$;

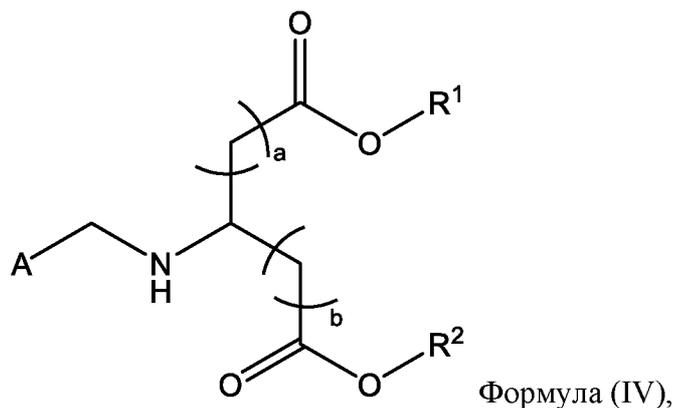
R^{5a} представляет собой водород или метил;

каждый из p и q независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9; и при условии, что R^{3a} , R^{4a} и R^{5a} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, содержат по меньшей мере 7 атомов углерода, и R^{3b} и R^{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, содержат по меньшей мере 9 атомов углерода.

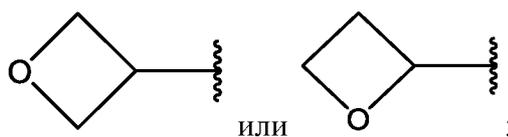
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IIIa) R^{3a} представляет собой $-(CH_2)_pCH_3$, где p равняется 0, 1, 2 или 3; и R^{4a} представляет собой $-(CH_2)_qCH_3$, где p равняется 4, 5, 6, 7, 8 или 9.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IIIa) R^{3b} и R^{4b} одновременно представляют собой $-(CH_2)_qCH_3$, где q равняется 5, 6, 7 или 8.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) соединение представлено формулой (IV),



или ее фармацевтически приемлемой солью; где



A представляет собой

каждый из a и b независимо равняется 5, 6, 7 или 8;

R^1 представляет собой C_7 - C_{11} алкил с прямой цепью или разветвленный C_9 - C_{19} алкил; и

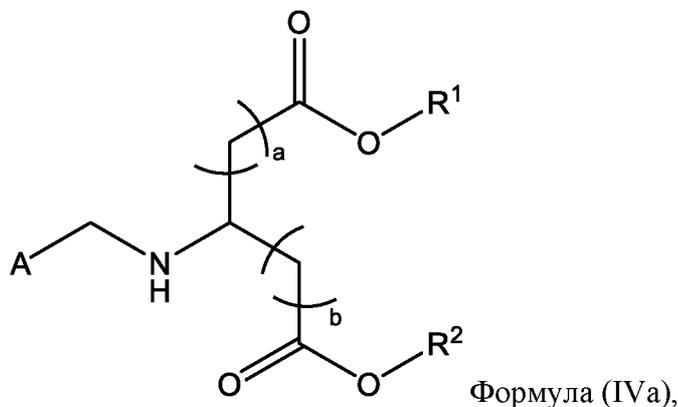
R^2 представляет собой разветвленный C_9 - C_{19} алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV) R^1 и R^2 одновременно представляют собой разветвленный C_{10} - C_{17} алкил и содержат одинаковое количество атомов углерода.

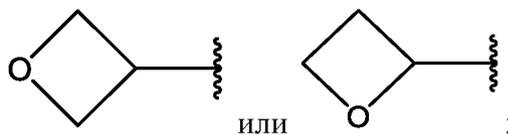
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV) R^1 представляет собой C_7 - C_{11} алкил с прямой цепью или разветвленный C_9 - C_{13} алкил; R^2 представляет собой разветвленный C_{13} - C_{19} алкил; и при условии, что R^1 и R^2 одновременно не представляют собой разветвленный C_{13} алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV) а и b одновременно равняются 5, 6, 7 или 8.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IIIa) соединение представлено формулой (IVa),



или ее фармацевтически приемлемой солью; где



A представляет собой

или

;

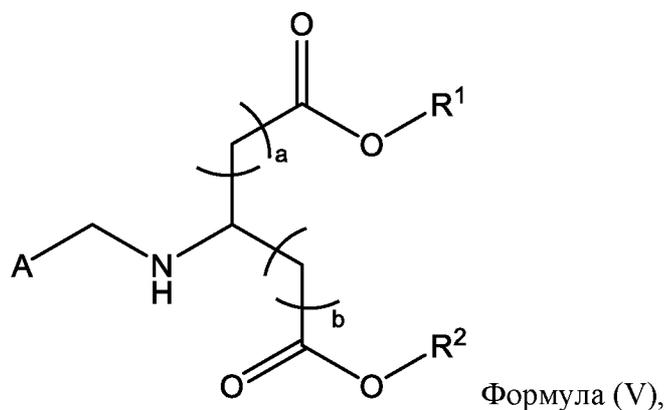
каждый из а и b независимо равняется 5, 6, 7 или 8;

R¹ представляет собой C₇-C₁₁алкил с прямой цепью, разветвленный C₇-C₁₅алкил или C₇-C₁₅алкиленциклопропиленалкил; и

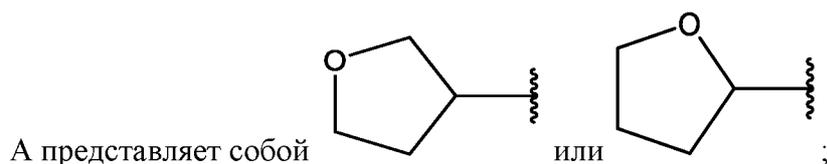
R² представляет собой разветвленный C₁₅-C₁₉алкил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (IVa) а и b являются одинаковыми и одновременно равняются 5, 6, 7 или 8.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) соединение представлено формулой (V),



или ее фармацевтически приемлемой солью; где



каждый из а и b независимо равняется 5, 6, 7 или 8;

R¹ представляет собой C₇-C₁₁алкил с прямой цепью или разветвленный C₉-C₁₉алкил; и

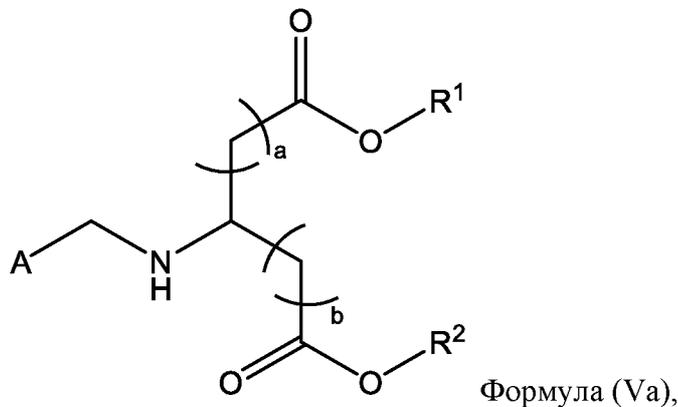
R² представляет собой разветвленный C₉-C₁₉алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V) R¹ и R² одновременно представляют собой разветвленный C₁₀-C₁₇алкил и содержат одинаковое количество атомов углерода.

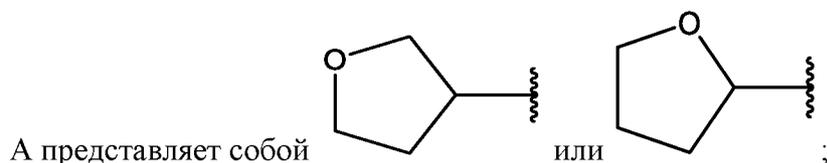
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V) R¹ представляет собой C₇-C₁₁алкил с прямой цепью или разветвленный C₉-C₁₃алкил; R² представляет собой разветвленный C₁₃-C₁₉алкил; и при условии, что R¹ и R² одновременно не представляют собой разветвленный C₁₃алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V) а и b одновременно равняются 5, 6, 7 или 8.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IIIa) оно представлено формулой (Va),



или ее фармацевтически приемлемой солью; где



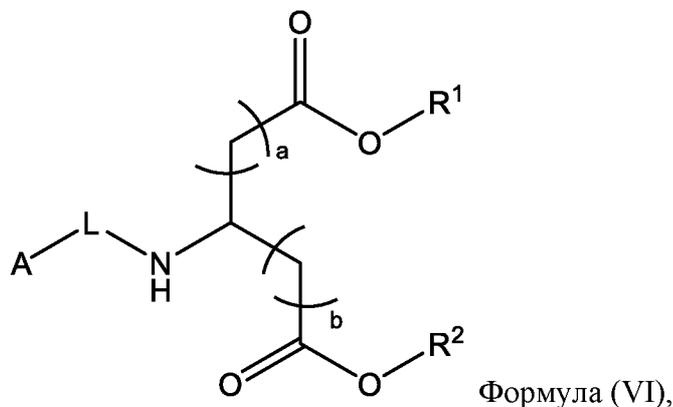
каждый из а и b независимо равняется 5, 6, 7 или 8;

R¹ представляет собой разветвленный C₇-C₁₅алкил или C₇-C₁₅алкиленциклопропиленалкил; и

R² представляет собой разветвленный C₁₅-C₁₉алкил.

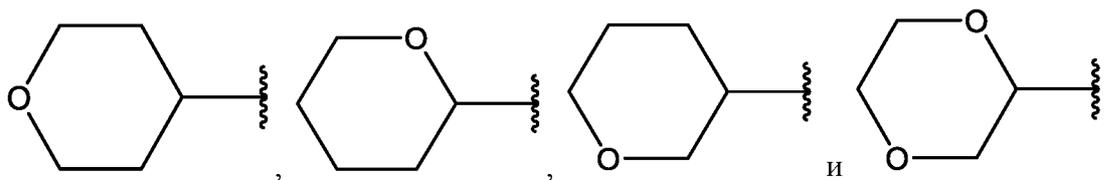
В некоторых вариантах осуществления формулы (Va) а и b являются одинаковыми и одновременно равняются 5, 6, 7 или 8.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) соединение представлено формулой (VI),



или ее фармацевтически приемлемой солью; где

A выбран из



L представляет собой ковалентную связь, $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

каждый из а и b независимо равняется 5, 6, 7 или 8;

R^1 представляет собой C_7 - C_{11} алкил с прямой цепью или разветвленный C_9 - C_{19} алкил; и

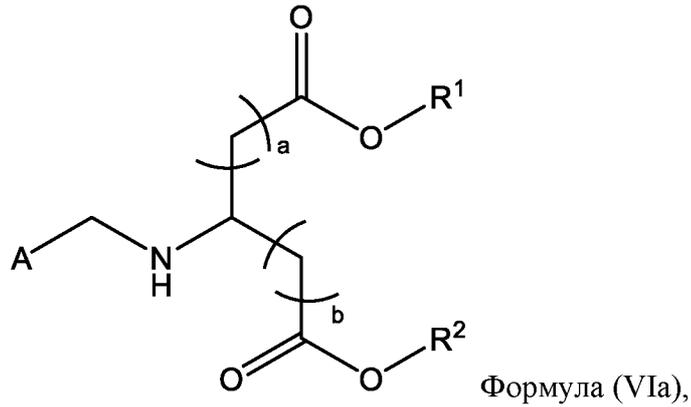
R^2 представляет собой разветвленный C_9 - C_{19} алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) R^1 и R^2 одновременно представляют собой разветвленный C_{10} - C_{17} алкил и содержат одинаковое количество атомов углерода.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) R^1 представляет собой C_7 - C_{11} алкил с прямой цепью или разветвленный C_9 - C_{13} алкил; R^2 представляет собой разветвленный C_{13} - C_{19} алкил; и при условии, что R^1 и R^2 одновременно не представляют собой разветвленный C_{13} алкил.

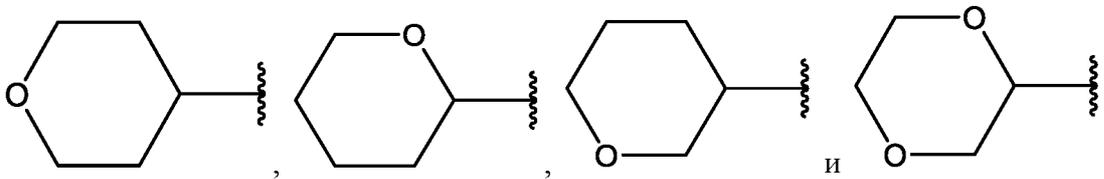
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) а и b одновременно равняются 5, 6, 7 или 8.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IIIa) соединение представлено формулой (VIa),



или ее фармацевтически приемлемой солью; где

A выбран из



каждый из a и b независимо равняется 5, 6, 7 или 8;

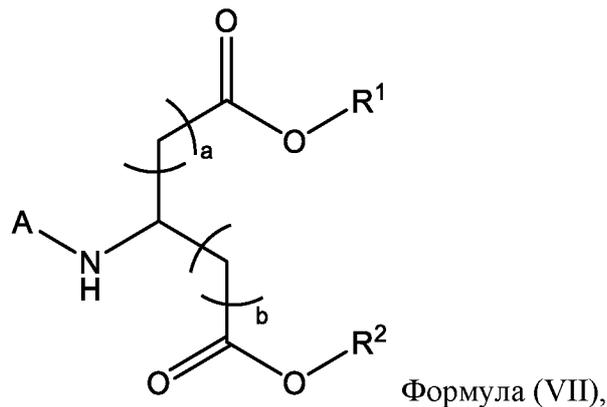
R¹ представляет собой разветвленный C₇-C₁₅алкил или C₇-

C₁₅алкиленциклопропиленалкил; и

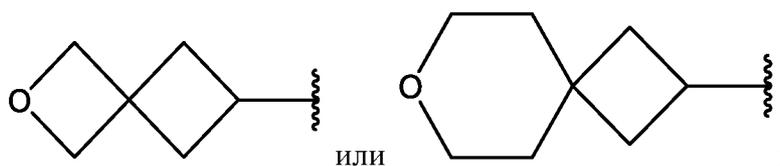
R² представляет собой разветвленный C₁₅-C₁₉алкил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (VIa) a и b являются одинаковыми и одновременно равняются 5, 6, 7 или 8.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) соединение представлено формулой (VII),



или ее фармацевтически приемлемой солью; где



A представляет собой

или

каждый из a и b независимо равняется 5, 6, 7 или 8;

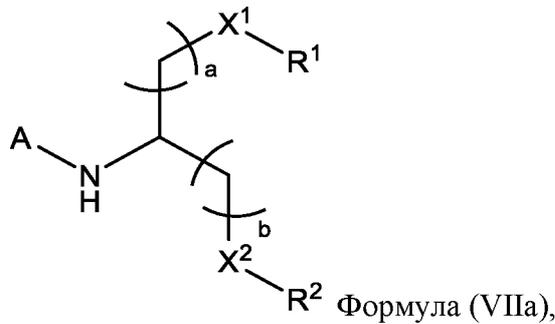
R¹ представляет собой C₇-C₁₁алкил с прямой цепью или разветвленный C₉-C₁₉алкил; и R² представляет собой разветвленный C₉-C₁₉алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) R¹ и R² одновременно представляют собой разветвленный C₁₀-C₁₇алкил и содержат одинаковое количество атомов углерода.

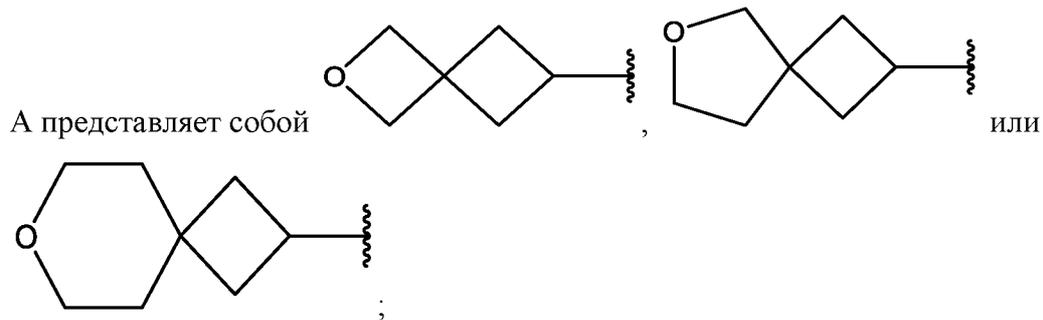
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) R¹ представляет собой C₇-C₁₁алкил с прямой цепью или разветвленный C₉-C₁₃алкил; R² представляет собой разветвленный C₁₃-C₁₉алкил; и при условии, что R¹ и R² одновременно не представляют собой разветвленный C₁₃алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) a и b одновременно равняются 5, 6, 7 или 8.

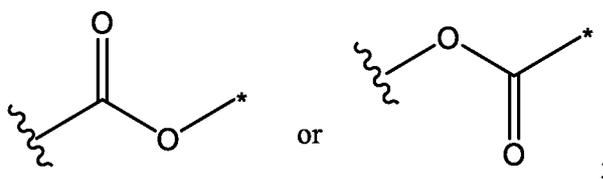
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IIIa) соединение представлено формулой (VIIa),



или ее фармацевтически приемлемой солью; где



каждый из a и b независимо равняется 4, 5, 6, 7 или 8; при условии, что если один из a и b равняется 4 или 5, то другой равняется 6, 7, 8 или 9; то есть, если a равняется 4 или 5, то b равняется 6, 7, 8 или 9; и если b равняется 4 или 5, то a равняется 6, 7, 8 или 9; каждый из X¹ и X² независимо представляет собой

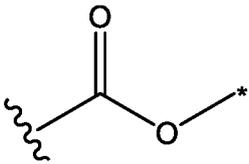


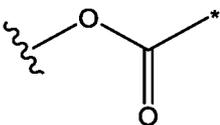
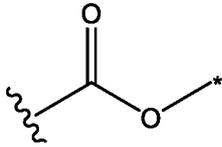
* указывает точку присоединения к R¹;

R¹ представляет собой C₇-C₁₁алкил с прямой цепью или разветвленный C₇-C₁₅алкил; и R² представляет собой разветвленный C₁₅-C₁₉алкил.

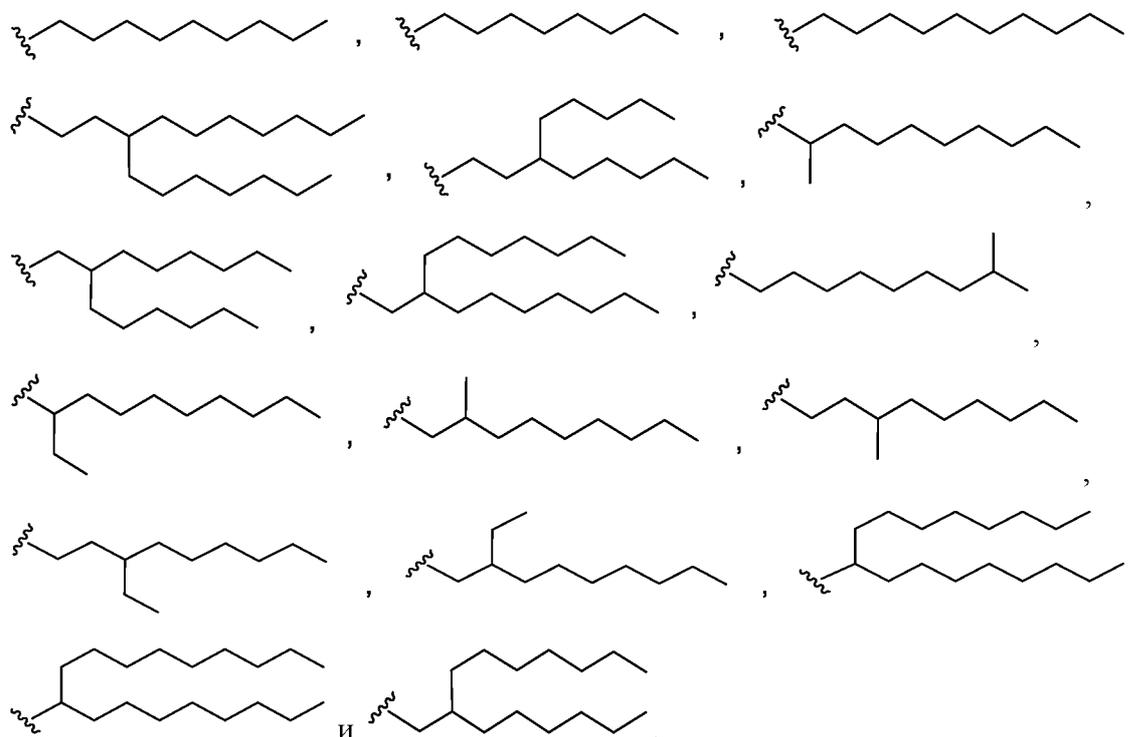
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VIIa) a и b одновременно равняются 6, 7 или 8; или в качестве альтернативы каждый из a и b независимо равняется от 4 до 9; при условии, что (a) если один из a и b равняется 4 или 5, то другой равняется 6, 7, 8 или 9; и (b) сумма a и b составляет от 12 до 16.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VIIa) X¹ и X²

одновременно представляют собой  ; или в качестве альтернативы X¹

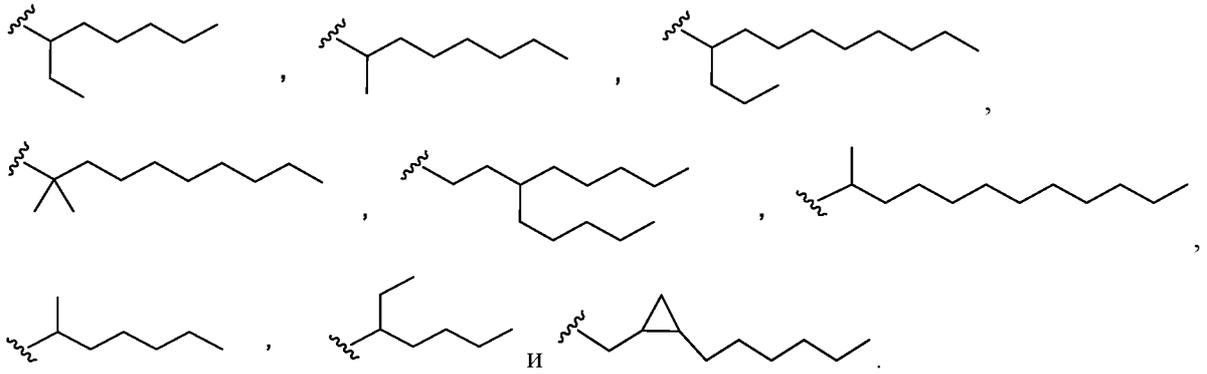
представляет собой  , и X² представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III), формулы (IV), формулы (V), формулы (VI) или формулы (VII) R¹ выбран из

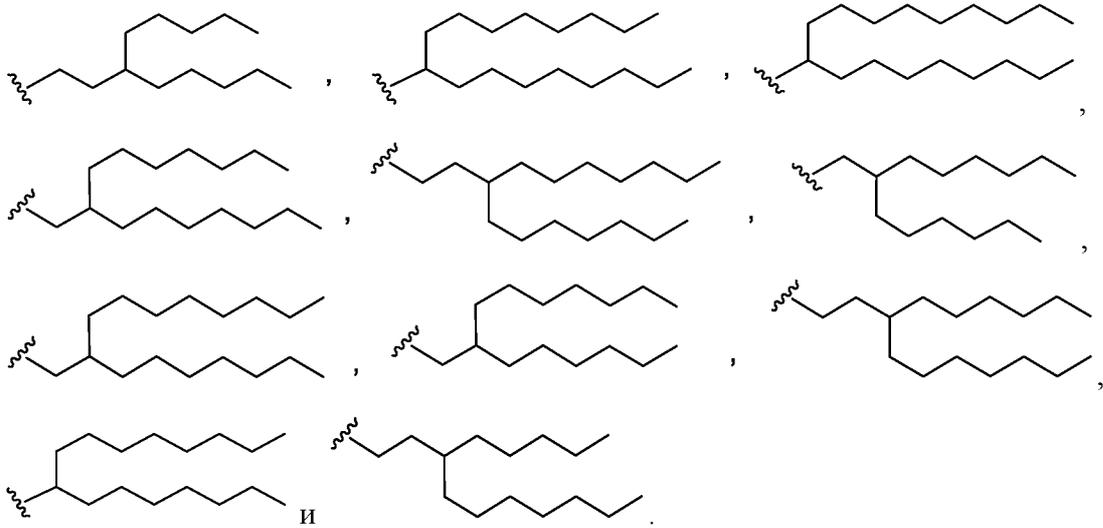


В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IIIa), формулы (IVa), формулы (Va), формулы (VIa) или формулы (VIIa) R¹ выбран из

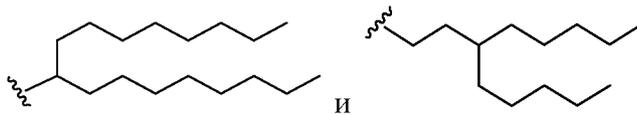




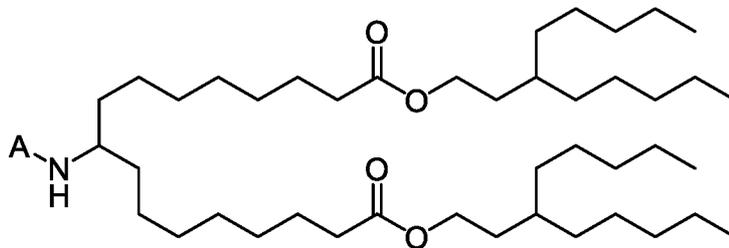
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III), формулы (IV), формулы (V), формулы (VI) или формулы (VII) R^2 выбран из



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IIIa), формулы (IVa), формулы (Va), формулы (VIa) или формулы (VIIa) R^2 выбран из



В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II),



Формула (II),

или его фармацевтически приемлемую соль, где А является таким, как определено для формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой бис(3-пентилоктил)-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гептадекандиоат или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой бис(3-пентилоктил)-9-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)гептадекандиоат или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой бис(3-пентилоктил)-9-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)гептадекандиоат или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой бис(3-пентилоктил)-9-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)гептадекандиоат или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой бис(3-пентилоктил)-9-((оксетан-3-илметил)амино)гептадекандиоат или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой бис(3-пентилоктил)-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гептадекандиоат.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой бис(3-пентилоктил)-9-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)гептадекандиоат.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой бис(3-пентилоктил)-9-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)гептадекандиоат.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой бис(3-пентилоктил)-9-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)гептадекандиоат.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой бис(3-пентилоктил)-9-((оксетан-3-илметил)амино)гептадекандиоат.

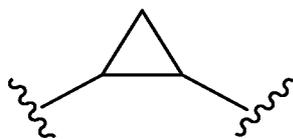
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) или формулы (IIIa) выбрано из иллюстративных соединений по настоящему изобретению, таких как соединения 6-57, описанные в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей.

Соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII) и (VIIa), в том числе их любые подвиды или виды, могут иметь различные изомерные формы. Выражение “оптический изомер”, “стереоизомер” или “диастереоизомер” относится к любой из различных стереоизомерных конфигураций, которые могут существовать для данного соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII) и (VIIa), в том числе любого его подвида или вида. Понятно, что заместитель может быть

присоединен при хиральном центре, представляющем собой атом углерода, и, следовательно, раскрытые соединения включают энантиомеры, диастереомеры и рацематы. Термин “энантиомер” включает пары стереоизомеров, которые являются несовпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров является рацемической смесью. Термин используют для обозначения рацемической смеси, при необходимости. Термины “диастереомеры” или “диастереоизомеры” включают стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но которые не являются зеркальными отображениями друг друга. Абсолютная стереохимия указана в соответствии с системой R-S Кана-Ингольда-Прелога. Если соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимия при каждом хиральном центре может быть указана либо как *R*, либо как *S*. Выделенные соединения, абсолютная конфигурация которых является неизвестной, могут быть обозначены как (+) или как (-) в зависимости от направления (право- или левовращающее), в котором они вращают плоскополяризованный свет при длине волны D линии натрия. Определенные из соединений формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII) и (VIIa), в том числе любых их подвидов или видов, содержат один или несколько асимметричных центров или осей и, таким образом, могут образовывать энантиомеры, диастереомеры или другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (*R*)- или (*S*)-. Подразумевают, что в настоящее изобретение включены все такие возможные изомеры, в том числе рацемические смеси, оптически чистые формы и смеси промежуточных соединений. Оптически активные (*R*)- и (*S*)- изомеры можно получать с применением хиральных синтонов или хиральных реагентов или можно выделять с применением традиционных методик, хорошо известных из уровня техники, таких как хиральная HPLC.

Используемый в данном документе термин “алкил” относится к одновалентным насыщенным углеводородным радикалам, содержащим указанное количество атомов углерода. Алкил включает как алкил с прямой цепью, так и разветвленный алкил. Используемый в данном документе термин “алкилен” относится к двухвалентным насыщенным углеводородным радикалам, содержащим указанное количество атомов углерода. Алкилен включает как алкилен с прямой цепью, так и разветвленный алкилен. В данном описании префикс C_x-y, используемый в таких терминах, как “C_x-уалкил” или “C_x-уалкилен”, где x и y представляют собой целые числа, указывает на числовой диапазон атомов углерода, которые присутствуют в группе. Например, C₇-C₁₁алкил относится к алкильному радикалу, содержащему от 7 до 11 атомов углерода. Используемый в данном документе термин “циклопропилен” относится к двухвалентному

насыщенному углеводородному радикалу, полученному из циклопропана, например, химической структурной единице, характеризующейся следующей структурой:



Используемый в данном документе термин “оксациклил” относится к гетероциклилу, содержащему один или несколько атомов кислорода в кольце. В одном варианте осуществления оксациклил относится к кольцевой структурной единице, образованной атомами углерода, кислорода и водорода. Оксациклил включает как моноциклический, так и бициклический оксациклил. Бициклический оксациклил включает спиробициклический, где два кольца имеют только один единственный общий атом углерода, т. е. спироатом; сочлененный или конденсированный бициклический, где два кольца имеют два общих смежных атома; и соединенный мостиковой связью бициклический, где два кольца имеют три или более общих атомов, разделяющих два соединяемых атома с помощью мостика, содержащего по меньшей мере один атом. В одном варианте осуществления бициклический оксациклил представляет собой спиробициклический оксациклил. В данном описании префикс X-Y-членный, используемый в таких терминах, как “X-Y-членный оксациклил” и т. п., где X и Y представляют собой целые числа, указывает на числовой диапазон атомов (т. е. атомов углерода и гетероатомов), которые присутствуют в кольце и образуют кольцевую структуру. Например, 4-6-членный оксациклил относится к оксациклилу, содержащему 4-6 атомов кольца.

В некоторых вариантах осуществления раскрыты соединения формулы (I), формулы (III) или любой его подвид или вид. В некоторых вариантах осуществления раскрыты фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I), формулы (III) или любой ее подвид или вид. Термин “фармацевтически приемлемая соль” включает соли присоединения кислоты, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединения формулы (I), формулы (III) или любого его подвида или вида и которые обычно не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут образовываться с помощью неорганических кислот и органических кислот, например, ацетатная, аспаратная, бензоатная, безилатная, бромидная/гидробромидная, бикарбонатная/карбонатная, бисульфатная/сульфатная, камфорсульфонатная, хлоридная/гидрохлоридная, хлортеофиллонатная, цитратная, этандисульфатная, fumarатная, глюцептатная, глюконатная, глюкуронатная, гиппуратная,

гидройодидная/йодидная, изотионатная, лактатная, лактобионатная, лаурилсульфатная, малатная, малеатная, малонатная, манделатная, мезилатная, метилсульфатная, нафтоатная, напсилатная, никотинатная, нитратная, октадеканонатная, олеатная, оксалатная, пальмитатная, пальмоатная, фосфатная/гидрофосфатная/дигидрофосфатная, полигалактуронатная, пропионатная, стеаратная, сукцинатная, субсалицилатная, сульфатная/гидросульфатная, тартратная, тозилатная и трифторацетатная соли.

Неорганические кислоты, из которых можно получать соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п. Органические кислоты, из которых можно получать соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту, сульфосалициловую кислоту и т. п. В некоторых вариантах осуществления раскрыто соединение формулы (II). В некоторых вариантах осуществления раскрыта фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (II).

В некоторых вариантах осуществления раскрыты липидные наночастицы (LNP), содержащие соединение формулы (I), формулы (III) или любой его подвид или вид или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления раскрыты липидные наночастицы (LNP), содержащие соединение формулы (I), формулы (III) или любой его подвид или вид. Термин “липидная наночастица” включает электронно-плотное наноструктурное ядро, полученное путем микрожидкостного смешивания липидосодержащих растворов в этаноле с водными растворами. Липидные наночастицы, раскрытые в данном документе, могут быть сконструированы из любых материалов, используемых в традиционной технологии наночастиц, например, ионизируемых липидов, нейтральных липидов, стеринов и липидов, конъюгированных с полимерами, при условии, что суммарный заряд наночастицы равен приблизительно нулю.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), формулы (III) или любой его подвид или вид представляют собой ионизируемый липид. Другие неограничивающие примеры ионизируемых липидов, которые могут быть объединены с соединением формулы (I), формулы (III) или любым его подвидом или видом в липидной наночастице, включают, например, липиды, содержащие положительный заряд в кислотной шкале физиологического диапазона pH, например, 1,2-дидолеилокси-3-диметиламинопропан (DLin-DMA), дидолеилметил-4-диметиламинобутират (DLin-

MC3-DMA, (см., например, патент США № 8158601), 2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (DLin-KC2-DMA), Merck-32 (см., например, WO 2012/018754), Acuitas-5 (см., например, WO 2015/199952), KL-10 (см., например, публикацию заявки на патент США № 2012/0295832), C12-200 (см., например, Love, KT et al., PNAS, 107: 1864 (2009)) и т. п. Ионизируемые липиды могут присутствовать в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 5% до приблизительно 90%, например, от приблизительно 10% до приблизительно 80%, например, от приблизительно 25% до приблизительно 75%, например, от приблизительно 40% до приблизительно 60%, от приблизительно 40% до приблизительно 50%, например, приблизительно 45% или приблизительно 50%, молярных процентов относительно общего содержания липидов, присутствующих в липидных наночастицах.

Термин “нейтральный липид” включает липиды, которые имеют нулевой суммарный заряд при физиологическом pH, например, липиды, которые существуют в незаряженной форме или нейтральной цвиттерионной форме при физиологическом pH, такие как дистеароилфосфатидилхолин (DSPC), диолеоилфосфатидилэтанолламин (DOPE), дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), димиристоилфосфатидилхолин (DMPC) и т. п. и их комбинации. Нейтральные липиды могут присутствовать в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 1% до приблизительно 50%, например, от приблизительно 5% до приблизительно 20%, например, от 7,5% до приблизительно 12,5%, например, приблизительно 10% молярных процентов относительно общего содержания липидов, присутствующих в липидных наночастицах. В некоторых вариантах осуществления нейтральным липидом является DSPC. В некоторых вариантах осуществления нейтральным липидом является DOPE. В некоторых вариантах осуществления нейтральным липидом является DPPC. В некоторых вариантах осуществления нейтральным липидом является DMPC.

Термин “стерин” включает холестерин и т. п. Стерины могут присутствовать в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 10% до приблизительно 90%, например, от приблизительно 20% до приблизительно 50%, например, приблизительно 35%-45%, например, приблизительно 38,5% молярных процентов относительно общего содержания липидов, присутствующих в липидных наночастицах. В некоторых вариантах осуществления стерином является холестерин.

Термин “липид, конъюгированный с полимером” включает липиды, которые содержат липидную часть и полимерную часть, такие как пегилированные липиды, содержащие как липидную часть, так и полиэтиленгликолевую часть. Неограничивающие примеры включают димиристоилфосфатидилэтанолламинполи(этиленгликоль) 2000 (DMPE-

PEG2000), DPPE-PEG2000, DMG-PEG2000, DPG-PEG2000, PEG2000-с-DOMG, PEG2000-с-DOPG и т. п. Молекулярный вес поли(этиленгликоля), который можно применять, может находиться в диапазоне от приблизительно 500 и приблизительно 10000 Да или от приблизительно 1000 до приблизительно 5000 Да. В некоторых вариантах осуществления липидом, конъюгированным с полимером, является DMPE-PEG2000. В некоторых вариантах осуществления липидом, конъюгированным с полимером, является DPPE-PEG2000. В некоторых вариантах осуществления липидом, конъюгированным с полимером, является DMG-PEG2000. В некоторых вариантах осуществления липидом, конъюгированным с полимером, является DPG-PEG2000. В некоторых вариантах осуществления липидом, конъюгированным с полимером, является PEG2000-с-DOMG. В некоторых вариантах осуществления липидом, конъюгированным с полимером, является PEG2000-с-DOPG. Липиды, конъюгированные с полимерами, могут присутствовать в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0% до приблизительно 20%, например, от приблизительно 0,5% до приблизительно 5%, например, от 1% до приблизительно 2%, например, приблизительно 1,5% молярного процента относительно общего содержания липидов, присутствующих в липидных наночастицах.

В по меньшей мере одном варианте осуществления настоящего изобретения липидные наночастицы можно получать путем объединения нескольких липидных компонентов. Например, липидные наночастицы можно получать путем объединения соединения формулы (I), формулы (III) или любого его подвида или вида или его фармацевтически приемлемой соли, стерина, нейтрального липида и липида, конъюгированного с полимером, в молярном соотношении 50:40-х:10:х относительно общего содержания присутствующих липидов. Например, липидные наночастицы можно получать путем объединения соединения формулы (I), формулы (III) или любого его подвида или вида или его фармацевтически приемлемой соли, стерина, нейтрального липида и липида, конъюгированного с полимером, в молярном соотношении 50:37:10:3 (моль/моль), или, например, в молярном соотношении 50:38,5:10:1,5 (моль/моль), или, например, 50:39,5:10:0,5 (моль/моль), или 50:39,75:10:0,25 (моль/моль).

В другом варианте осуществления липидную наночастицу можно получать с применением соединения формулы (I), формулы (III) или любого его подвида или вида или его фармацевтически приемлемой соли, стерина (такого как холестерин), нейтрального липида (такого как DSPC) и липида, конъюгированного с полимером (такого как DMPE-PEG2000), в молярном соотношении приблизительно 50:38,5:10:1,5 (моль/моль) относительно общего содержания присутствующих липидов. Еще одним неограничивающим примером является липидная наночастица, содержащая соединение

формулы (I), формулы (III) или любой его подвид или вид или его фармацевтически приемлемую соль, стерин (такой как холестерин), нейтральный липид (такой как DSPC), и липид, конъюгированный с полимером (такой как DMPE-PEG2000), в молярном соотношении приблизительно 47,7:36,8:12,5:3 (моль/моль) относительно общего содержания присутствующих липидов. Другим неограничивающим примером является липидная наночастица, содержащая соединение формулы (I), формулы (III) или любой его подвид или вид или его фармацевтически приемлемую соль, стерин (такой как холестерин), нейтральный липид (такой как DSPC), и липид, конъюгированный с полимером (такой как DMPE-PEG2000), в молярном соотношении приблизительно 52,4:40,4:6,4:0,8 (моль/моль) относительно общего содержания присутствующих липидов. В другом варианте осуществления неограничивающим примером является липидная наночастица, содержащая соединение формулы (I), формулы (III) или любой его подвид или вид или его фармацевтически приемлемую соль, стерин (такой как холестерин), нейтральный липид (такой как DSPC), и липид, конъюгированный с полимером (такой как DMPE-PEG2000), в молярном соотношении приблизительно 53,5:41,2:4,6:0,7 (моль/моль) относительно общего содержания присутствующих липидов. Другим неограничивающим примером является липидная наночастица, содержащая соединение формулы (I), формулы (III) или любой его подвид или вид или его фармацевтически приемлемую соль, стерин (такой как холестерин), нейтральный липид (такой как DSPC), и липид, конъюгированный с полимером (такой как DMPE-PEG2000), в молярном соотношении приблизительно 30:50:19:1 (моль/моль) относительно общего содержания присутствующих липидов.

Выбор нейтральных липидов, стеринных и/или липидов, конъюгированных с полимерами, которые составляют липидные наночастицы, а также относительное молярное соотношение таких липидов, может определяться характеристиками выбранного(-ых) липида(-ов), природой предполагаемых клеток-мишеней и характеристиками сегмента нуклеиновой кислоты, подлежащего доставке. Например, в некоторых вариантах осуществления молярный процент соединения формулы (I), формулы (III) или любого его подвида или вида или его фармацевтически приемлемой соли в липидной наночастице может составлять более чем приблизительно 10%, более чем приблизительно 20%, более чем приблизительно 30%, более чем приблизительно 40%, более чем приблизительно 50%, более чем приблизительно 60% или более чем приблизительно 70% относительно общего содержания присутствующих липидов. Молярный процент нейтрального липида в липидной наночастице может составлять более чем приблизительно 5%, более чем приблизительно 10%, более чем приблизительно 20%, более чем приблизительно 30% или более чем приблизительно 40% относительно общего

содержания присутствующих липидов. Молярный процент стерина в липидной наночастице может составлять более чем приблизительно 10%, более чем приблизительно 20%, более чем приблизительно 30% или более чем приблизительно 40% относительно общего содержания присутствующих липидов. Молярный процент липида, конъюгированного с полимером, в липидной наночастице может составлять более чем приблизительно 0,25%, например, более чем приблизительно 1%, более чем примерно, 1,5%, более чем приблизительно 2%, более чем приблизительно 5% или более чем приблизительно 10% относительно общего содержания присутствующих липидов.

Согласно настоящему изобретению липидные наночастицы могут содержать каждое из соединения формулы (I), формулы (III) или любого его подвида или вида или его фармацевтически приемлемой соли, нейтральных липидов, стерина и/или липидов, конъюгированных с полимерами, в любой применимой желаемой ориентации. Например, ядро наночастицы может содержать соединение формулы (I), формулы (III) или любой его подвид или вид или его фармацевтически приемлемую соль отдельно или в комбинации с другим ионизируемым липидом, стеринем, и один или несколько слоев, содержащих нейтральные липиды и/или липиды, конъюгированные с полимерами, могут последовательно окружать ядро. Например, в соответствии с одним вариантом осуществления ядро липидной наночастицы может предусматривать ядро, содержащее соединение формулы (I), формулы (III) или любой его подвид или вид или его фармацевтически приемлемую соль и стерин (например, холестерин) в любом конкретном соотношении, окруженное монослоем из нейтральных липидов (например, DSPC) любой конкретной толщины, дополнительно окруженным внешним монослоем из липидов, конъюгированных с полимерами, любой конкретной толщины. В таких примерах сегмент нуклеиновой кислоты может быть включен в любое из ядра или последующих слоев в зависимости от природы предполагаемых клеток-мишеней и характеристик сегмента нуклеиновой кислоты, подлежащего доставке. Ядро и внешние слои могут дополнительно содержать другие компоненты, обычно включаемые в липидные наночастицы, известные в данной области техники. Кроме того, специалисту в данной области техники понятно, что липосомы являются носителями для доставки, которые обладают структурой везикулы, отличной от липидных наночастиц, описанных в данном документе. Везикулы липосомы состоят из липидного бислоя, который принимает форму полой сферы, охватывающей водную фазу. Например, липосомы содержат ламеллярную фазу, в то время как липидные наночастицы имеют неламеллярные структуры.

Кроме того, молярный процент компонентов липидной наночастицы (например, соединения формулы (I), формулы (III) или любого его подвида или вида или его

фармацевтически приемлемой соли, нейтральных липидов, стерина и/или липидов, конъюгированных с полимерами), которые составляют липидные наночастицы, может быть выбран с целью обеспечения конкретного физического параметра общей липидной наночастицы, такого как площадь поверхности одного или нескольких липидов.

Например, молярный процент соединения формулы (I), формулы (III) или любого его подвида или вида или его фармацевтически приемлемой соли, нейтральных липидов, стерина и/или липидов, конъюгированных с полимерами, которые составляют липидные наночастицы, может быть выбран для получения некоторой площади поверхности в расчете на нейтральный липид, например, DSPC. Путем неограничивающего примера молярный процент соединения формулы (I), формулы (III) или любого его подвида или вида или его фармацевтически приемлемой соли, нейтральных липидов, стерина и/или липидов, конъюгированных с полимерами, может быть определен для получения площади поверхности в расчете на DSPC, составляющей от приблизительно $1,0 \text{ nm}^2$ до приблизительно $2,0 \text{ nm}^2$, например, приблизительно $1,2 \text{ nm}^2$.

Согласно настоящему изобретению липидные наночастицы могут дополнительно содержать сегмент нуклеиновой кислоты, который может быть ассоциирован с поверхностью липидных наночастиц и/или инкапсулирован внутри тех же липидных наночастиц.

Термин “сегмент нуклеиновой кислоты” означает любой один или несколько сегментов нуклеиновой кислоты, выбранных из антисмысловых олигонуклеотидов, ДНК, мРНК, siRNA, комплекса Cas9-направляющая РНК или их комбинаций. Сегменты нуклеиновой кислоты в данном документе могут быть дикого типа или модифицированы. В по меньшей мере одном варианте осуществления липидные наночастицы могут содержать совокупность разных сегментов нуклеиновой кислоты. В еще одном варианте осуществления сегмент нуклеиновой кислоты, дикого типа или модифицированный, кодирует полипептид, представляющий интерес. Модифицированный сегмент нуклеиновой кислоты включает сегменты нуклеиновой кислоты с химическими модификациями в отношении любой части структуры, выполненными таким образом, что сегмент нуклеиновой кислоты представляет собой не встречающийся в природе. В некоторых вариантах осуществления сегмент нуклеиновой кислоты представляет собой РНК. В некоторых вариантах осуществления сегмент нуклеиновой кислоты представляет собой мРНК. В некоторых вариантах осуществления сегмент нуклеиновой кислоты представляет собой модифицированную мРНК.

Термин “терапевтически эффективное количество”, используемый в данном документе, относится к количеству сегмента нуклеиновой кислоты, достаточному для модуляции

экспрессии белка в целевых ткани и/или клеточном типе. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество сегмента нуклеиновой кислоты представляет собой количество, достаточное для лечения заболевания или нарушения, ассоциированных с белком, экспрессируемым сегментом нуклеиновой кислоты.

В по меньшей мере одном варианте осуществления весовое соотношение общей липидной фазы и сегмента нуклеиновой кислоты находится в диапазоне от приблизительно 40:1 до приблизительно 1:1, например, приблизительно 10:1. Это соответствует примерному молярному соотношению соединения формулы (I), формулы (III) или любого его подвида или вида или его фармацевтически приемлемой соли и мономера нуклеиновой кислоты, составляющему приблизительно 3:1. В еще одном примере весовое соотношение общей липидной фазы и сегмента нуклеиновой кислоты находится в диапазоне от приблизительно 30:1 до приблизительно 1:1, как, например, приблизительно 20:1, что соответствует примерному молярному соотношению соединения формулы (I), формулы (III) или любого его подвида или вида или его фармацевтически приемлемой соли и мономера нуклеиновой кислоты, составляющему приблизительно 6:1. Однако относительное молярное соотношение липидной фазы и/или компонентов липидной фазы и мономера нуклеиновой кислоты может определяться природой предполагаемых клеток-мишеней и характеристиками сегмента нуклеиновой кислоты и, таким образом, не ограничиваться вышеуказанными вариантами осуществления. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения формулы (I), формулы (III) или любого его подвида или вида или его фармацевтически приемлемой соли и мономера нуклеиновой кислоты составляет от приблизительно 2,75:1 до 6:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения формулы (I), формулы (III) или любого его подвида или вида или его фармацевтически приемлемой соли и мономера нуклеиновой кислоты составляет приблизительно 2,75:1. В некоторых вариантах осуществления примерное молярное соотношение соединения формулы (I), формулы (III) или любого его подвида или вида или его фармацевтически приемлемой соли и мономера нуклеиновой кислоты составляет приблизительно 3:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения формулы (I), формулы (III) или любого его подвида или вида или его фармацевтически приемлемой соли и мономера нуклеиновой кислоты составляет приблизительно 5,5:1. В некоторых вариантах осуществления примерное молярное соотношение соединения формулы (I), формулы (III) или любого его подвида или вида или его фармацевтически приемлемой соли и мономера нуклеиновой кислоты составляет приблизительно 6:1.

В некоторых вариантах осуществления липидные наночастицы имеют z-средний диаметр частиц ($\langle d \rangle_z$), составляющий приблизительно 200 нм или меньше, например, менее или равный приблизительно 100 нм или, например, менее или равный приблизительно 75 нм. В по меньшей мере одном варианте осуществления настоящего изобретения липидные наночастицы имеют z-средний диаметр частиц, находящийся в диапазоне от приблизительно 50 нм до приблизительно 100 нм, например, от приблизительно 60 нм до приблизительно 90 нм, от приблизительно 70 нм до приблизительно 80 нм, например, приблизительно 75 нм.

В некоторых вариантах осуществления липидные наночастицы характеризуются эффективностью инкапсуляции (%EE) сегментов нуклеиновой кислоты, составляющей приблизительно 80% или выше, например, выше чем приблизительно 90%, например, в диапазоне от приблизительно 95% до 100%. При использовании в данном документе термин “эффективность инкапсуляции” относится к соотношению инкапсулированного сегмента нуклеиновой кислоты в липидных наночастицах и общего содержания сегмента нуклеиновой кислоты в композиции на основе липидных наночастиц, измеренному путем лизиса липидных наночастиц с помощью поверхностно-активного вещества, например, Triton X-100.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. При использовании в данном документе термин “фармацевтически приемлемый носитель” включает соединения, материалы, композиции и/или лекарственные формы, которые по результатам тщательной медицинской оценки являются подходящими для применения в контакте с тканями человеческого организма и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

Фармацевтические композиции могут быть представлены в форме, подходящей для парентерального введения. Фармацевтические композиции могут быть представлены в форме, подходящей для интратрахеальной инстилляцией, бронхиальной инстилляцией и/или ингаляцией. Фармацевтические жидкие композиции можно распылять путем применения инертных газов. Распыляемые суспензии могут вдыхаться непосредственно из распыляющего устройства, или распыляющее устройство может быть прикреплено к маскам для лица или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением.

Количество сегмента нуклеиновой кислоты, которое объединяют с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями для получения единичной

лекарственной формы, обязательно будет варьироваться в зависимости от субъекта, подвергаемого лечению, и конкретного пути введения. Для получения дополнительной информации о путях введения и режимах введения дозы читателю дается ссылка на главу 25.3 тома 5 *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ введения фармацевтических композиций, содержащих совокупность липидных наночастиц, содержащих соединение формулы (I), формулы (III) или любой его подвид или вид или его фармацевтически приемлемую соль и терапевтически эффективное количество сегмента нуклеиновой кислоты, субъекту, нуждающемуся в этом.

Термин “субъект” включает теплокровных млекопитающих, например, приматов, коров, свиней, овец, собак, кошек, кроликов, крыс и мышей. В некоторых вариантах осуществления субъект является приматом, например, человеком. В некоторых вариантах осуществления субъект нуждается в лечении (например, субъект получит биологическую или медицинскую пользу в результате лечения).

Липидные наночастицы, раскрытые в данном документе, могут также служить в качестве платформ для селективной доставки сегментов нуклеиновой кислоты в клетки-мишени и ткани-мишени, таких как антисмысловые олигонуклеотиды, ДНК, мРНК, siRNA, комплекс Cas9-направляющая РНК. Таким образом, один вариант осуществления представляет собой способ доставки сегмента нуклеиновой кислоты в клетку, включающий приведение клетки в контакт, *in vitro* или *in vivo*, с фармацевтической композицией, содержащей совокупность липидных наночастиц, содержащих соединение формулы (I), формулы (III) или любой его подвид или вид или его фармацевтически приемлемую соль и терапевтически эффективное количество сегмента нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления сегмент нуклеиновой кислоты обеспечивает модуляцию экспрессии, например, путем увеличения или уменьшения экспрессии или путем повышения или понижения экспрессии полипептида.

В другом варианте осуществления предусмотрен способ доставки терапевтически эффективного количества сегмента нуклеиновой кислоты субъекту, нуждающемуся в этом, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей совокупность липидных наночастиц, содержащих соединение формулы (I), формулы (III) или любой его подвид или вид или его фармацевтически приемлемую соль и терапевтически эффективное количество сегмента нуклеиновой кислоты.

Фармацевтические композиции, содержащие совокупность липидных наночастиц, содержащих соединение формулы (I), формулы (III) или любой его подвид или вид или

его фармацевтически приемлемую соль и сегмент нуклеиновой кислоты, раскрытые в данном документе, можно применять для лечения широкого спектра нарушений и заболеваний, характеризующихся недостаточной экспрессией полипептида у субъекта, сверхэкспрессией полипептида у субъекта и/или отсутствием/наличием полипептида у субъекта. Соответственно, раскрыты способы лечения субъекта, страдающего от заболевания или нарушения, включающие введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей совокупность липидных наночастиц, содержащих соединение формулы (I), формулы (III) или любой его подвид или вид или его фармацевтически приемлемую соль и терапевтически эффективное количество сегмента нуклеиновой кислоты.

Кроме того, раскрыто применение фармацевтической композиции, содержащей совокупность липидных наночастиц, содержащих соединение формулы (I), формулы (III) или любой его подвид или вид или его фармацевтически приемлемую соль и терапевтически эффективное количество сегмента нуклеиновой кислоты, для лечения заболевания или нарушения.

Кроме того, раскрыта фармацевтическая композиция для применения в лечении заболевания или нарушения, где фармацевтическая композиция содержит совокупность липидных наночастиц, содержащих соединение формулы (I), формулы (III) или любой его подвид или вид или его фармацевтически приемлемую соль и терапевтически эффективное количество сегмента нуклеиновой кислоты.

Кроме того, раскрыты способы увеличения экспрессии белка в клетках, включающие введение фармацевтической композиции, содержащей совокупность липидных наночастиц, содержащих соединение формулы (I), формулы (III) или любой его подвид или вид или его фармацевтически приемлемую соль и сегмент нуклеиновой кислоты, субъекту, нуждающемуся в этом. В по меньшей мере одном варианте осуществления экспрессия белка может быть увеличена в приблизительно 2 раза в течение вплоть до 24 часов. В другом варианте осуществления экспрессия белка может быть увеличена в приблизительно 3 раза в течение вплоть до 72 часов.

Примеры

Общие способы

¹H ЯМР: 300 МГц; датчик: 5-мм широкополосный жидкостный датчик BBFO с ATM+Z PABBO BB-1H/D; магнит: ULTRASHIELD™ 300; прибор: AVANCE III 300; автоматический пробоотборник: SampleXpress™60; программное обеспечение: TopSpin 3. 400 МГц; датчик: 5-мм широкополосный жидкостный датчик BBFO с ATM+Z PABBO BB-1H/D; магнит ASCEND™ 400; прибор AVANCE III 300; автоматический

пробоотборник SampleXpress™ 60; программное обеспечение: TopSpin 3. Все спектры откалибровывали с TMS в качестве внутреннего опорного значения.

500 МГц; датчик: Датчик Bruker SMART 5 мм с ATM+Z PABBO 500S1-BBF-H-D; магнит: ASCEND™ 500; консоль: AVANCE Neo 500; автоматический пробоотборник: SampleXpress™60; программное обеспечение: TopSpin 4. Протонные химические сдвиги выражены в частях на миллион (ppm, δ-единицах) относительно остаточного протия в растворителе для ЯМР (хлороформ-*d*: δ 7,26, метанол-*d*4: δ 3,31, DMSO-*d*6: δ 2,50).

Данные представлены следующим образом: химический сдвиг, множественность (s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квартет, dd = дублет дублетов, dt = дублет триплетов, m = мультиплет, br = широкий, app = кажущийся), интеграция и константа взаимодействия (*J*) в герцах (Гц).

LCMS: Прибор Shimadzu LCMS-2020 в сочетании с детектором DAD, детектором ELSD и 2020EV MC; колонка Shim-pack XR-ODS C18 (50 x 3,0 мм, 2,2 мкм); элюент А вода (0,05% TFA), элюент В MeCN (0,05% TFA); градиент 5-95% В за 2,00 мин, выдерживание 0,70 мин (способ А) или 60-95% В за 1,00 мин, выдерживание 1,70 мин (способ В); скорость потока 1,20 мл/мин; обнаружение с помощью PDA (SPD-M20A) при 190-400 нм. Масс-спектрометр в режиме ESI.

Способ С: UPLC-MS проводили с использованием масс-спектрометра Waters Acquity UPLC и Waters SQD (температура колонки 30°C, УФ-обнаружение = 210-400 нм, масс-спектр. = ESI с переключением положительного/отрицательного режимов) при скорости потока 1 мл/мин с применением градиента растворителя от 2 до 98% В за 1,5 мин (общее время работы с уравниванием обратно к исходным условиям 2 мин), где А = 0,1% муравьиная кислота в воде и В = 0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле (для работы с кислотами) или А = 0,1% гидроксид аммония в воде и В = ацетонитрил (для работы с основаниями). Для анализа кислот использовали колонку Waters Acquity HSS T3, 1,8 мм, 2,1 x 30 мм, для анализа оснований использовали колонку с Waters Acquity BEH C18, 1,7 мм, 2,1 x 30 мм.

HPLC: Прибор Shimadzu LCMS-2020 в сочетании с детектором DAD, детектором CAD; колонка Ascentis Express C18 (100 x 4,6 мм), 2,7 мкм; подвижная фаза А вода (0,05% TFA), подвижная фаза В MeCN; градиент 10-95% В за 4,00 мин, выдерживание 8 мин или так, как указано, скорость потока 1,50 мл/мин; чистота выражена в виде % площади.

Препаративная HPLC: прибор с бинарным градиентным модулем Waters 2545, пробоотборник Waters 2767, детектор Waters 2489 в УФ/видимом диапазонах, детектор 2 Waters SQ. Способ А: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А вода (0,05% TFA), подвижная фаза В MeCN; скорость потока 25 мл/мин, градиент,

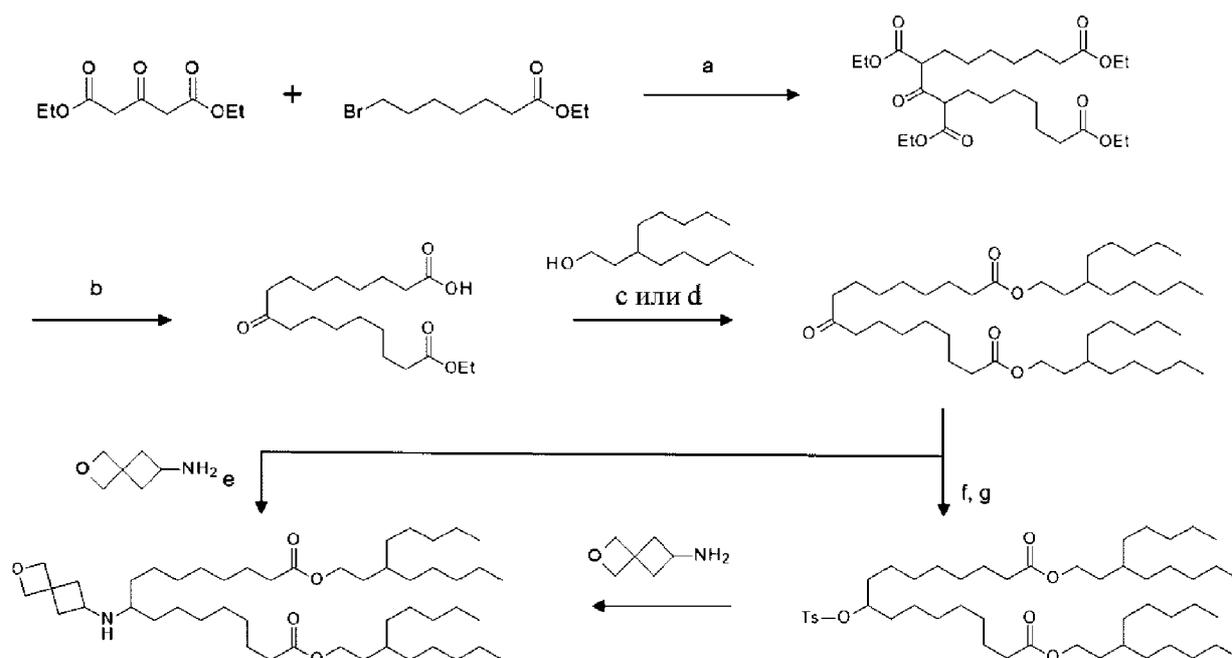
как указано. Способ В: колонка SunFire C18 OBD, 19 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А вода (0,05% TFA), подвижная фаза В MeCN; скорость потока 60 мл/мин, градиент, как указано.

Сокращения

1,2-DCE	1,2-дихлорэтан
DCM	дихлорметан;
DMSO	диметилсульфоксид
DEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMAP	N,N-диметиламинопиридин
$\langle d \rangle_N$	среднечисловой диаметр частиц
$\langle d \rangle_Z$	z-средний диаметр частиц
EDCI	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
EE%	эффективность инкапсуляции
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
NMP	N-метил-2-пирролидон
PDI	коэффициент полидисперсии
PE	петролейный эфир (30-50)
PBS	фосфатно-буферный солевой раствор
к. т.	комнатная температура
THF	тетрагидрофуран
Z-pot	дзета-потенциал

На схеме 1 ниже продемонстрированы процедуры синтеза для получения примеров 1-5.

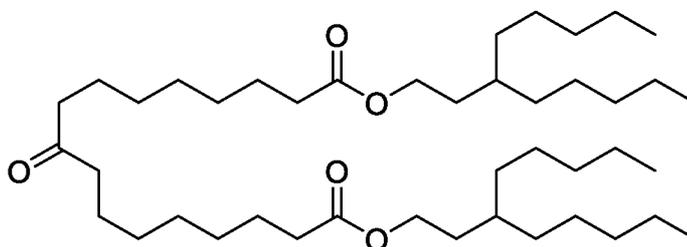
Схема 1:



Реагенты: а) NaOEt, EtOH; б) конц. HCl, EtOAc; в) EDCI, NEt₃ или DIEA, DCM; д) TCBC, DMAP, THF; е) NaBH(OAc)₃, NaOAc, THF; ф) NaBH₄, AcOH, THF; г) TsCl, NEt₃, DMAP, DCM

Пример 1. Синтез соединения 1

Промежуточное соединение 1. Бис(3-пентилоктил)-9-оксогептадекандиоат



Стадия 1. Тетраэтил-8-оксопентадекан-1,7,9,15-тетракарбоксилат

Этанолат натрия (16,8 г, 247 ммоль) одной порцией добавляли к диэтил-3-оксопентадиоату (25 г, 124 ммоль), растворенному в этаноле (200 мл), при к. т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч с последующим добавлением этил-7-бромгептаноата (103 г, 432,73 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры образования флегмы в течение ночи, после этого концентрировали, и разбавляли с помощью EtOAc (200 мл), и дважды промывали водой (200 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Очистка посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-20% EtOAc в PE). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением тетраэтил-8-оксопентадекан-1,7,9,15-тетракарбоксилата (50,0 г,

79%) в виде оранжевого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 4,08 (m, 8H), 3,44 – 3,28 (m, 2H), 2,26 (m, 4H), 1,82 – 1,65 (m, 4H), 1,61 – 1,41 (m, 8H), 1,35 – 1,13 (m, 20H).

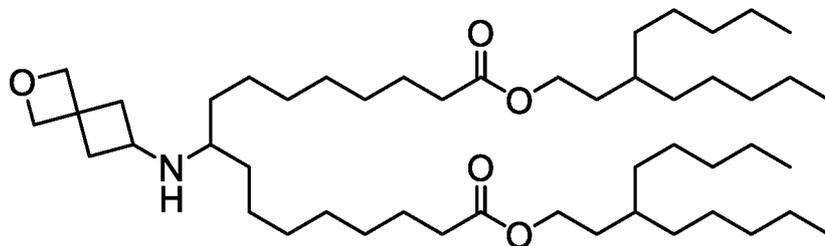
Стадия 2. 9-Оксоептадекандикарбоновая кислота

Тетраэтил-8-оксопентадекан-1,7,9,15-тетракарбоксилат (48 г, 93,3 ммоль) одной порцией добавляли к конц. HCl (36%, 400 мл) и HOAc (200 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и выливали в воду. Осадок собирали путем фильтрования. Перекристаллизация из ацетона обеспечивала получение 9-оксогептадекандикарбоновой кислоты (11,0 г, 38%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,95 (br. s, 2H), 2,38 (t, J = 7,3 Гц, 4H), 2,18 (t, J = 7,3 Гц, 4H), 1,56 – 1,37 (m, 8H), 1,24 (q, J = 4,7 Гц, 12H).

Стадия 3. Бис(3-пентилоктил)-9-оксогептадекандиоат (промежуточное соединение 1)

В раствор 9-оксогептадекандикарбоновой кислоты (19,2 г, 61,03 ммоль), 3-пентилоктан-1-ола (процедуры получения 3-пентилоктан-1-ола см. в WO 2013/086354, с. 191) (26,3 г, 131 ммоль) и DIEA (32,0 мл, 183 ммоль) в DCM (250 мл) добавляли EDCI (29,3 г, 153 ммоль) и DMAP (7,46 г, 61,0 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 ч, гасили водой (50 мл). После добавления EtOAc (750 мл) смесь дважды промывали, каждый раз с помощью 2 М HCl (100 мл), воды (100 мл) и солевого раствора (100 мл), высушивали над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент 0-5% EtOAc в PE) с получением бис(3-пентилоктил)-9-оксогептадекандиоата (**промежуточное соединение 1**, 25,1 г, 61%) в виде бледно-желтого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4,07 (t, J = 7,1 Гц, 4H), 2,37 (t, J = 7,4 Гц, 4H), 2,27 (t, J = 7,5 Гц, 4H), 1,68 – 1,48 (m, 12H), 1,45 – 1,15 (m, 46H), 0,88 (t, J = 6,8 Гц, 12H).

Соединение 1. Бис(3-пентилоктил)-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гептадекандиоат

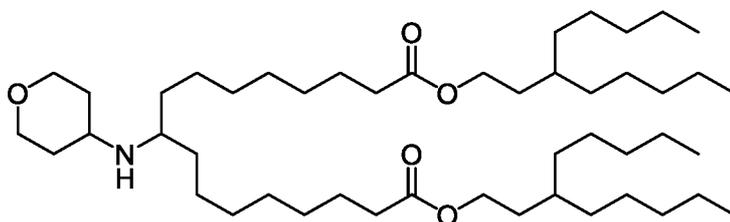


Триацетоксиборгидрид натрия (3,28 г, 15,46 ммоль) добавляли к гидрохлориду 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амина (2,313 г, 15,46 ммоль) и бис(3-пентилоктил)-9-оксогептадекандиоату (3,5 г, 5,15 ммоль) в DCE (30 мл) и NMP (12,00 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 часов.

Реакционную смесь концентрировали, и разбавляли с помощью EtOAc (150 мл), и последовательно промывали водой (3 x 25 мл) и солевым раствором (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением 3 г неочищенного продукта, содержащего растворитель, в виде оранжевого масла. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 20% MeOH в DCM, с получением 3 г неочищенного продукта в виде желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (А: вода (10 мМ NH₄HCO₃), В: ACN, 90-95% В за 7 мин; скорость потока: 25 мл/мин) и после сублимационного высушивания получали 1,025 г (26%) указанного в заголовке соединения (**соединения 1**) в виде светло-желтого масла.

LCMS *масса/заряд* 776,6 [M+H]⁺, t_R 2,060 мин (способ В). Чистота согласно HPLC 96,4% t_R 9,301 (В 30-95% за 8,00 мин, выдерживание 4 мин). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD, 23°C) δ 4,74 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,13 (t, 4H), 3,09 – 3,26 (m, 1H), 2,42 – 2,63 (m, 3H), 2,33 (t, 4H), 1,98 (ddd, 2H), 1,56 – 1,7 (m, 8H), 1,33 (m, 54H), 0,88 – 0,99 (t, 12H). Ожидаемое количество H: 93; заданные H: 92.

Пример 2. Синтез соединения 2. (Бис(3-пентилоктил)-9-[(оксан-4-ил)амино]гептадекандиоат)



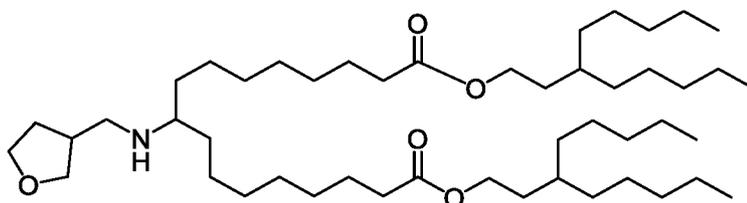
Соединение 2 получали согласно протоколу, описанному для соединения 1, начиная с тетрагидро-2H-пиран-4-амина (156 мг, 1,55 ммоль) и бис(3-пентилоктил)-9-оксогептадекандиоата (350 мг, 0,52 ммоль). Очистка посредством флэш-хроматографии на силикагеле (от 0 до 10% MeOH в DCM) с последующей препаративной HPLC: XSelect CSH F-фенил OBD, 19 * 250 мм, 5 мкм; А: вода (0,05% TFA), В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 56 до 95% В за 7 мин. Неочищенный продукт выделяли в виде бледно-желтого масла (232 мг, 59%). LCMS *масса/заряд* 764,8 [M+H]⁺, t_R 2,077 мин (способ А). Чистота согласно HPLC 93,8%, t_R 9,427 мин (10-95% В за 8 мин, выдерживание 4 мин).

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 4,12 (4H, t), 4,05 (2H, dd), 3,48 (3H, t), 2,34 (4H, t), 2,02 (2H, m), 1,54 – 1,78 (14H, m), 1,21 – 1,53 (51H, m), 0,88 – 0,99 (12H, m). Ожидаемое количество H: 93; заданные H: 92.

Соединение 2 (232 мг, неочищенное вещество), полученное, как описано выше, растворяли в EtOH и дополнительно очищали посредством препаративной SFC: неподвижная фаза: DCPak PBT, 250 * 20 мм (внутренний диаметр), 5 мкм; подвижная фаза: А: CO₂, В: 20 мМ NH₃ в MeOH; скорость потока: 100 г/мин; градиент 12% В (3,5 мин), 12-35% В (1 мин), 35% В (4 мин); давление: 120 бар; температура: 40°C. Выход: 110 мг.

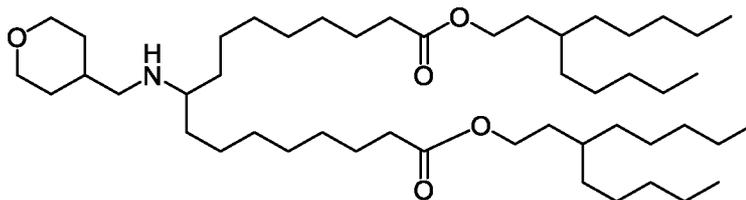
Чистота согласно SFC-CAD 99%, t_R 2,432 мин. Неподвижная фаза: DCPak PBT, 150 * 4,6 мм (внутренний диаметр), 5 мкм; подвижная фаза: А: CO₂, В: 20 мМ NH₃ в MeOH; скорость потока 3,5 мл/мин; градиент 5-40% В (5 мин), 40% В (1 мин); давление: 120 бар; температура: 40°C.

Пример 3. Синтез соединения 3. (Бис(3-пентилоктил)-9-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)гептадекандиоат)



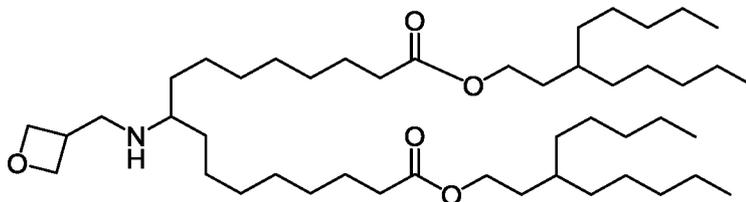
Соединение 3 получали согласно протоколу, описанному для соединения 1, с применением промежуточного соединения 1. Триацетоксигидроборат натрия (32,9 мг, 0,16 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор бис(3-пентилоктил)-9-оксогептадекандиоата (58,6 мг, 0,09 ммоль), (тетрагидрофуран-3-ил)метанамина (14,25 мкл, 0,13 ммоль) и уксусной кислоты (181 мкл, 0,18 ммоль) в 1,2-DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл), воды (5 мл) и нас. Na₂CO₃ (5 мл). Слои разделяли и водный слой три раза экстрагировали с помощью DCM (15 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный осадок очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 10 до 50% MeOH в DCM (с 1% NH₄OH). Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **соединения 3** (0,017 г, 26,1%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-*d*₄) δ ppm 0,9 (t, J=7,1 Гц, 12 H) 1,3 - 1,4 (m, 48 H) 1,4 - 1,5 (m, 6 H) 1,5 - 1,7 (m, 9 H) 2,0 - 2,1 (m, 1 H) 2,3 - 2,3 (m, 4H) 2,3 - 2,4 (m, 1 H) 2,5 (br t, J=5,9 Гц, 1 H) 2,6 - 2,6 (m, 2 H) 3,4 - 3,5 (m, 1 H) 3,7 - 3,8 (m, 1 H) 3,8 - 3,9 (m, 2 H) 4,1 (t, J=6,8 Гц, 4 H); C₄₈H₉₃NO₅ масса/заряд рассч. 763,705, наблюдаемое 764,8 [M+H]⁺ (LCMS – Способ С).

Пример 4. Синтез соединения 4. (Бис(3-пентилоктил)-9-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)гептадекандиоат)



Соединение 4 получали согласно протоколу, описанному для соединения 1, с применением промежуточного соединения 1. Триацетоксигидроборат натрия (35,2 мг, 0,17 ммоль) одной порцией добавляли (через 10 мин) в перемешиваемый раствор бис(3-пентилоктил)-9-оксогептадекандиоата (62,7 мг, 0,09 ммоль), (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина (15,64 мкл, 0,14 ммоль) и уксусной кислоты (194 мкл, 0,19 ммоль) в 1,2-DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 40 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл), воды (5 мл) и нас. Na₂CO₃ (5 мл). Слои разделяли и водный слой три раза экстрагировали с помощью DCM (3 x 15 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный осадок очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 10 до 45% MeOH в DCM (с 1% NH₄OH). Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **соединения 4** (0,034 г, 47,7%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-*d*4) δ ppm 0,9 (t, *J*=7,0 Гц, 12 H) 1,2 - 1,4 (m, 52 H) 1,4 - 1,5 (m, 6 H) 1,5 - 1,8 (m, 9 H) 2,3 (t, *J*=7,3 Гц, 4 H) 2,5 - 2,6 (m, 3 H) 3,4 - 3,5 (m, 2 H) 3,9 (dd, *J*=11,0, 4,0 Гц, 2 H) 4,1 (t, *J*=6,7 Гц, 4 H); C₄₉H₉₅NO₅ *масса/заряд* рассч. 777,721 наблюдаемое 778,7 [M+H]⁺ (LCMS – Способ С).

Пример 5. Синтез соединения 5. (Бис(3-пентилоктил)-9-((оксетан-3-илметил)амино)гептадекандиоат)

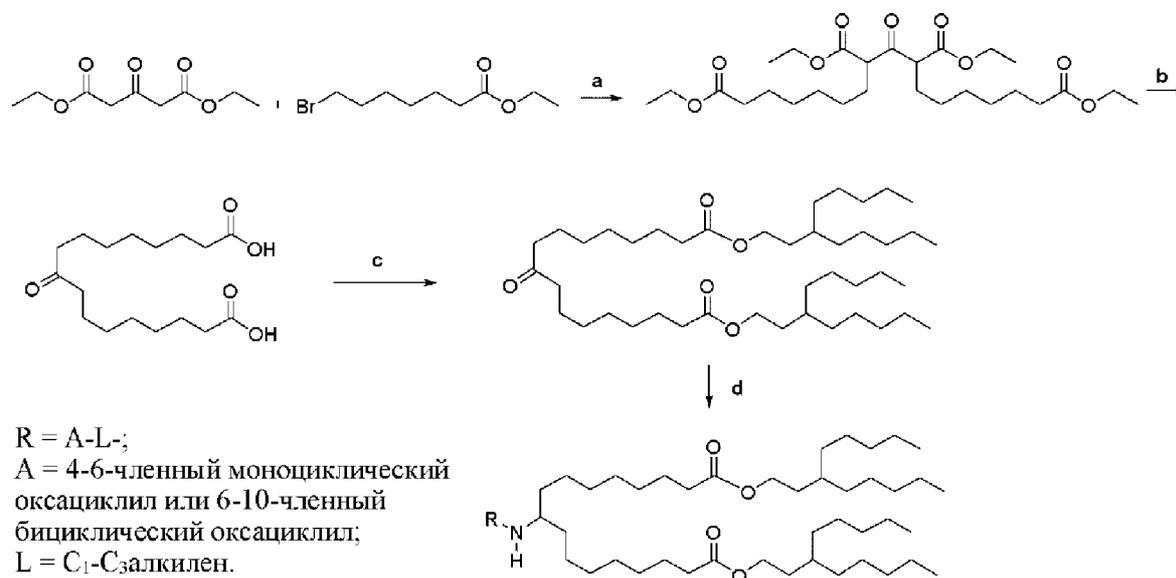


Соединение 5 получали согласно протоколу, описанному для соединения 1, с применением промежуточного соединения 1. Триацетоксигидроборат натрия (65,2 мг, 0,31 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор бис(3-пентилоктил)-9-оксогептадекандиоата (69,6 мг, 0,10 ммоль) и хлорида оксетан-3-илметанамина (38,0 мг, 0,31 ммоль) в 1,2-DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) в атмосфере аргона. Полученный раствор

перемешивали при 25°C в течение 50 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл), воды (5 мл) и нас. Na₂CO₃ (5 мл). Слои разделяли и водный слой три раза экстрагировали с помощью DCM (15 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный осадок очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 10 до 50% MeOH в DCM (1% NH₄OH). Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **бис(3-пентилоктил)-9-((оксетан-3-илметил)амино)гептадекандиоата** (0,048 г, 62,8%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-*d*₄) δ ppm 0,9 (t, *J*=7,1 Гц, 12 H) 1,3 - 1,4 (m, 48 H) 1,4 - 1,5 (m, 6 H) 1,6 - 1,7 (m, 8 H) 2,3 (t, *J*=7,4 Гц, 4 H) 2,5 (t, *J*=5,9 Гц, 1 H) 2,9 (d, *J*=7,5 Гц, 2 H) 3,1 - 3,1 (m, 1 H) 4,1 (t, *J*=6,8 Гц, 4 H) 4,4 (t, *J*=6,0 Гц, 2 H) 4,8 - 4,8 (m, 2 H); C₄₇H₉₁NO₅ *масса/заряд* расщ. 749,690 наблюдаемое 750,6 [M+H]⁺ (LCMS – Способ С).

На схеме 2 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примеров 6-9. На стадии d ниже AcOH применяли в качестве добавки в реакции восстановительного аминирования при использовании соответствующих аминов в виде свободного основания.

Схема 2:



Реагенты: a) NaOEt, EtOH; b) конц. HCl, AcOH; c) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; d) NaBH(OAc)₃, AcOH, 1,2-DCE: NMP (4:1)

Пример 6. Синтез соединения 6. Бис(3-пентилоктил)-9-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)амино)гептадекандиоат

Стадия a). Этанолат натрия (2,52 г, 37,09 ммоль) порциями добавляли в перемешиваемый раствор диэтил-3-оксопентандиоата (4,49 мл, 24,73 ммоль) в абсолютном (99,5%) этаноле (14 мл) при 25°C в течение периода, составлявшего 10 минут, в атмосфере аргона.

Полученную суспензию перемешивали при 81°C в течение 1 часа. В реакционную смесь по каплям добавляли этил-7-бромгептаноат (12,05 мл, 61,82 ммоль) и суспензию перемешивали при 81°C в течение дополнительных 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния, и повторно растворяли в DCM (50 мл), и 3 раза экстрагировали водой (50 мл), и промывали насыщенным водн. NaCl (50 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 10 до 50% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **тетраэтил-8-оксопентадекан-1,7,9,15-тетракарбоксилата** (8,10 г, 63,6%) в виде бледно-желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ ppm 1,2 - 1,4 (m, 24 H) 1,5 - 1,9 (m, 8 H) 2,2 - 2,3 (m, 4 H) 3,4 - 3,5 (m, 2 H) 4,1 - 4,2 (m, 8 H).

Стадия b). Хлорид водорода (33,3 мл, 406,06 ммоль) медленно добавляли в перемешиваемый раствор тетраэтил-8-оксопентадекан-1,7,9,15-тетракарбоксилата (8,1 г, 15,74 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при 102°C в течение 18 часов с обратным охладителем и выпускным каналом для избавления от избытка газообразного HCl. Реакционную смесь охлаждали до к. т., и выливали реакционную смесь на ледяную воду (50 мл), и оставляли отстаиваться в течение 30 мин. Осадок собирали путем фильтрования, промывали холодной водой (3 x 20 мл) и высушивали под вакуумом с получением 9-оксогептадекандикарбоновой кислоты (неочищенное вещество) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Неочищенный продукт очищали посредством кристаллизации из ацетона с получением **9-оксогептадекандикарбоновой кислоты** (1,381 г, 27,9%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,2 (br s, 12 H) 1,4 (dt, *J*=18,6, 6,7 Гц, 8 H) 2,2 (t, *J*=7,2 Гц, 4 H) 2,3 - 2,4 (m, 4 H) 11,8 - 12,1 (m, 2 H); C₁₇H₃₀O₅ *масса/заряд* расщ. 314,209 наблюдаемое 313,1 [M-H]⁻ (LCMS).

Стадия c). Гидрохлорид 3-(((этилимино)метил)амино)-N,N-диметилпропан-1-амина (690 мг, 3,60 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор 9-оксогептадекандикарбоновой кислоты (419 мг, 1,33 ммоль), 3-пентилоктан-1-ола (процедуры получения 3-пентилоктан-1-ола см. в WO 2013/086354, с. 191) (641 мг, 3,20 ммоль), N,N-диметилпиридин-4-амина (32,6 мг, 0,27 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (836 мкл, 4,80 ммоль) в DCM (20 мл) при 25°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 50 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (25 мл), воды (10 мл) и нас. водн. NH₄Cl (10 мл). Слои

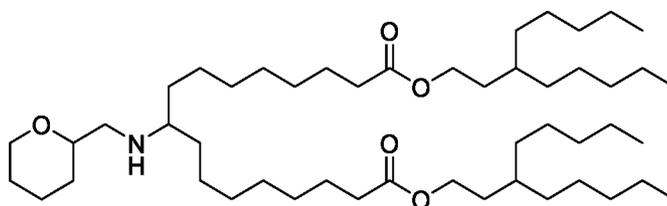
разделяли и водный слой три раза экстрагировали с помощью DCM (25 мл).

Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 10 до 40% EtOAc в гексанах.

Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **бис(3-пентилоктил)-9-оксогептадекандиоата** (0,820 г, 91%) в виде бледно-желтого масла. 1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ ppm 0,9 - 0,9 (m, 12 H) 1,2 - 1,3 (m, 46 H) 1,5 - 1,7 (m, 12 H) 2,3 (t, $J=7,6$ Гц, 4 H) 2,4 (t, $J=7,4$ Гц, 4 H) 4,1 (t, $J=7,1$ Гц, 4 H).

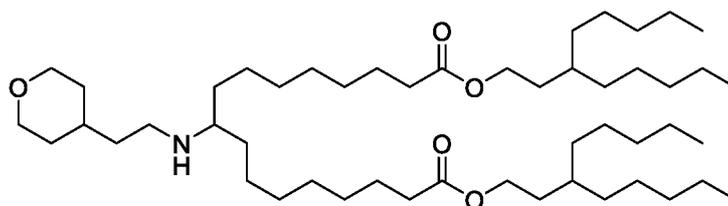
Стадия d).

Соединение 6



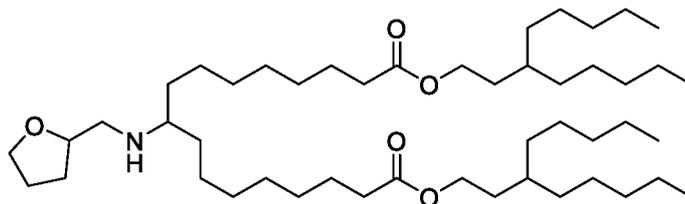
Триацетоксигидроборат натрия (32,1 мг, 0,15 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор хлорида (тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанамина (20,07 мг, 0,13 ммоль) и бис(3-пентилоктил)-9-оксогептадекандиоата (42,8 мг, 0,06 ммоль) в 1,2-DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) при 25°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 30 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл) и воды (5 мл) с нас. Na_2CO_3 (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 15 мл). Объединенные органические слои отслаивали, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный осадок очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 30% 20% MeOH/DCM (с 1% NH_4OH) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **соединения 6** (17,40 мг, 35,5%) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (500 МГц, Метанол-*d*4) δ ppm 0,9 (t, $J=6,9$ Гц, 12 H) 1,2 - 1,4 (m, 51 H) 1,4 - 1,5 (m, 6 H) 1,5 - 1,6 (m, 12 H) 1,9 (br s, 1 H) 2,3 (t, $J=7,3$ Гц, 4 H) 2,5 - 2,6 (m, 2 H) 2,7 - 2,7 (m, 1 H) 3,5 (br t, $J=9,4$ Гц, 2 H) 4,0 (br d, $J=11,1$ Гц, 1 H) 4,1 - 4,1 (m, 4 H); $C_{49}H_{95}NO_5$ масса/заряд рассч. 777,721 наблюдаемое 778,9 $[M+H]^+$ (LCMS).

Пример 7. Синтез соединения 7. Бис(3-пентилоктил)-9-((2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)амино)гептадекандиоат



Соединение 7 получали в соответствии с протоколом, описанным для соединения 6, с применением тетраэтил-8-оксопентадекан-1,7,9,15-тетракарбоксилата, 9-оксогептадекандикарбоновой кислоты и бис(3-пентилоктил)-9-оксогептадекандиоата со следующими дополнительными стадиями. Триацетоксигидроборат натрия (43,7 мг, 0,21 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор 2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1-амин (0,026 мл, 0,19 ммоль), уксусной кислоты (0,012 мл, 0,21 ммоль) и бис(3-пентилоктил)-9-оксогептадекандиоата (46,7 мг, 0,07 ммоль) в DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) при 25°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 30 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл) и воды (5 мл) с нас. Na₂CO₃ (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 15 мл). Объединенные органические слои отслаивали, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный осадок очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 30% 20% MeOH/DCM (с 1% NH₄OH) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **соединения 7** (23,20 мг, 42,6%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ ppm 0,9 (t, J=7,0 Гц, 12 H) 1,3 (br s, 50 H) 1,4 - 1,5 (m, 8 H) 1,6 (br d, J=6,6 Гц, 11 H) 2,3 (s, 4 H) 2,5 - 2,6 (m, 1 H) 2,6 - 2,7 (m, 2 H) 3,4 - 3,5 (m, 2 H) 3,9 - 4,0 (m, 2 H) 4,1 - 4,1 (m, 4 H); C₅₀H₉₇NO₅ *масса/заряд* расщ. 791,737 наблюдаемое 792,8 [M+H]⁺ (LCMS).

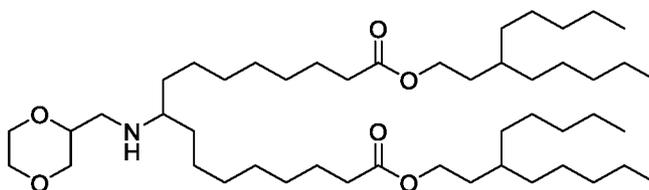
Пример 8. Синтез соединения 8. Бис(3-пентилоктил)-9-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)гептадекандиоат



Соединение 8 получали в соответствии с протоколом, описанным для соединения 6, с применением тетраэтил-8-оксопентадекан-1,7,9,15-тетракарбоксилата, 9-оксогептадекандикарбоновой кислоты и бис(3-пентилоктил)-9-оксогептадекандиоата со следующими дополнительными стадиями. Триацетоксигидроборат натрия (43,0 мг,

0,20 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор (тетрагидрофуран-2-ил)метанамина (0,020 мл, 0,20 ммоль), уксусной кислоты (0,012 мл, 0,22 ммоль) и бис(3-пентилоктил)-9-оксогептадекандиоата (49,2 мг, 0,07 ммоль) в 1,2-DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) при 25°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 30 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл) и воды (5 мл) с нас. Na₂CO₃ (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 15 мл). Объединенные органические слои отслаивали, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный осадок очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 35% 20% MeOH/DCM (с 1% NH₄OH) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **соединения 9** (22,60 мг, 40,8%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ ppm 0,9 (t, J=6,9 Гц, 12 H) 1,2 - 1,4 (m, 49 H) 1,4 - 1,5 (m, 6 H) 1,5 - 1,7 (m, 9 H) 1,9 - 2,0 (m, 2 H) 2,0 - 2,1 (m, 1 H) 2,3 (s, 4 H) 2,5 - 2,6 (m, 2 H) 2,7 - 2,8 (m, 1 H) 3,8 (br d, J=7,3 Гц, 1 H) 3,8 (br d, J=7,6 Гц, 1 H) 4,0 (br d, J=5,6 Гц, 1 H) 4,1 - 4,1 (m, 4 H); C₄₈H₉₃NO₅.масса/заряд рассч. 763,705 наблюдаемое 764,9 [M+H]⁺ (LCMS).

Пример 9. Синтез соединения 9. Бис(3-пентилоктил)-9-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)гептадекандиоат



Соединение 9 получали в соответствии с протоколом, описанным для соединения 6, с применением тетраэтил-8-оксопентадекан-1,7,9,15-тетракарбоксилата, 9-оксогептадекандикарбоновой кислоты и бис(3-пентилоктил)-9-оксогептадекандиоата со следующими дополнительными стадиями. Триацетоксигидроборат натрия (36,6 мг, 0,17 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор (1,4-диоксан-2-ил)метанамина (0,017 мл, 0,16 ммоль), уксусной кислоты (9,88 мкл, 0,17 ммоль) и бис(3-пентилоктил)-9-оксогептадекандиоата (39,1 мг, 0,06 ммоль) в 1,2-DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) при 25°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 30 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл) и воды (5 мл) с нас. Na₂CO₃ (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 15 мл). Объединенные органические слои отслаивали, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с

получением неочищенного продукта. Полученный осадок очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 35% 20% MeOH/DCM (с 1% NH₄OH) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **соединения 9** (23,10 г, 51,4%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-*d*₄) δ ppm 0,9 (t, J=7,1 Гц, 12 H) 1,3 - 1,4 (m, 48 H) 1,4 - 1,5 (m, 6 H) 1,6 - 1,6 (m, 8 H) 2,3 (t, J=7,3 Гц, 4 H) 2,5 - 2,6 (m, 2 H) 2,6 (s, 3 H) 3,3 - 3,3 (m, 1 H) 3,6 (s, 1 H) 3,6 - 3,8 (m, 4 H) 3,8 - 3,8 (m, 1 H) 4,1 (s, 4 H); C₄₈H₉₃NO₆ *масса/заряд* расщ. 779,700 наблюдаемое 780,9 [M+H]⁺ (LCMS).

На схеме 3 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примеров 10-12. На стадии g ниже AcOH применяли в качестве добавки в реакции восстановительного аминирования при использовании соответствующих аминов в виде свободного основания.

Схема 3:



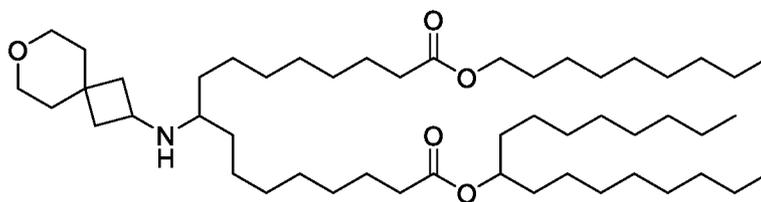
Реагенты: e, f) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; g) NaBH(OAc)₃, AcOH, 1,2-DCE: NMP (4:1)

Пример 10. Синтез соединения 10. 1-(Гептадекан-9-ил)-17-нонил-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гептадекандиоат

Стадия e). Гидрохлорид 3-(((этилимино)метил)амино)-N,N-диметилпропан-1-амина (97 мг, 0,50 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор 9-оксогептадекандикарбоновой кислоты (105,6 мг, 0,34 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (176 мкл, 1,01 ммоль), гептадекан-9-ола (57,5 мг, 0,22 ммоль) и N,N-диметилпиридин-4-амина (8,62 мг, 0,07 ммоль) в DCM (6 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния и повторно растворяли в EtOAc (15 мл), воде (5 мл) и 5% лимонной кислоте (10 мл). Слои разделяли и водный слой три раза экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до

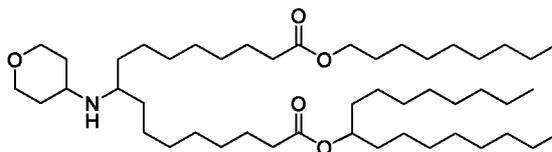
DCM (15 мл). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный осадок очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% 20% MeOH/DCM (с 1% NH_4OH) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **соединения 10** (0,039 г, 75%) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (МГЦ, Метанол- d_4) δ ppm 0,9 (br t, $J=6,5$ Гц, 9 H) 1,3 - 1,4 (m, 56 H) 1,5 - 1,6 (m, 4 H) 1,6 (br d, $J=6,1$ Гц, 6 H) 2,0 (br t, $J=10,2$ Гц, 2 H) 2,3 (br t, $J=7,2$ Гц, 4 H) 2,5 - 2,6 (m, 3 H) 3,2 (br t, $J=7,8$ Гц, 1 H) 4,1 (t, $J=6,5$ Гц, 2 H) 4,6 (s, 2 H) 4,7 (s, 2 H) 4,9 - 4,9 (m, 1 H); $C_{49}H_{93}NO_5$ расщ. 775,705 наблюдаемое 776,8 $[M+H]^+$ (LCMS).

Пример 11. Синтез соединения 11. 1-(Гептадекан-9-ил)-17-нонил-9-((7-оксаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино)гептадекандиоат



Соединение 11 получали в соответствии с протоколом, описанным для соединения 10, с применением 17-(гептадекан-9-илокси)-9,17-диоксогептадекановой кислоты и 1-(гептадекан-9-ил)-17-нонил-9-оксогептадекандиоата со следующими дополнительными стадиями. Триацетоксигидроборат натрия (34,3 мг, 0,16 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор 1-(гептадекан-9-ил)-17-нонил-9-оксогептадекандиоата (43,9 мг, 0,06 ммоль) и хлорида 7-оксаспиро[3.5]нонан-2-аминия (27,6 мг, 0,16 ммоль) в 1,2-DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 50 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл), воды (5 мл) и нас. Na_2CO_3 (5 мл). Слои разделяли и водный слой три раза экстрагировали с помощью DCM (15 мл). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный осадок очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% 20% MeOH/DCM (с 1% NH_4OH) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **соединения 11** (0,029 г, 55,4%) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (500 МГЦ, Метанол- d_4) δ ppm 0,9 (t, $J=6,8$ Гц, 9 H) 1,3 - 1,4 (m, 56 H) 1,5 - 1,6 (m, 8 H) 1,6 (br d, $J=5,6$ Гц, 8 H) 2,2 - 2,3 (m, 2 H) 2,3 - 2,3 (m, 4 H) 2,5 (br t, $J=5,4$ Гц, 1 H) 3,3 - 3,4 (m, 1 H) 3,5 - 3,6 (m, 2 H) 3,6 - 3,7 (m, 2 H) 4,1 (s, 2 H) 4,9 - 4,9 (m, 1 H); $C_{51}H_{97}NO_5$ масса/заряд расщ. 803,737 наблюдаемое 804,7 $[M+H]^+$ (LCMS).

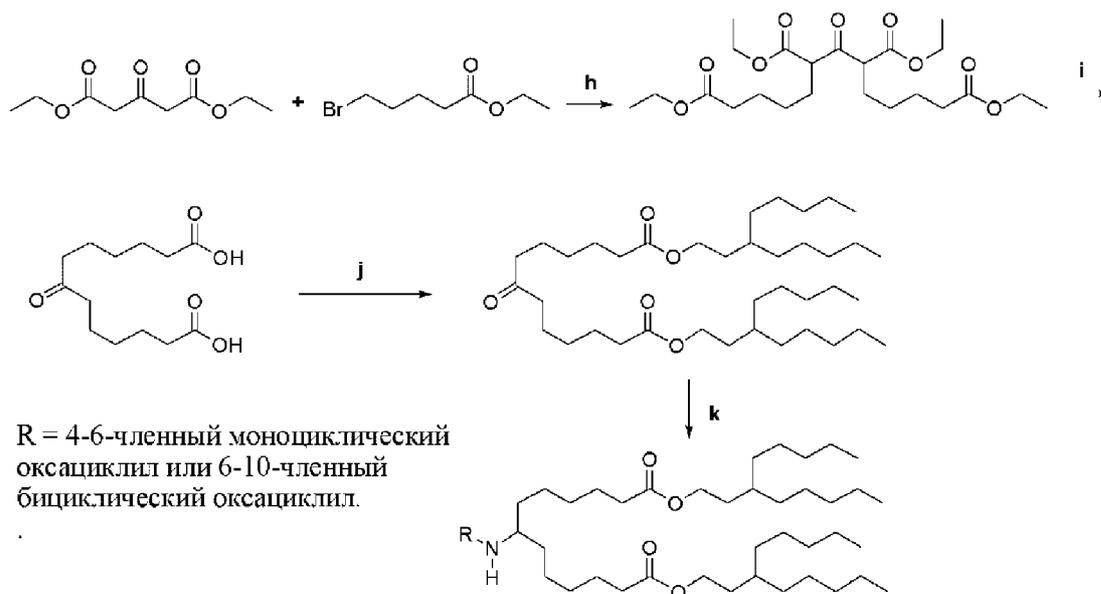
Пример 12. Синтез соединения 12. 1-(Гептадекан-9-ил)-17-нонил-9-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)гептадекандиоат



Соединение 12 получали в соответствии с протоколом, описанным для соединения 10, с применением 17-(гептадекан-9-илокси)-9,17-диоксогептадекановой кислоты и 1-(гептадекан-9-ил)-17-нонил-9-оксогептадекандиоата со следующими дополнительными стадиями. Триацетоксигидроборат натрия (30,2 мг, 0,14 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор тетрагидро-2Н-пиран-4-амина (12,65 мкл, 0,12 ммоль), 1-(гептадекан-9-ил)-17-нонил-9-оксогептадекандиоата (46,1 мг, 0,07 ммоль) и уксусной кислоты (163 мкл, 0,16 ммоль) в 1,2-DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 40 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл), воды (5 мл) и нас. Na₂CO₃ (5 мл). Слои разделяли и водный слой три раза экстрагировали с помощью DCM (15 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный осадок очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 45% 20% MeOH/DCM (с 1% NH₄OH) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **соединения 12** (0,028 г, 53,8%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (Метанол-d₄) δ ppm 0,9 (br t, J=6,3 Гц, 9 H) 1,3 - 1,3 (m, 27 H) 1,3 - 1,5 (m, 31 H) 1,5 - 1,6 (m, 4 H) 1,6 - 1,7 (m, 6 H) 1,8 (br d, J=12,5 Гц, 2 H) 2,3 (s, 4 H) 2,7 - 2,7 (m, 1 H) 2,8 (br t, J=10,5 Гц, 1 H) 3,4 (br t, J=11,7 Гц, 2 H) 3,9 (br d, J=10,8 Гц, 2 H) 4,0 - 4,1 (m, 2 H) 4,9 - 4,9 (m, 1 H); C₄₈H₉₃NO₅ рассч. 763,705 наблюдаемое 764,8 [M+H]⁺ (LCMS).

На схеме 4 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примеров 13 и 45. На стадии k ниже AcOH применяли в качестве добавки в реакции восстановительного аминирования при использовании соответствующих аминов в виде свободного основания.

Схема 4:



Реагенты: h) NaOEt, EtOH; i) конц. HCl, AcOH; j) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; k) NaBH(OAc)₃, AcOH, 1,2-DCE: NMP (4:1)

Пример 13. Синтез соединения 13. Бис(3-пентилоктил)-7-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)тридекандиоат

Стадия h). Этанолат натрия (1,111 г, 16,32 ммоль) порциями добавляли в перемешиваемый раствор диэтил-3-оксопентандиоата (1,977 мл, 10,88 ммоль) в этаноле (абсолютный, 99,5%) (10 мл) при 81°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при 81°C в течение 1 часа. В него по каплям добавляли этил-5-бромпентаноат (3,87 мл, 24,48 ммоль) и перемешивали при 81 градусе C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали, растворитель выпаривали и реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (25 мл) и промывали насыщенным водным NaCl (25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением **тетраэтил-6-оксоундекан-1,5,7,11-тетракарбоксилата** (3,28 г, 65,8%) в виде бледно-желтой жидкости. ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 1,2 - 1,4 (m, 16 H) 1,6 - 1,7 (m, 4 H) 1,8 - 2,0 (m, 4 H) 2,3 - 2,4 (m, 4 H) 4,1 - 4,3 (m, 10 H).

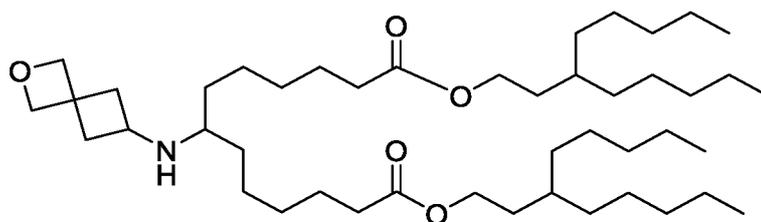
Стадия i). Хлорид водорода (17,65 мл, 214,99 ммоль) медленно добавляли в перемешиваемый раствор тетраэтил-6-оксоундекан-1,5,7,11-тетракарбоксилата (3,821 г, 8,33 ммоль) в уксусной кислоте (8,5 мл) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при 102°C в течение 18 часов с обратным охладителем и отводным отверстием для

избавления от избытка газообразного HCl. Реакционную смесь охлаждали до к. т., и выливали реакционную смесь на ледяную воду (50 мл) и оставляли отстаиваться в течение 30 мин. Осадок собирали путем фильтрования, промывали холодной водой (3 x 20 мл) и высушивали под вакуумом с получением неочищенного материала в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством кристаллизации из ацетона с получением **7-оксотридекандикарбоновой кислоты** (0,283 г, 13,15%) в виде белого порошка. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,2 - 1,2 (m, 4 H) 1,4 (m, 8 H) 2,2 (t, J=7,3 Гц, 4 H) 2,4 (t, J=7,3 Гц, 4 H); C₁₃H₂₂O₅ *масса/заряд* расщ. 258,147 наблюдаемое 257,1 [M-H]⁻ (LCMS).

Стадия j). Гидрохлорид 3-(((этилимино)метил)амино)-N,N-диметилпропан-1-амина (204 мг, 1,06 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор 7-оксотридекандикарбоновой кислоты (101,8 мг, 0,39 ммоль), 3-пентилоктан-1-ола (процедуры получения 3-пентилоктан-1-ола см. в WO 2013/086354, с. 191) (197 мг, 0,99 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (275 мкл, 1,58 ммоль) и N,N-диметилпиридин-4-амина (9,63 мг, 0,08 ммоль) в DCM (7 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 24 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH₄Cl (15 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл), органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением бесцветного масла. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **бис(3-пентилоктил)-7-оксотридекандиоата** (0,227 г, 92%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 0,9 (t, J=7,1 Гц, 12 H) 1,2 - 1,4 (m, 36 H) 1,4 (br d, J=5,0 Гц, 2 H) 1,5 - 1,7 (m, 12 H) 2,3 (t, J=7,5 Гц, 4 H) 2,4 (t, J=7,5 Гц, 4 H) 4,1 (t, J=7,1 Гц, 4 H).

Стадия k).

Соединение 13

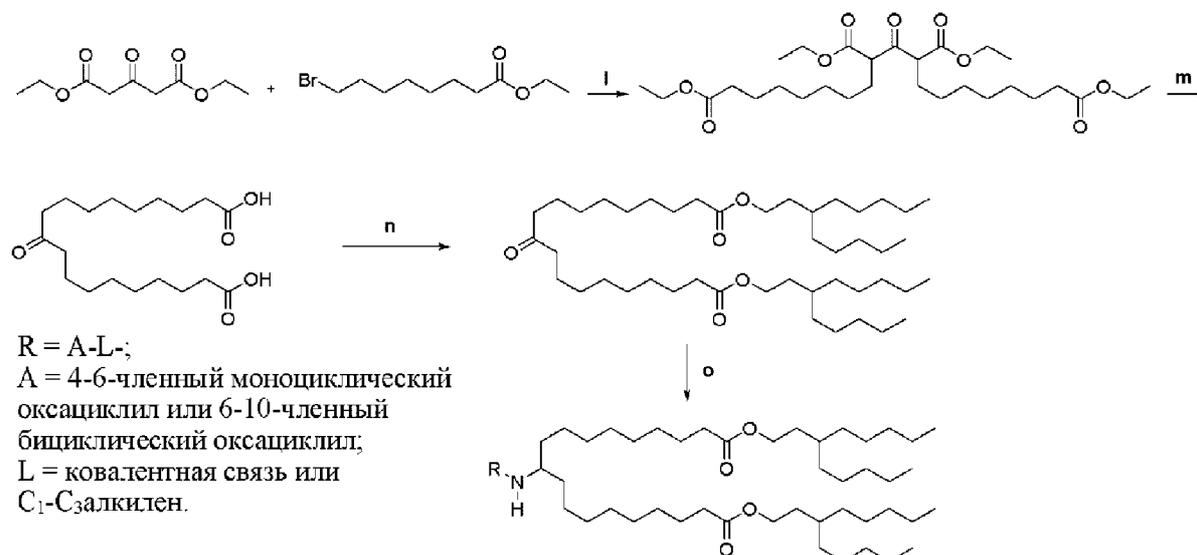


Триацетоксигидроборат натрия (44,2 мг, 0,21 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор бис(3-пентилоктил)-7-оксотридекандиоата (52 мг, 0,08 ммоль) и хлорида 2-оксапиро[3.3]гептан-6-аминия (30,0 мг, 0,20 ммоль) в NMP (0,500 мл) и 1,2-

DCE (2 мл) при 25°C в атмосфере аргона. Полученную суспензию перемешивали при 25°C в течение 40 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл), воды (5 мл) и нас. Na₂CO₃ (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 15 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный осадок очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% 20% MeOH/DCM (с 1% NH₄OH) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **соединения 13** (0,025 мг, 41,8%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ ppm 0,9 - 1,0 (m, 12 H) 1,3 - 1,4 (m, 44 H) 1,4 - 1,5 (m, 2 H) 1,5 - 1,7 (m, 8 H) 1,9 - 2,0 (m, 2 H) 2,3 (t, J=7,3 Гц, 4 H) 2,4 - 2,6 (m, 3 H) 3,2 (t, J=7,7 Гц, 1 H) 4,1 (t, J=6,8 Гц, 4 H) 4,6 (s, 2 H) 4,7 (s, 2 H); C₄₈H₉₃NO₅. *масса/заряд* расщ. 719,643 наблюдаемое 720,7 [M+H]⁺ (LCMS).

На схеме 5 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примеров 14-18. На стадии о ниже AcOH применяли в качестве добавки в реакции восстановительного аминирования при использовании соответствующих аминов в виде свободного основания.

Схема 5:



Реагенты: 1) NaOEt, EtOH; m) конц. HCl, AcOH; n) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; o) NaBH(OAc)₃, AcOH, 1,2-DCE: NMP (4:1)

Пример 14. Синтез соединения 14. Бис(3-пентилоктил)-10-((2-оксапиристо[3.3]гептан-6-ил)амино)нонадекандиоат

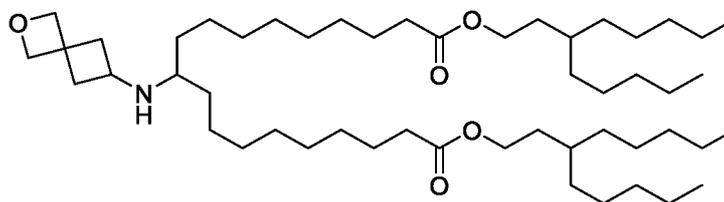
Стадия 1). Этанолат натрия (2,52 г, 37,09 ммоль) порциями добавляли в перемешиваемый раствор диэтил-3-оксопентандиоата (4,49 мл, 24,73 ммоль) в этаноле (абсолютный, 99,5%) (15 мл) при 25°C в течение периода, составлявшего 10 минут, в атмосфере аргона.

Полученную суспензию перемешивали при 81°C в течение 1 часа. В реакционную смесь по каплям добавляли этил-8-бромоктаноат (12,53 мл, 59,35 ммоль) и суспензию перемешивали при 81°C в течение дополнительных 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до к. т., и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния, и повторно растворяли в DCM (50 мл), и последовательно промывали водой (50 мл), насыщенным водным хлоридом натрия (50 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **тетраэтил-9-оксогептадекан-1,8,10,17-тетракарбоксилата** (8,80 г, 65,6%) в виде бледно-желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 1,2 - 1,4 (m, 28 H) 1,6 - 1,7 (m, 4 H) 1,7 - 1,9 (m, 4 H) 2,2 - 2,3 (m, 4 H) 4,1 - 4,2 (m, 10 H). *Стадия m*). Хлорид водорода (34,4 мл, 418,34 ммоль) медленно добавляли в перемешиваемый раствор тетраэтилтетраэтил-9-оксогептадекан-1,8,10,17-тетракарбоксилата (8,8 г, 16,21 ммоль) в уксусной кислоте (21 мл) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при 102°C в течение 18 часов с обратным охладителем и отводным отверстием для избавления от избытка газообразного HCl. Реакционную смесь охлаждали до к. т., и выливали реакционную смесь на ледяную воду (40 мл), и оставляли отстаиваться в течение 30 мин. Осадок собирали путем фильтрования, промывали холодной водой (3 x 20 мл) и высушивали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде бледно-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством кристаллизации из ацетона с получением **10-оксононадекандикарбоновой кислоты** (1,963 г, 35,3%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,2 (br s, 16 H) 1,4 - 1,5 (m, 8 H) 2,2 (t, J=7,3 Гц, 4 H) 2,3 - 2,4 (m, 4 H) 12,0 (br s, 2 H); C₁₉H₃₄O₅ *масса/заряд* расщ. 342,241 наблюдаемое 341,2 [M-H]⁻ (LCMS). *Стадия n*). Гидрохлорид 3-(((этилимино)метиленамино)-N,N-диметилпропан-1-амина (272 мг, 1,42 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор 10-оксононадекандикарбоновой кислоты (180 мг, 0,53 ммоль), N,N-диметилпиридин-4-амина (9,63 мг, 0,08 ммоль), 3-пентилоктан-1-ола (процедуры получения 3-пентилоктан-1-ола см. в WO 2013/086354, с. 191) (253 мг, 1,26 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (330 мкл, 1,89 ммоль) в DCM (8 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл) и воды (15 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью 0,5 M

лимонной кислоты (15 мл) и насыщенного водного NaCl (15 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный осадок очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 30% гексанов в EtOAc. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **бис(3-пентилоктил)-10-оксононадекандиоата** (0,343 г, 92%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 0,9 (t, J=7,1 Гц, 12 H) 1,2 - 1,4 (m, 48 H) 1,4 (br s, 2 H) 1,5 - 1,6 (m, 12 H) 2,3 (t, J=7,5 Гц, 4 H) 2,3 - 2,4 (m, 4 H) 4,0 - 4,1 (m, 4 H).

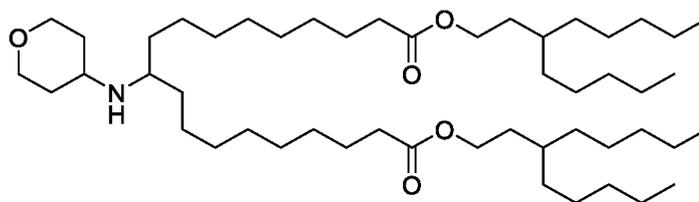
Стадия о).

Соединение 14



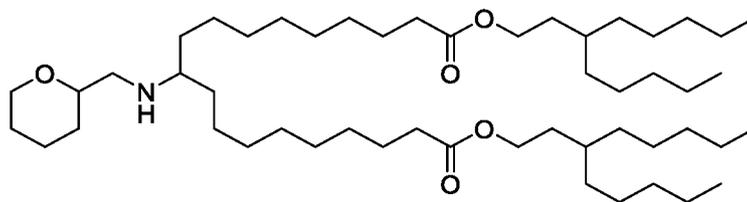
Триацетоксигидроборат натрия (54,4 мг, 0,26 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор бис(3-пентилоктил)-10-оксононадекандиоата (75,7 мг, 0,11 ммоль) и хлорида 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-аминия (33,6 мг, 0,22 ммоль) в 1,2-DCE (2,4 мл) и NMP (0,6 мл) при 25°C в атмосфере аргона. Полученную суспензию перемешивали при 25°C в течение 40 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл), воды (5 мл) и нас. Na₂CO₃ (5 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 10 мл). Объединенный органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный осадок очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 35% 20% MeOH/DCM (с 1% NH₄OH) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **соединения 14** (0,033 мг, 38,0%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ ppm 0,9 (t, J=7,0 Гц, 12 H) 1,2 - 1,4 (m, 56 H) 1,4 - 1,5 (m, 2 H) 1,5 - 1,6 (m, 8 H) 2,0 (td, J=9,1, 2,8 Гц, 2 H) 2,3 (t, J=7,3 Гц, 4 H) 2,4 - 2,6 (m, 3 H) 3,2 (br t, J=7,8 Гц, 1 H) 4,1 (t, J=6,7 Гц, 4 H) 4,6 (s, 2 H) 4,7 (s, 1 H); C₅₁H₉₇NO₅ масса/заряд расщ. 803,737 наблюдаемое 804,8 [M+H]⁺ (LCMS).

Пример 15. Синтез соединения 15. Бис(3-пентилоктил)-10-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)нонадекандиоат



Соединение 15 получали в соответствии с протоколом, описанным для соединения 14, с применением тетраэтил-9-оксогептадекан-1,8,10,17-тетракарбоксилата, 10-оксононадекандикарбоновой кислоты и бис(3-пентилоктил)-10-оксононадекандиоата со следующими дополнительными стадиями. Триацетоксигидроборат натрия (75 мг, 0,36 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор бис(3-пентилоктил)-10-оксононадекандиоата (93 мг, 0,13 ммоль), уксусной кислоты (22,56 мкл, 0,39 ммоль) и тетрагидро-2Н-пиран-4-амина (32,7 мкл, 0,32 ммоль) в 1,2-DCE (2,4 мл) и NMP (0,6 мл) при 25°C в атмосфере аргона. Полученную суспензию перемешивали при 25°C в течение 50 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл), воды (5 мл) и нас. Na₂CO₃ (5 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 10 мл). Объединенный органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный осадок очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 35% 20% MeOH/DCM (с 1% NH₄OH) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **соединения 15** (0,036 мг, 34,4%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ ppm 0,9 (t, J=7,0 Гц, 12 H) 1,2 - 1,3 (m, 32 H) 1,3 - 1,4 (m, 20 H) 1,4 - 1,5 (m, 8 H) 1,5 - 1,7 (m, 8 H) 1,9 (br d, J=12,5 Гц, 2 H) 2,3 (t, J=7,3 Гц, 4 H) 2,8 - 2,9 (m, 1 H) 2,9 - 3,0 (m, 1 H) 3,4 (br t, J=11,6 Гц, 2 H) 4,0 (br dd, J=11,4, 3,7 Гц, 2 H) 4,1 (s, 4 H); C₅₀H₉₇NO₅ масса/заряд расщ. 791,737 наблюдаемое 792,8 [M+H]⁺ (LCMS).

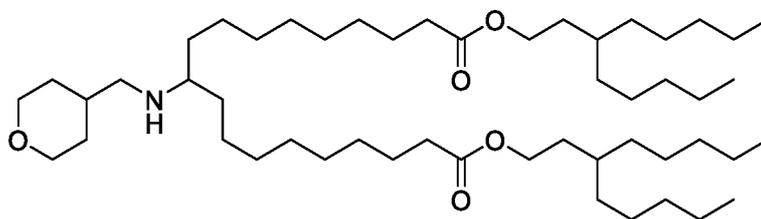
Пример 16. Синтез соединения 16. Бис(3-пентилоктил)-10-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)амино)нонадекандиоат



Соединение 16 получали в соответствии с протоколом, описанным для соединения 14, с применением тетраэтил-9-оксогептадекан-1,8,10,17-тетракарбоксилата, 10-оксононадекандикарбоновой кислоты и бис(3-пентилоктил)-10-оксононадекандиоата со следующими дополнительными стадиями. Триацетоксигидроборат натрия (41,0 мг, 0,19 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор бис(3-пентилоктил)-10-

оксононадекандиоата (50,7 мг, 0,07 ммоль) и хлорида (тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метанамина (27,2 мг, 0,18 ммоль) в 1,2-DCE (2,0 мл) и NMP (0,6 мл) при 25°C в атмосфере аргона. Полученную суспензию перемешивали при 25°C в течение 50 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл), воды (5 мл) и нас. Na₂CO₃ (5 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (5 x 10 мл). Объединенный органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный осадок очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 35% 20% MeOH/DCM (с 1% NH₄OH) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **соединения 16** (26,9 мг, 46,5%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ ppm 0,9 (t, J=7,0 Гц, 12 H) 1,3 (br d, J=13,8 Гц, 54 H) 1,4 - 1,5 (m, 6 H) 1,5 - 1,7 (m, 12 H) 1,8 - 1,9 (m, 1 H) 2,3 (s, 4 H) 2,5 - 2,6 (m, 2 H) 2,6 - 2,7 (m, 1 H) 3,4 - 3,5 (m, 2 H) 3,9 - 4,0 (m, 1 H) 4,1 - 4,1 (m, 4 H); C₅₁H₉₉NO₅ масса/заряд расщ. 805,752 наблюдаемое 807,0 [M+H]⁺ (LCMS).

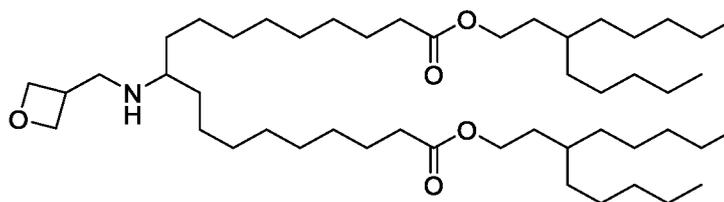
Пример 17. Синтез соединения 17. Бис(3-пентилоктил)-10-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)нонадекандиоат



Соединение 17 получали в соответствии с протоколом, описанным для соединения 14, с применением тетраэтил-9-оксогептадекан-1,8,10,17-тетракарбоксилата, 10-оксононадекандикарбоновой кислоты и бис(3-пентилоктил)-10-оксононадекандиоата со следующими дополнительными стадиями. Триацетоксигидроборат натрия (43,0 мг, 0,20 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор бис(3-пентилоктил)-10-оксононадекандиоата (53,2 мг, 0,08 ммоль), уксусной кислоты (12,91 мкл, 0,23 ммоль) и (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина (17,84 мкл, 0,16 ммоль) в 1,2-DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 45 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл), воды (5 мл) и нас. Na₂CO₃ (5 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный осадок очищали посредством флэш-хроматографии

на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 35% 20% MeOH/DCM (с 1% NH₄OH) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **соединения 17** (28 г, 45,7%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ ppm 0,9 - 0,9 (m, 12 H) 1,2 - 1,4 (m, 54 H) 1,4 - 1,5 (m, 6 H) 1,6 - 1,6 (m, 8 H) 1,7 - 1,8 (m, 3 H) 2,3 (t, J=7,3 Гц, 4 H) 2,5 - 2,6 (m, 3 H) 3,4 - 3,5 (m, 2 H) 3,9 (br dd, J=11,2, 4,0 Гц, 2 H) 4,1 (t, J=6,7 Гц, 4 H); C₅₁H₉₉NO₅ *масса/заряд* рассч. 805,752 наблюдаемое 806,7 [M+H]⁺ (LCMS).

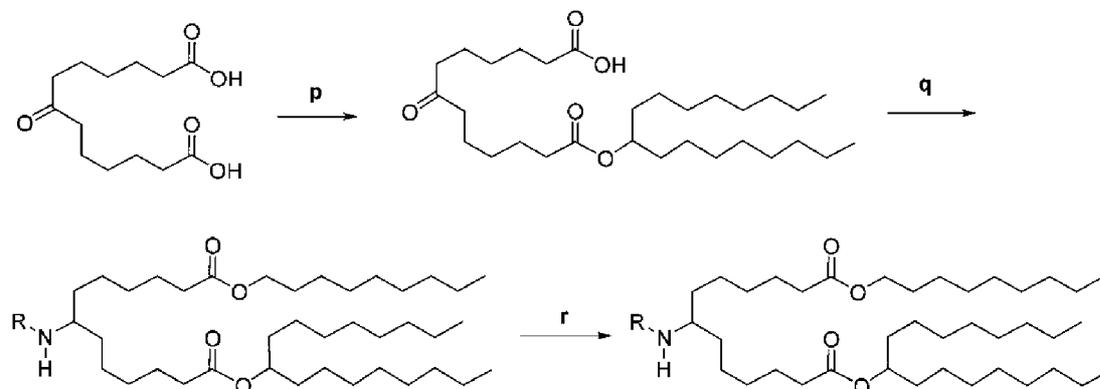
Пример 18. Синтез соединения 18. Бис(3-пентилоктил)-10-((оксетан-3-илметил)амино)нонадекандиоат



Соединение 18 получали в соответствии с протоколом, описанным для соединения 14, с применением тетраэтил-9-оксогептадекан-1,8,10,17-тетракарбоксилата, 10-оксононадекандикарбоновой кислоты и бис(3-пентилоктил)-10-оксононадекандиоата со следующими дополнительными стадиями. Триацетоксигидроборат натрия (31,6 мг, 0,15 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор хлорида оксетан-3-илметанамина (16,40 мг, 0,13 ммоль) и бис(3-пентилоктил)-10-оксононадекандиоата (39,1 мг, 0,06 ммоль) в 1,2-DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 40 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл), воды (5 мл) и нас. Na₂CO₃ (5 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный осадок очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% 20% MeOH/DCM (с 1% NH₄OH) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **соединения 18** (0,017 г, 40,4%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ ppm 0,9 (t, J=6,9 Гц, 12 H) 1,3 (br d, J=18,2 Гц, 52 H) 1,4 - 1,5 (m, 6 H) 1,5 - 1,7 (m, 8 H) 2,3 (t, J=7,2 Гц, 4 H) 2,5 (br t, J=5,7 Гц, 1 H) 2,9 (d, J=7,3 Гц, 2 H) 3,1 - 3,2 (m, 1 H) 4,1 (t, J=6,6 Гц, 4 H) 4,4 (t, J=6,0 Гц, 2 H) 4,8 (t, J=6,9 Гц, 2 H); C₄₉H₉₅NO₅ *масса/заряд* рассч. 777,721 наблюдаемое 778,8 [M+H]⁺ (LCMS).

На схеме 6 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примеров 19 и 20. На стадии г ниже AcOH применяли в качестве добавки в реакции восстановительного аминирования при использовании соответствующих аминов в виде свободного основания.

Схема 6:



R = A-L-;

A = 4-6-членный моноциклический оксацикл или 6-10-членный бициклический оксацикл;
L = ковалентная связь или C₁-C₃алкилен.

Реагенты: p, q) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; г) NaBH(OAc)₃, AcOH, 1,2-DCE: NMP (4:1)

Пример 19. Синтез соединения 19. 1-(Гептадекан-9-ил)-13-нонил-7-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)тридекандиоат

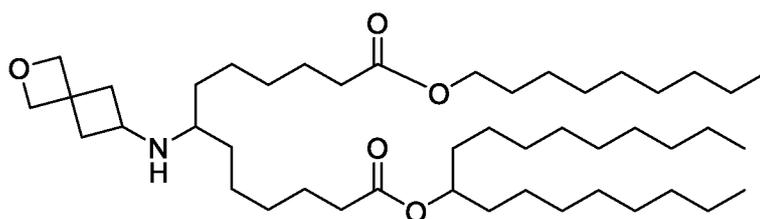
Стадия p). Гидрохлорид 3-(((этилимино)метил)амино)-N,N-диметилпропан-1-амина (202 мг, 1,05 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор 7-оксотридекандикарбоновой кислоты (181,4 мг, 0,70 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (367 мкл, 2,11 ммоль), гептадекан-9-ола (120 мг, 0,47 ммоль) и N,N-диметилпиридин-4-амина (18,02 мг, 0,15 ммоль) в DCM (9 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния и повторно растворяли в EtOAc (15 мл), воде (10 мл) и 5% растворе лимонной кислоты (5 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный осадок очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **13-(гептадекан-9-илокси)-7,13-диоксотридекановой кислоты** (0,102 г, 29,2%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 0,9 (t, J=6,9 Гц, 6 H) 1,2 - 1,3 (m, 21 H) 1,3 - 1,4 (m, 7 H) 1,5 - 1,6 (m, 4 H) 1,6 - 1,7 (m, 8 H) 2,3 (t, J=7,5 Гц, 2 H) 2,3 - 2,5

(m, 6 H) 4,8 - 4,9 (m, 1 H); $C_{30}H_{56}O_5$ масса/заряд расщ. 496,413 наблюдаемое 495,5 [M-H]⁺ (LCMS).

Стадия q). Гидрохлорид 3-(((этилимино)метил)амино)-N,N-диметилпропан-1-амина (83 мг, 0,43 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор 13-(гептадекан-9-илокси)-7,13-диоксотридекановой кислоты (102 мг, 0,21 ммоль), нонан-1-ола (64,2 мкл, 0,37 ммоль), N,N-диметилпиридин-4-амина (5,02 мг, 0,04 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (118 мкл, 0,68 ммоль) в DCM (6 мл) при 0°C в атмосфере азота. Обеспечивали доведение полученного раствора до к. т., перемешивали при 25°C в течение 30 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл) и воды (15 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью 5% раствора лимонной кислоты (10 мл). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(гептадекан-9-ил)-13-нонил-7-оксотридекандиоата** (0,085 г, 66,5%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 0,9 (t, J=6,9 Гц, 9 H) 1,2 - 1,4 (m, 40 H) 1,5 - 1,6 (m, 4 H) 1,6 - 1,7 (m, 10 H) 2,3 (q, J=7,1 Гц, 4 H) 2,4 (t, J=7,4 Гц, 4 H) 4,1 (t, J=6,7 Гц, 2 H) 4,8 - 4,9 (m, 1 H).

Стадия r).

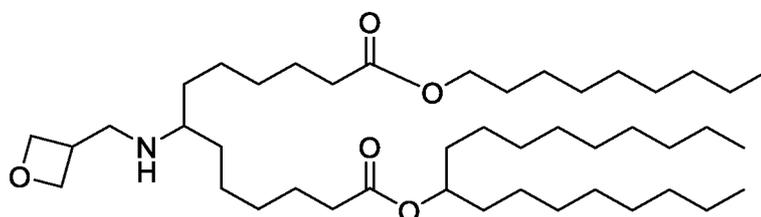
Соединение 19



Триацетоксигидроборат натрия (37,6 мг, 0,18 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемую суспензию 1-(гептадекан-9-ил)-13-нонил-7-оксотридекандиоата (40,9 мг, 0,07 ммоль) и хлорида 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-аминия (23,57 мг, 0,16 ммоль) в 1,2-DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при 25°C в течение 40 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл), воды (5 мл) и нас. Na_2CO_3 (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 15 мл). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с

получением неочищенного продукта. Полученный осадок очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% 20% MeOH/DCM (с 1% NH₄OH) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **соединения 19** (0,023 г, 49,3%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ ppm 0,9 (t, J=6,6 Гц, 9 H) 1,3 - 1,4 (m, 48 H) 1,5 - 1,6 (m, 4 H) 1,6 - 1,7 (m, 6 H) 1,9 - 2,0 (m, 2 H) 2,3 (br t, J=7,2 Гц, 4 H) 2,4 - 2,5 (m, 1 H) 2,5 - 2,6 (m, 2 H) 3,2 (t, J=7,9 Гц, 1 H) 4,1 (t, J=6,6 Гц, 2 H) 4,6 (s, 2 H) 4,7 (s, 2 H) 4,9 - 4,9 (m, 1 H); C₄₅H₈₅NO₅ масса/заряд расч. 719,643 наблюдаемое 720,8 [M+H]⁺ (LCMS).

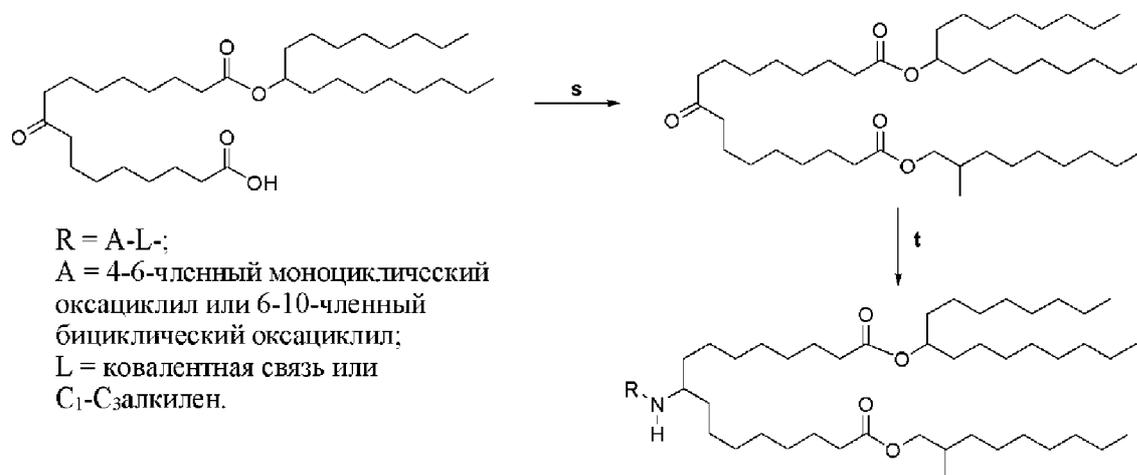
Пример 20. Синтез соединения 20. 1-(Гептадекан-9-ил)-13-нонил-7-((оксетан-3-илметил)амино)тридекандиоат



Соединение 20 получали в соответствии с протоколом, описанным для соединения 19, с применением 13-(гептадекан-9-илокси)-7,13-диоксотридекановой кислоты и 1-(гептадекан-9-ил)-13-нонил-7-оксотридекандиоата со следующими дополнительными стадиями. Триацетоксигидроборат натрия (40,6 мг, 0,19 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемую суспензию 1-(гептадекан-9-ил)-13-нонил-7-оксотридекандиоата (44,2 мг, 0,07 ммоль) и хлорида оксетан-3-илметанамина (21,04 мг, 0,17 ммоль) в 1,2-DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при 25°C в течение 40 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл), воды (5 мл) и нас. Na₂CO₃ (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 15 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный осадок очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 35% 20% MeOH/DCM (с 1% NH₄OH) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **соединения 20** (0,023 г, 46,3%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ ppm 0,9 (s, 9 H) 1,3 - 1,4 (m, 44 H) 1,4 - 1,5 (m, 4 H) 1,5 - 1,6 (m, 4 H) 1,6 - 1,7 (m, 6 H) 2,3 (br t, J=7,2 Гц, 4 H) 2,5 (br t, J=5,6 Гц, 1 H) 2,9 (d, J=7,5 Гц, 2 H) 3,1 - 3,1 (m, 1 H) 4,1 (t, J=6,6 Гц, 2 H) 4,4 (t, J=6,0 Гц, 2 H) 4,8 - 4,8 (m, 2 H) 4,9 - 4,9 (m, 1 H); C₄₃H₈₃NO₅ масса/заряд расч. 693,627 наблюдаемое 694,8 [M+H]⁺ (LCMS).

На схеме 7 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примеров 21 и 22. На стадии t ниже AcOH применяли в качестве добавки в реакции восстановительного аминирования при использовании соответствующих аминов в виде свободного основания.

Схема 7:



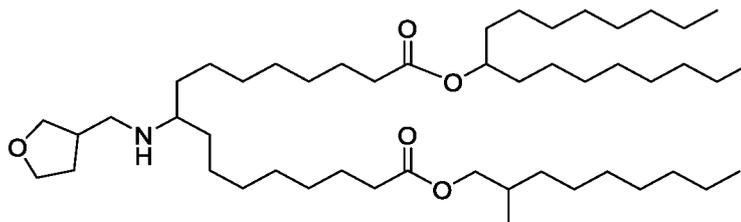
Реагенты: s) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; t) NaBH(OAc)₃, AcOH, 1,2-DCE: NMP (4:1)

Пример 21. Синтез соединения 21. 1-(Гептадекан-9-ил)-17-(2-метилнонил)-9-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)гептадекандиоат

Стадия s). Гидрохлорид 3-(((этилимино)метил)амино)-N,N-диметилпропан-1-амина (66,8 мг, 0,35 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор 2-метилнонан-1-ола (52,5 мг, 0,33 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,104 мл, 0,60 ммоль), N,N-диметилпиридин-4-амина (3,04 мг, 0,02 ммоль) и 17-(гептадекан-9-илокси)-9,17-диоксогептадекановой кислоты (91,7 мг, 0,17 ммоль) в DCM (4 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл), 5% раствора лимонной кислоты (20 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным NaCl (20 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 35% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(гептадекан-9-ил)-17-(2-метилнонил)-9-оксогептадекандиоата** (87 мг, 76%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 0,8 - 0,9 (m, 12 H) 1,2 - 1,4 (m, 48 H) 1,4 - 1,7 (m, 13 H) 2,3 (dt, J=12,4, 7,5 Гц, 4 H) 2,4 (t, J=7,5 Гц, 4 H) 3,8 - 4,0 (m, 2 H) 4,8 - 4,9 (m, 1 H).

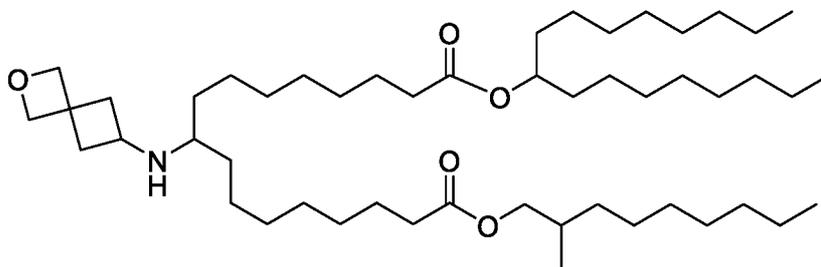
Стадия t).

Соединение 21



Триацетоксигидроборат натрия (29,8 мг, 0,14 ммоль) одной порцией добавляли (через 10 мин) в перемешиваемый раствор 1-(гептадекан-9-ил)-17-(2-метилнонил)-9-оксогептадекандиоата (39 мг, 0,06 ммоль) и (тетрагидрофуран-3-ил)метанамина (0,014 мл, 0,14 ммоль) в 1,2-DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл), воды (5 мл) и нас. Na₂CO₃ (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 15 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный осадок очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% 20% MeOH в DCM (с 1% NH₄OH) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **соединения 21** (30,3 мг, 69,2%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, Methnol-d₄) δ ppm 0,9 - 1,0 (m, 12 H) 1,1 - 1,2 (m, 1 H) 1,2 - 1,4 (m, 52 H) 1,4 - 1,5 (m, 4 H) 1,5 - 1,6 (m, 4 H) 1,6 - 1,7 (m, 5 H) 1,7 - 1,8 (m, 1 H) 2,1 - 2,2 (m, 1 H) 2,3 - 2,4 (m, 4 H) 2,4 - 2,5 (m, 1 H) 2,6 - 2,7 (m, 3 H) 3,5 (dd, J=8,5, 6,2 Гц, 1 H) 3,7 - 3,8 (m, 1 H) 3,8 - 4,0 (m, 4 H) 4,9 - 4,9 (m, 1 H); C₄₉H₉₅NO₅ масса/заряд расч. 777,721 наблюдаемое 778,8 [M+H]⁺ (LCMS).

Пример 22. Синтез соединения 22. 1-(Гептадекан-9-ил)-17-(2-метилнонил)-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гептадекандиоат

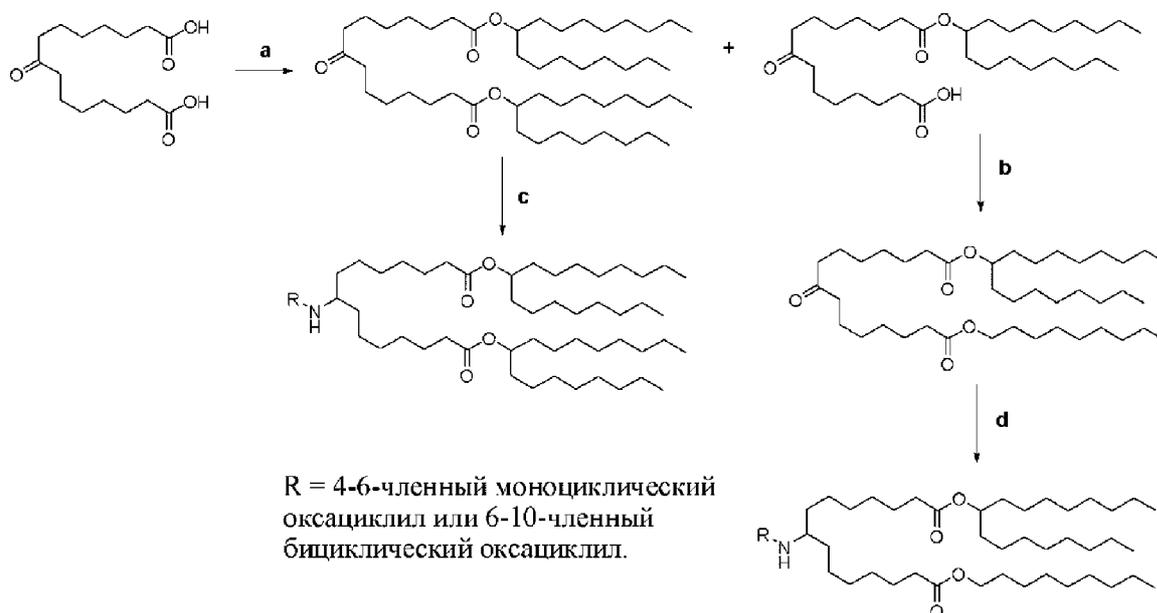


Соединение 22 получали в соответствии с протоколом, описанным для соединения 21, с применением 1-(гептадекан-9-ил)-17-(2-метилнонил)-9-оксогептадекандиоата со следующими дополнительными стадиями. Триацетоксигидроборат натрия (30,7 мг, 0,14 ммоль) одной порцией добавляли (через 10 мин) в перемешиваемый раствор 1-(гептадекан-9-ил)-17-(2-метилнонил)-9-оксогептадекандиоата (40,2 мг, 0,06 ммоль) и

хлорида 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-аминия (20,83 мг, 0,14 ммоль) в 1,2-DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл), воды (5 мл) и нас. Na₂CO₃ (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 15 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный осадок очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% 20% MeOH в DCM (с 1% NH₄OH) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **соединения 22** (12,10 мг, 26,4%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ ppm 0,9 - 1,0 (m, 12 H) 1,3 - 1,4 (m, 56 H) 1,5 - 1,6 (m, 4 H) 1,6 - 1,7 (m, 4 H) 1,7 - 1,8 (m, 1 H) 2,0 - 2,0 (m, 2 H) 2,3 - 2,3 (m, 4 H) 2,5 - 2,6 (m, 3 H) 3,2 - 3,2 (m, 1 H) 3,9 - 4,0 (m, 2 H) 4,6 - 4,6 (m, 2 H) 4,7 - 4,7 (m, 2 H) 4,9 - 4,9 (m, 1 H); C₅₀H₉₅NO₅ масса/заряд расщ. 789,721 наблюдаемое 790,8 [M+H]⁺ (LCMS).

На схеме 8 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примеров 23 и 24.

Схема 8:



Реагенты: a, b) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; c, d) NaBH(OAc)₃, 1,2-DCE: NMP (4:1)

Пример 23. Синтез соединения 23. Ди(гептадекан-9-ил)-8-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)пентадекандиоат

Стадия 1. Ди(гептадекан-9-ил)-8-оксопентадекандиоат и 15-(гептадекан-9-илокси)-8,15-диоксопентадекановая кислота

EDC (0,201 г, 1,05 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор 9-гептадеканола (0,143 г, 0,56 ммоль), 8-оксопентадекандикарбоновой кислоты (0,200 г, 0,70 ммоль), DIPEA (0,378 мл, 2,17 ммоль) и DMAP (0,017 г, 0,14 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния и повторно растворяли в EtOAc (20 мл) и бикарбонате натрия (20 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (EtOAc) (3 x 30 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали с помощью 5% лимонной кислоты (25 мл) и насыщенного водного NaCl (25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **ди(гептадекан-9-ил)-8-оксопентадекандиоата** (0,064 г, 11,99%) и **15-(гептадекан-9-илокси)-8,15-диоксопентадекановой кислоты** (0,102 г, 27,8%) в виде бесцветных масел.

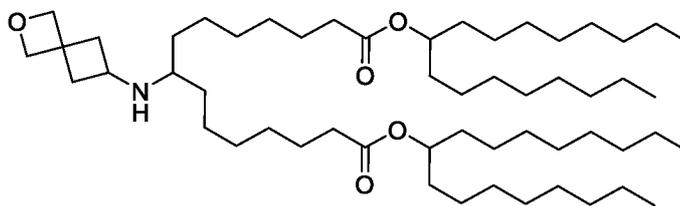
Ди(гептадекан-9-ил)-8-оксопентадекандиоат: ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 22°C) δ ppm 0,88 (12H, t), 1,26 (54H, m), 1,57 (18H, m), 2,24 - 2,31 (4H, t), 2,34 - 2,44 (4H, t), 4,87 (2H, m). 15-(Гептадекан-9-илокси)-8,15-диоксопентадекановая кислота: ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 22°C) δ ppm 0,84 - 0,94 (6H, t), 1,20 - 1,70 (44H, m), 2,24 - 2,45 (8H, m), 4,87 (1H, m).

Стадия 2. 1-(Гептадекан-9-ил)-15-нонил-8-оксопентадекандиоат

EDC (0,054 г, 0,28 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор 15-(гептадекан-9-илокси)-8,15-диоксопентадекановой кислоты (0,071 г, 0,14 ммоль), нонан-1-ола (0,035 мл, 0,20 ммоль), DIPEA (0,073 мл, 0,42 ммоль) и DMAP (3,31 мг, 0,03 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния и повторно растворяли в EtOAc (20 мл) и бикарбонате натрия (20 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (EtOAc) (3 x 30 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(гептадекан-9-ил)-15-нонил-8-оксопентадекандиоата**

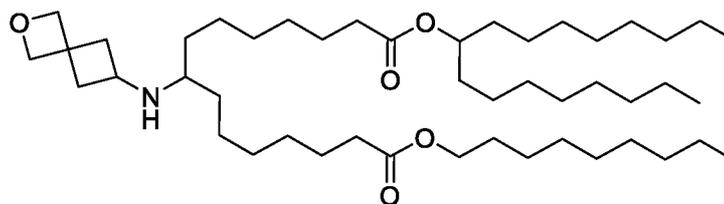
(0,063 г, 71,5%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 0,83 - 0,94 (9H, m), 1,21 - 1,68 (58H, m), 2,22 - 2,33 (4H, m), 2,38 (4H, t), 4,06 (2H, t), 4,87 (1H, m).

Соединение 23:



Триацетоксиборгидрид натрия (0,055 г, 0,26 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор гидрохлорида 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амина (0,038 г, 0,25 ммоль) и ди(гептадекан-9-ил)-8-оксопентадекандиоата (0,0639 г, 0,08 ммоль) в DCE (4 мл) и NMP (1 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и нас. карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH_4OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **ди(гептадекан-9-ил)-8-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)пентадекандиоата** (0,046 г, 64,3%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 22°C) δ ppm 0,83 - 0,94 (12H, m), 1,19 - 1,39 (62H, m), 1,51 (10H, m), 1,58 - 1,66 (4H, m), 1,83 (2H, m), 2,28 (4H, t), 2,37 - 2,44 (1H, m), 2,51 - 2,58 (2H, m), 3,03 - 3,20 (1H, m), 4,57 - 4,62 (2H, s), 4,71 (2H, s), 4,87 (2H, m); $\text{C}_{44}\text{H}_{87}\text{NO}_5$ масса/заряд расщ. 859,799 наблюдаемое 861,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LCMS).

Пример 24. Синтез соединения 24. 1-(Гептадекан-9-ил)-15-нонил-8-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)пентадекандиоат

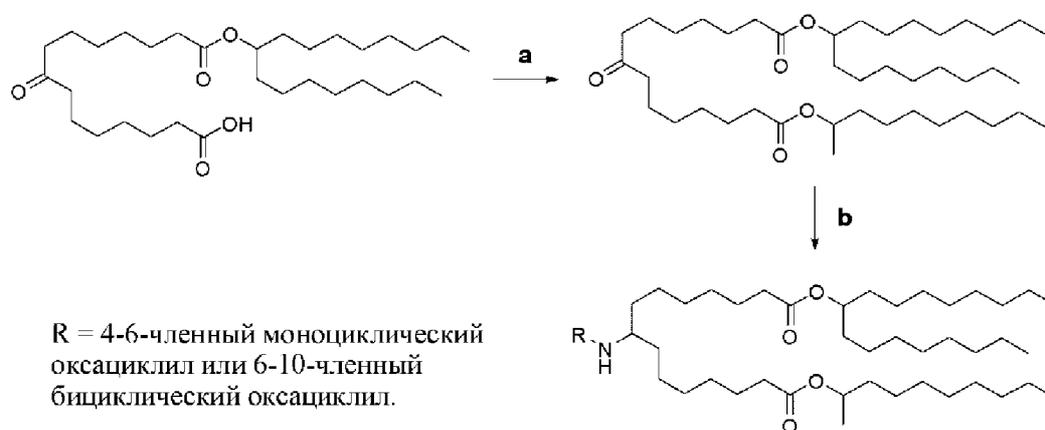


Соединение 24 получали в соответствии с протоколом, описанным для соединения 23, с применением 15-(гептадекан-9-илокси)-8,15-диоксопентадекановой кислоты и 1-(гептадекан-9-ил)-15-нонил-8-оксопентадекандиоата со следующими дополнительными стадиями. Триацетоксиборгидрид натрия (0,062 г, 0,29 ммоль) одной порцией добавляли в

перемешиваемый раствор гидрохлорида 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амина (0,043 г, 0,29 ммоль) и 1-(гептадекан-9-ил)-15-нонил-8-оксопентадекандиоата (0,063 г, 0,10 ммоль) в DCE (4 мл) и NMP (1 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и нас. карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH₄OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **соединения 24** (0,036 г, 49,7%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 22°C) δ ppm 0,82 - 0,96 (9H, m), 1,28 (62H, m), 1,81 - 1,91 (2H, m), 2,25 - 2,35 (4H, m), 2,39 - 2,48 (1H, m), 2,52 - 2,60 (2H, m), 3,11 - 3,20 (1H, m), 4,08 (2H, t), 4,62 (2H, s), 4,73 (2H, s), 4,89 (1H, m); C₄₇H₈₉NO₅ масса/заряд рассч. 747,674 наблюдаемое 748,8 [M+H]⁺ (LCMS).

На схеме 9 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примера 25.

Схема 9:



Реагенты: а) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; б) NaBH(OAc)₃, 1,2-DCE: NMP (4:1)

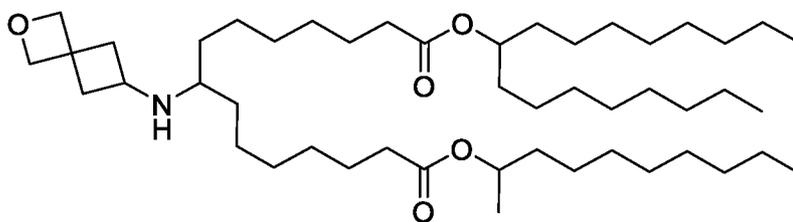
Пример 25. Синтез соединения 25. 1-(Декан-2-ил)-15-(гептадекан-9-ил)-8-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)пентадекандиоат

Стадия 1. 1-(Декан-2-ил)-15-(гептадекан-9-ил)-8-оксопентадекандиоат

EDC (141 мг, 0,73 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемую смесь 15-(гептадекан-9-илокси)-8,15-диоксопентадекановой кислоты (124,1 мг, 0,24 ммоль), декан-2-ола (0,055 мл, 0,50 ммоль), DIPEA (0,169 мл, 0,97 ммоль) и DMAP (5,78 мг, 0,05 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью бикарбоната натрия (25 мл) и DCM (25 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (4 x 25 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(декан-2-ил)-15-(гептадекан-9-ил)-8-оксопентадекандиоата** (87 мг, 55,3%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 22°C) δ ppm 0,89 (9H, t), 1,16 - 1,70 (61H, m), 2,27 (4H, m), 2,33 - 2,45 (4H, m), 4,80 - 4,97 (2H, m).

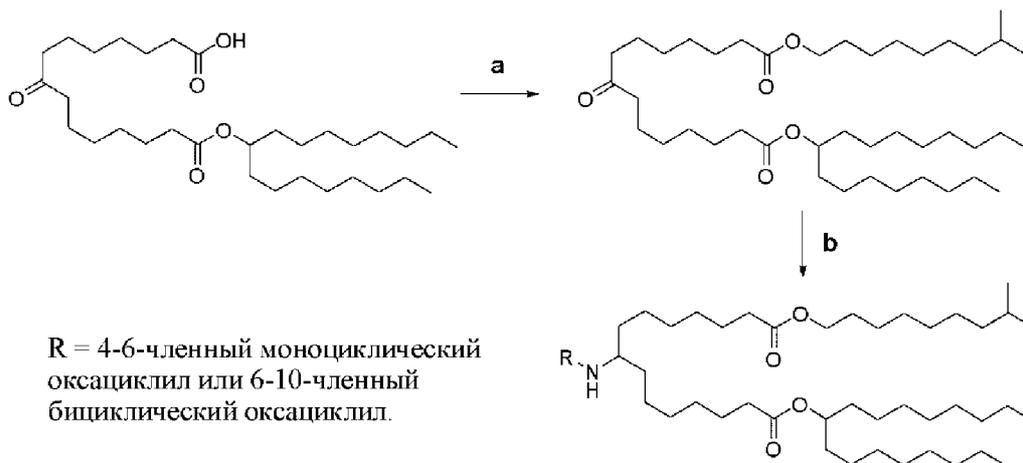
Соединение 25:



Триацетоксиборгидрид натрия (25,8 мг, 0,12 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор гидрохлорида 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амина (16,20 мг, 0,11 ммоль) и 1-(декан-2-ил)-15-(гептадекан-9-ил)-8-оксопентадекандиоата (30 мг, 0,05 ммоль) в DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и нас. карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH₄OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(декан-2-ил)-15-(гептадекан-9-ил)-8-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)пентадекандиоата** (18,20 мг, 52,9%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄, 27°C) δ ppm 0,92 (9H, t), 1,19 - 1,71 (65H, m), 1,93 - 2,08 (2H, m), 2,26 - 2,38 (4H, m), 2,50 - 2,61 (3H, m), 3,17 - 3,29 (1H, m), 4,61 (2H, s), 4,74 (2H, s), 4,87 - 4,94 (2H, m); C₄₈H₉₁NO₅ масса/заряд расщ. 761,690 наблюдаемое 762,7 [M+H]⁺ (LCMS).

На схеме 10 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примера 26.

Схема 10:



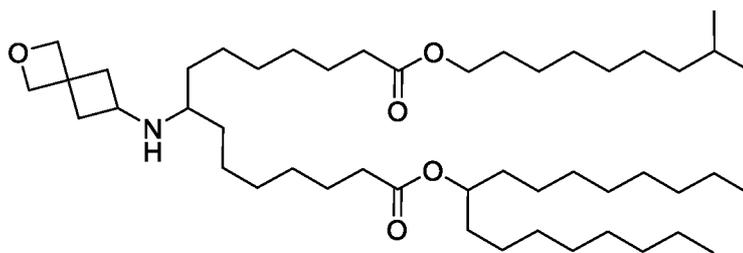
Реагенты: а) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; б) NaBH(OAc)₃, 1,2-DCE: NMP (4:1)

Пример 26. Синтез соединения 26. 1-(Гептадекан-9-ил)-15-(8-метилнонил)-8-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)пентадекандиоат

Стадия 1. 1-(Гептадекан-9-ил)-15-(8-метилнонил)-8-оксопентадекандиоат

EDC (0,023 г, 0,12 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор 15-(гептадекан-9-илокси)-8,15-диоксопентадекановой кислоты (0,03 г, 0,06 ммоль), 8-метилнонан-1-ола (0,019 г, 0,12 ммоль), DIPEA (0,031 мл, 0,18 ммоль) и DMAP (1,397 мг, 0,01 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния и повторно растворяли в EtOAc (20 мл) и бикарбонате натрия (20 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (EtOAc) (3 x 30 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали с помощью 5% лимонной кислоты (25 мл) и насыщенного водного NaCl (25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(гептадекан-9-ил)-15-(8-метилнонил)-8-оксопентадекандиоата** (0,028 г, 72,3%) в виде бесцветных масел. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 23°C) δ ppm 0,82 - 0,93 (12H, m), 1,10 - 1,19 (2H, m), 1,21 - 1,40 (40H, m), 1,46 - 1,68 (15H, m), 2,25 - 2,34 (4H, m), 2,38 (4H, t), 4,06 (2H, t), 4,80 - 4,94 (1H, m).

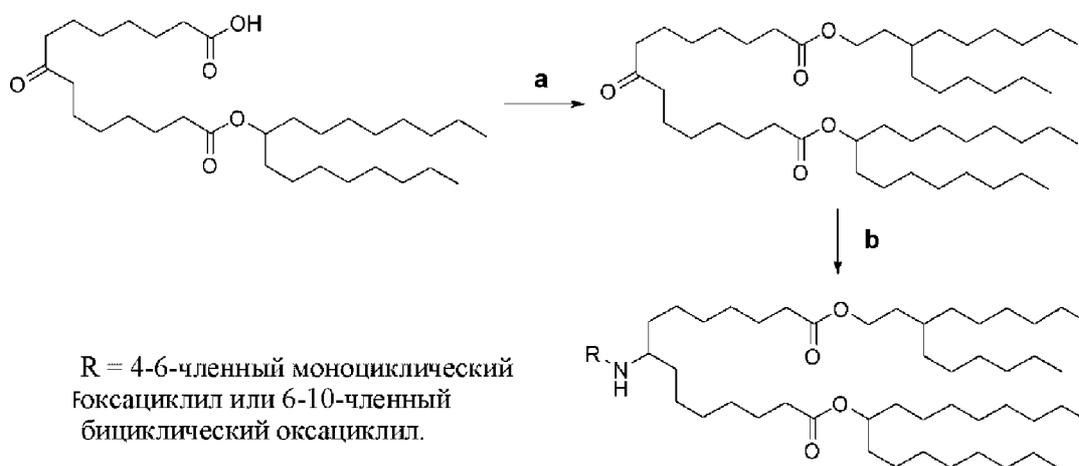
Соединение 26:



Триацетоксиборгидрид натрия (0,026 г, 0,12 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор гидрохлорида 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амина (0,019 г, 0,12 ммоль) и 1-(гептадекан-9-ил)-15-(8-метилнонил)-8-оксопентадекандиоата (0,0275 г, 0,04 ммоль) в DCE (4 мл) и NMP (1 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и нас. карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH₄OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(гептадекан-9-ил)-15-(8-метилнонил)-8-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)пентадекандиоата** (0,023 г, 72,3%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 0,84 - 0,93 (12H, m), 1,12 - 1,68 (61H, m), 1,79 - 1,91 (2H, m), 2,29 (4H, m), 2,38 - 2,47 (1H, m), 2,50 - 2,59 (2H, m), 3,07 - 3,18 (1H, m), 4,06 (2H, t), 4,60 (2H, s), 4,71 (2H, s), 4,87 (1H, m); C₄₈H₉₁NO₅ масса/заряд рассч. 761,690 наблюдаемое 762,9 [M+H]⁺ (LCMS).

На схеме 11 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примера 27.

Схема 11:



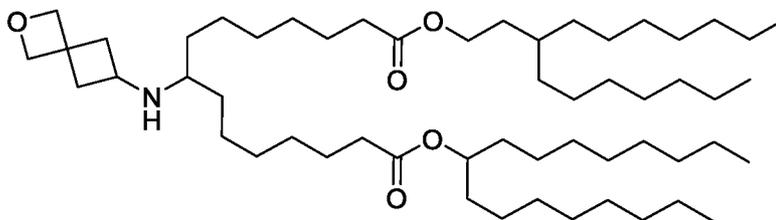
Реагенты: а) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; б) NaBH(OAc)₃, 1,2-DCE: NMP (4:1)

Пример 27. Синтез соединения 27. 1-(Гептадекан-9-ил)-15-(3-гептилдецил)-8-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)пентадекандиоат

Стадия 1. 1-(Гептадекан-9-ил)-15-(3-гексилнионил)-8-оксопентадекандиоат

EDC (46,0 мг, 0,24 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемую смесь 15-(гептадекан-9-илокси)-8,15-диоксопентадекановой кислоты (60 мг, 0,11 ммоль), 3-гептилдекан-1-ола (44,0 мг, 0,17 ммоль), DIPEA (0,082 мл, 0,47 ммоль) и DMAP (2,79 мг, 0,02 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью бикарбоната натрия (25 мл) и DCM (25 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (4 x 25 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 20% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(гептадекан-9-ил)-15-(3-гептилдецил)-8-оксопентадекандиоата** (60,0 мг, 68,8%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 21°C) δ ppm 0,89 (12H, m), 1,26 (71H, m), 2,24 - 2,32 (4H, m), 2,34 - 2,42 (4H, t), 4,03 - 4,13 (2H, t), 4,81 - 4,91 (1H, m).

Соединение 27:

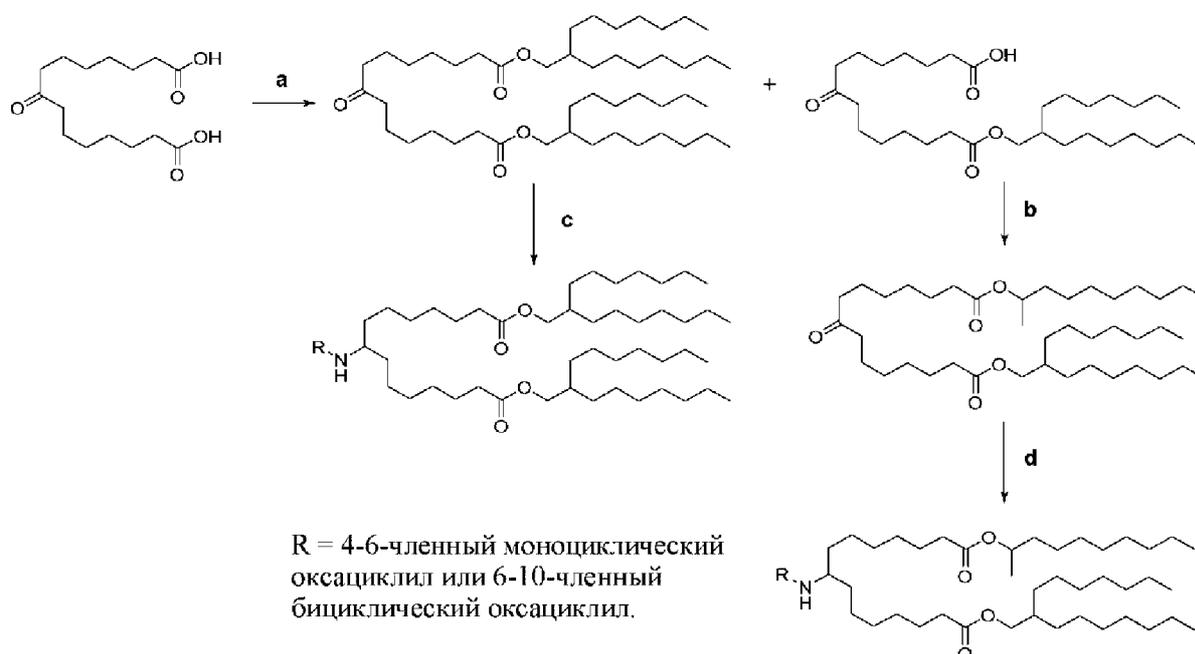


Триацетоксиборгидрид натрия (0,019 г, 0,09 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор гидрохлорида 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амина (0,013 г, 0,09 ммоль) и 1-(гептадекан-9-ил)-15-(3-гептилдецил)-8-оксопентадекандиоата (0,0223 г, 0,03 ммоль) в DCE (4 мл) и NMP (1 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и нас. карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH₄OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт,

концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(гептадекан-9-ил)-15-(3-гептилдецил)-8-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)пентадекандиоата** (0,014 г, 55,7%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 0,89 (12H, m), 1,20 - 1,68 (75H, m), 1,81 - 1,93 (2H, m), 2,23 - 2,34 (4H, m), 2,40 - 2,49 (1H, m), 2,51 - 2,60 (2H, m), 3,07 - 3,21 (1H, m), 4,05 - 4,12 (2H, t), 4,60 (2H, s), 4,71 (2H, s), 4,82 - 4,92 (1H, m); $\text{C}_{55}\text{H}_{105}\text{NO}_5$ масса/заряд расщ. 859,799 наблюдаемое 861,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LCMS).

На схеме 12 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примеров 28 и 29.

Схема 12:



Реагенты: a, b) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; c, d) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, 1,2-DCE: NMP (4:1)

Пример 28. Синтез соединения 28. Бис(2-гептилнонил)-8-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)пентадекандиоат

Стадия 1. Бис(2-гептилнонил)-8-оксопентадекандиоат и 15-((2-гептилнонил)окси)-8,15-диоксопентадекановая кислота

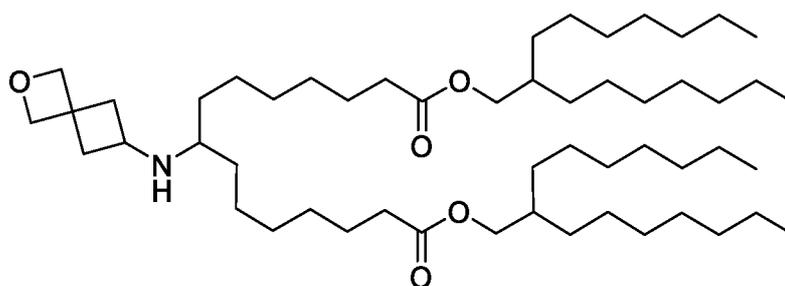
EDC (0,201 г, 1,05 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор 2-гептилнонан-1-ола (0,135 г, 0,56 ммоль), 8-оксопентадекандикарбоновой кислоты (0,200 г, 0,70 ммоль), DIPEA (0,378 мл, 2,17 ммоль) и DMAP (0,017 г, 0,14 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния и повторно растворяли в EtOAc (20 мл) и бикарбонате натрия (20 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (EtOAc)

(3 x 30 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали с помощью 5% лимонной кислоты (25 мл) и насыщенного водного NaCl (25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **бис(2-гептилнонил)-8-оксопентадекандиоата** (0,060 г, 11,72%) и **15-((2-гептилнонил)окси)-8,15-диоксопентадекановой кислоты** (0,126 г, 35,4%) в виде бесцветных масел. Бис(2-гептилнонил)-8-оксопентадекандиоат: ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 22°C) δ ppm 0,83 - 0,95 (12H, m), 1,19 - 1,37 (56H, m), 1,62 (10H, m), 2,25 - 2,34 (4H, t), 2,38 (4H, t), 3,97 (4H, d). 15-((2-Гептилнонил)окси)-8,15-диоксопентадекановая кислота: ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 22°C) δ ppm 0,83 - 0,95 (6H, m), 1,27 (32H, br m), 1,52 - 1,72 (10H, m), 2,24 - 2,45 (8H, m), 3,97 (2H, d).

Стадия 2. 1-(Декан-2-ил)-15-(2-гептилнонил)-8-оксопентадекандиоат

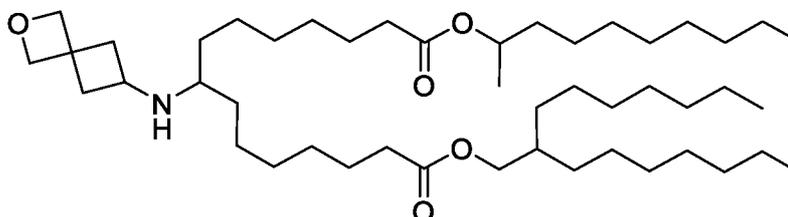
EDC (0,055 г, 0,29 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор 15-((2-гептилнонил)окси)-8,15-диоксопентадекановой кислоты (0,0703 г, 0,14 ммоль), декан-2-ола (0,040 мл, 0,21 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,072 мл, 0,41 ммоль) и N,N-диметилпиридин-4-амин (3,36 мг, 0,03 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния и повторно растворяли в EtOAc (20 мл) и бикарбонате натрия (20 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (EtOAc) (3 x 30 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(декан-2-ил)-15-(2-гептилнонил)-8-оксопентадекандиоата** (0,041 г, 46,2%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 21°C) δ ppm 0,84 - 0,93 (9H, m), 1,15 - 1,70 (58H, m), 2,23 - 2,32 (4H, m), 2,38 (4H, t), 3,94 - 3,99 (2H, d), 4,81 - 4,95 (1H, m).

Соединение 28:



Триацетоксиборгидрид натрия (0,020 г, 0,10 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор гидрохлорида 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амина (0,013 г, 0,08 ммоль) и бис(2-гептилнонил)-8-оксопентадекандиоата (0,026 г, 0,04 ммоль) в DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и нас. карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH₄OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **бис(2-гептилнонил)-8-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)пентадекандиоата** (0,018 г, 60,8%) в виде бесцветного масла. ¹ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 21°C) δ ppm 0,84 - 0,93 (12H, m), 1,20 - 1,41 (64H, m), 1,56 - 1,68 (6H, m), 1,84 - 1,99 (2H, m), 2,30 (4H, sm), 2,41 - 2,49 (1H, m), 2,52 - 2,59 (2H, m), 3,12 - 3,21 (1H, m), 3,97 (4H, d), 4,60 (2H, s), 4,71 (2H, s); C₅₃H₁₀₁NO₅ масса/заряд рассч. 831,768 наблюдаемое 833,0 [M+H]⁺ (LCMS).

Пример 29. Синтез соединения 29. 1-(Декан-2-ил)-15-(2-гептилнонил)-8-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)пентадекандиоат

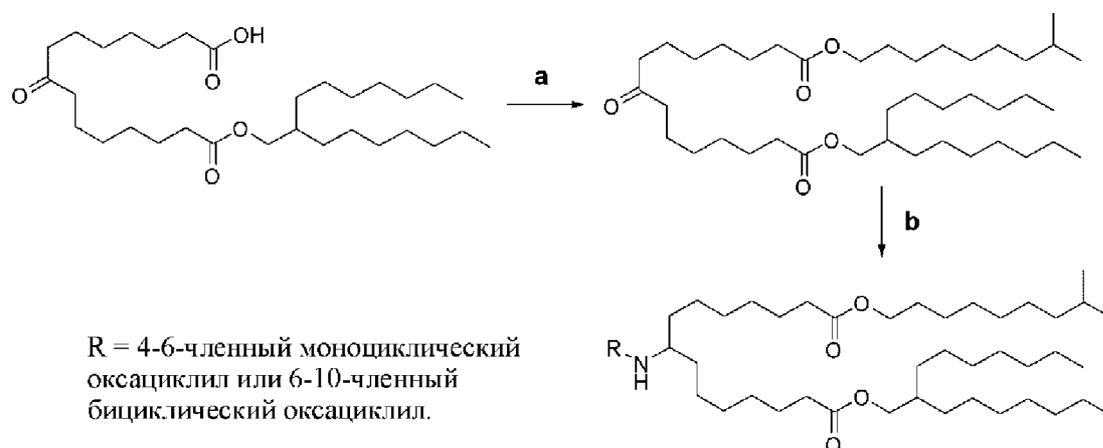


Соединение 29 получали в соответствии с протоколом, описанным для соединения 28, с применением 15-((2-гептилнонил)окси)-8,15-диоксопентадекановой кислоты и 1-(декан-2-ил)-15-(2-гептилнонил)-8-оксопентадекандиоата со следующими дополнительными стадиями. Триацетоксиборгидрид натрия (0,036 г, 0,17 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор гидрохлорида 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амина (0,023 г, 0,15 ммоль) и 1-(декан-2-ил)-15-(2-гептилнонил)-8-оксопентадекандиоата (0,0414 г,

0,06 ммоль) в DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и нас. карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH₄OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(декан-2-ил)-15-(2-гептилнонил)-8-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)пентадекандиоата** (0,028 г, 59,5%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 0,86 - 0,93 (9H, m), 1,16 - 1,74 (62H, m), 1,82 - 1,98 (2H, m), 2,24 - 2,33 (4H, m), 2,39 - 2,48 (1H, m), 2,51 - 2,59 (2H, m), 3,10 - 3,22 (1H, m), 3,94 - 4,01 (2H, m), 4,60 (2H, s), 4,71 (2H, s), 4,85 - 4,94 (1H, m); C₄₇H₈₉NO₅ масса/заряд расч. 747,674 наблюдаемое 748,9 [M+H]⁺ (LCMS).

На схеме 13 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примера 30.

Схема 13:



Реагенты: а) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; б) NaBH(OAc)₃, 1,2-DCE: NMP (4:1)

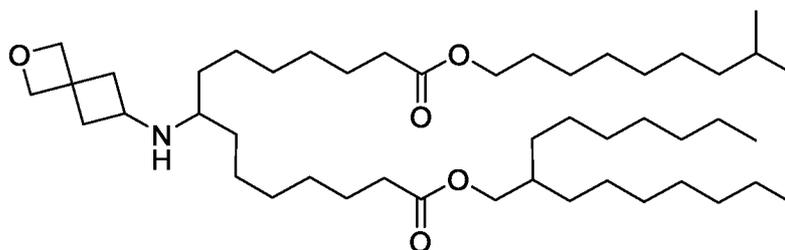
Пример 30. Синтез соединения 30. 1-(2-Гептилнонил)-15-(8-метилнонил)-8-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)пентадекандиоат

Стадия 1. 1-(2-Гептилнонил)-15-(8-метилнонил)-8-оксопентадекандиоат

EDC (0,047 г, 0,25 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор 15-((2-гептилнонил)окси)-8,15-диоксопентадекановой кислоты (0,060 г, 0,12 ммоль), 8-метилнонан-1-ола (0,039 г, 0,25 ммоль), DIPEA (0,064 мл, 0,36 ммоль) и DMAP (2,87 мг, 0,02 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь

концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния и повторно растворяли в EtOAc (20 мл) и бикарбонате натрия (20 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (EtOAc) (3 x 30 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(2-гептилнонил)-15-(8-метилнонил)-8-оксопентадекандиоата** (0,071 г, 93%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 0,87 (12H, m), 1,12 - 1,67 (54H, m), 2,28 (4H, m), 2,34 - 2,41 (4H, m), 3,96 (2H, d), 4,05 (2H, t).

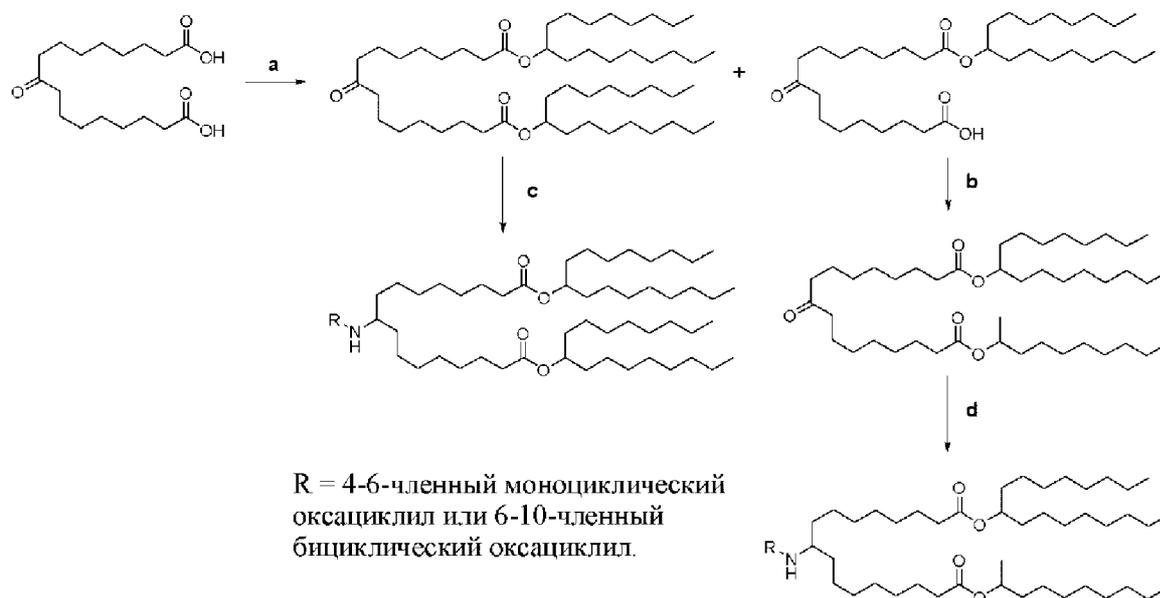
Соединение 30:



Триацетоксиборгидрид натрия (0,069 г, 0,33 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор гидрохлорида 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амина (0,049 г, 0,33 ммоль) и 1-(2-гептилнонил)-15-(8-метилнонил)-8-оксопентадекандиоата (0,071 г, 0,11 ммоль) в DCE (4 мл) и NMP (1 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и нас. карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный осадок дважды очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH₄OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(2-гептилнонил)-15-(8-метилнонил)-8-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)пентадекандиоата** (0,033 г, 40,1%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 0,84 - 0,92 (12H, m), 1,12 - 1,69 (58H, m), 1,81 - 1,92 (2H, m), 2,24 - 2,34 (4H, m), 2,38 - 2,45 (1H, m), 2,50 - 2,59 (2H, m), 3,07 - 3,20 (1H, m), 3,95 - 3,99 (2H, m), 4,06 (2H, t), 4,60 (2H, s), 4,71 (2H, s); C₄₇H₈₉NO₅ масса/заряд расщ. 747,674 наблюдаемое 748,8 [M+H]⁺ (LCMS).

На схеме 14 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примеров 31 и 32.

Схема 14:



Реагенты: а, b) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; с, d) NaBH(OAc)₃, 1,2-DCE: NMP (4:1)

Пример 31. Синтез соединения 31. Ди(гептадекан-9-ил)-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гептадекандиоат

Стадия 1. Ди(гептадекан-9-ил)-9-оксогептадекандиоат и 17-(гептадекан-9-илокси)-9,17-диоксогептадекановая кислота

EDC (0,137 г, 0,72 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор 9-гептадеканола (0,098 г, 0,38 ммоль), 9-оксогептадекандикарбоновой кислоты (0,15 г, 0,48 ммоль), DIPEA (0,258 мл, 1,48 ммоль) и DMAP (0,012 г, 0,10 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния и повторно растворяли в EtOAc (20 мл) и бикарбонате натрия (20 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (EtOAc) (3 x 30 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали с помощью 5% лимонной кислоты (25 мл) и насыщенного водного NaCl (25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **ди(гептадекан-9-ил)-9-оксогептадекандиоата** (0,047 г, 12,50%) и **17-(гептадекан-9-илокси)-9,17-**

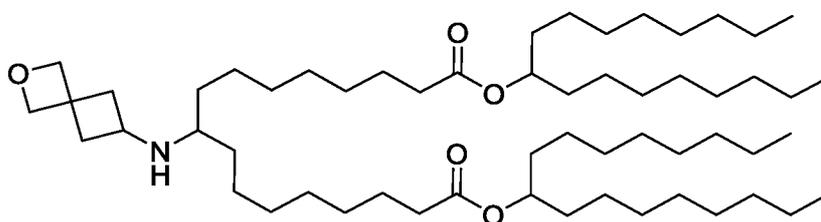
диоксогептадекановой кислоты (0,105 г, 39,7%) в виде бесцветного масла.

Ди(гептадекан-9-ил)-9-оксогептадекандиоат: ^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 22°C) δ ppm 0,88 (12H, t), 1,18 - 1,68 (76H, m), 2,23 - 2,32 (4H, t), 2,35 - 2,42 (4H, t), 4,87 (2H, m). 17-(Гептадекан-9-илокси)-9,17-диоксогептадекановая кислота: ^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 22°C) δ ppm 0,83 - 0,95 (6H, m), 1,18 - 1,39 (36H, m), 1,45 - 1,68 (12H, m), 2,38 (8H, m), 4,77 - 4,96 (1H, m).

Стадия 2. 1-(Декан-2-ил)-15-(2-гептилнонил)-8-оксопентадекандиоат

EDC (0,055 г, 0,29 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор 15-((2-гептилнонил)окси)-8,15-диоксопентадекановой кислоты (0,0703 г, 0,14 ммоль), декан-2-ола (0,040 мл, 0,21 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,072 мл, 0,41 ммоль) и N,N-диметилпиридин-4-амин (3,36 мг, 0,03 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния и повторно растворяли в EtOAc (20 мл) и бикарбонате натрия (20 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (EtOAc) (3 x 30 мл). Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(декан-2-ил)-15-(2-гептилнонил)-8-оксопентадекандиоата** (0,041 г, 46,2%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 21°C) δ ppm 0,84 - 0,93 (9H, m), 1,15 - 1,70 (58H, m), 2,23 - 2,32 (4H, m), 2,38 (4H, t), 3,94 - 3,99 (2H, d), 4,81 - 4,95 (1H, m).

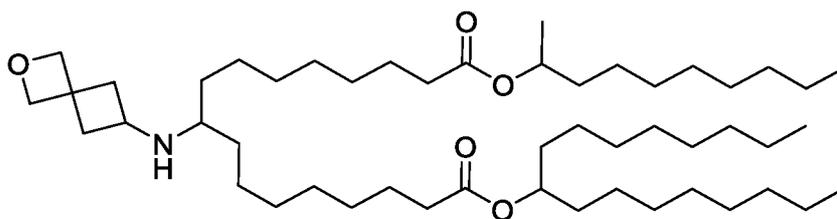
Соединение 31:



Триацетоксиборгидрид натрия (0,038 г, 0,18 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор гидрохлорида 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амин (0,027 г, 0,18 ммоль) и ди(гептадекан-9-ил)-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гептадекандиоата (0,026 г, 48,1%) в DCE (4 мл) и NMP (1 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и нас.

карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH₄OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **ди(гептадекан-9-ил)-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гептадекандиоата** (0,026 г, 48,1%) в виде бесцветных масел. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄, 22°C) δ ppm 0,91 (12H, s), 1,20 - 1,70 (80H, m), 1,97 - 2,07 (2H, m), 2,31 (4H, s), 2,51 - 2,61 (3H, m), 3,03 - 3,20 (1H, m), 4,59 (2H, s), 4,69 - 4,76 (2H, s), 4,87 (2H, m); C₅₇H₁₀₉NO₅ масса/заряд расч. 887,831 наблюдаемое 889,0 [M+H]⁺ (LCMS).

Пример 32. Соединение 32. 1-(Декан-2-ил)-17-(гептадекан-9-ил)-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гептадекандиоат

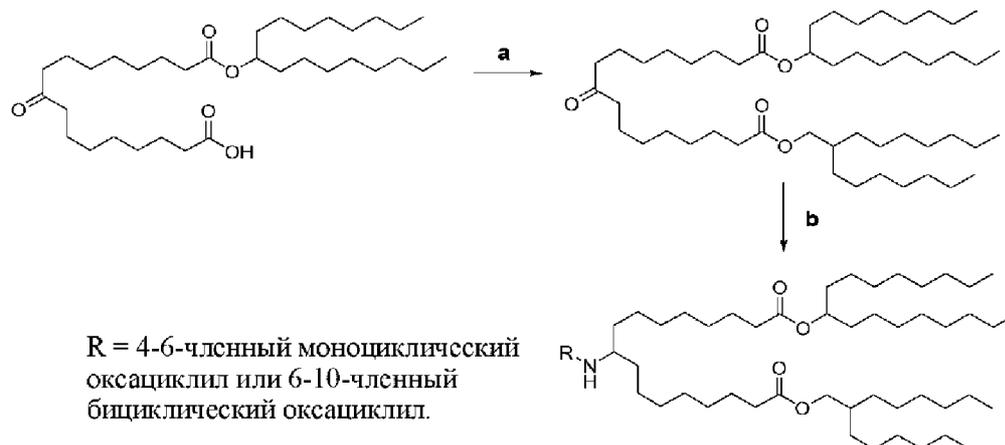


Соединение 32 получали в соответствии с протоколом, описанным для соединения 31, с применением 17-(гептадекан-9-илокси)-9,17-диоксогептадекановой кислоты и 1-(декан-2-ил)-15-(2-гептилнонил)-8-оксопентадекандиоата со следующими дополнительными стадиями. Триацетоксиборгидрид натрия (0,040 г, 0,19 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор гидрохлорида 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амина (0,028 г, 0,19 ммоль) и 1-(декан-2-ил)-17-(гептадекан-9-ил)-9-оксогептадекандиоата (0,044 г, 0,06 ммоль) в DCE (4 мл) и NMP (1 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и нас. карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH₄OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(декан-2-ил)-17-(гептадекан-9-ил)-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гептадекандиоата**

(0,032 г, 63,4%) в виде бесцветных масел. ^1H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ- d_4 , 27°C) δ ppm 0,92 (9H, t), 1,17 - 1,70 (71H, m), 1,95 - 2,07 (2H, m), 2,25 - 2,39 (4H, m), 2,50 - 2,62 (3H, m), 3,20 - 3,29 (1H, m), 4,61 (2H, s), 4,74 (2H, s), 4,87 - 4,95 (2H, m); $\text{C}_{57}\text{H}_{109}\text{NO}_5$ масса/заряд расщ. 789,721 наблюдаемое 790,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LCMS).

На схеме 15 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примера 33.

Схема 15:



Реагенты: а) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; б) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, 1,2-DCE: NMP (4:1)

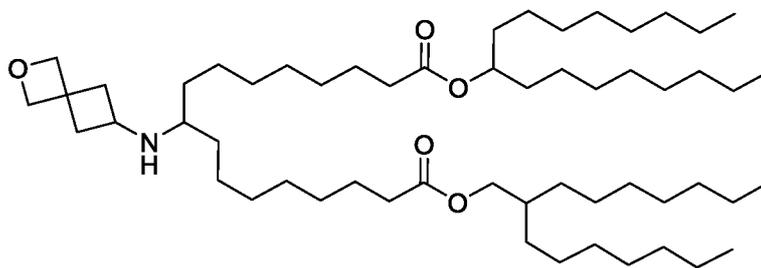
Пример 33. Синтез соединения 33: 1-(Гептадекан-9-ил)-17-(2-гептилнонил)-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гептадекандиоат

Стадия 1. 1-(Гептадекан-9-ил)-17-(2-гептилнонил)-9-оксогептадекандиоат

EDC (0,036 г, 0,19 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор 17-(гептадекан-9-илокси)-9,17-диоксогептадекановой кислоты (0,05 г, 0,09 ммоль), 2-гептилнонан-1-ола (0,046 г, 0,19 ммоль), DIPEA (0,049 мл, 0,28 ммоль) и DMAP (2,210 мг, 0,02 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния и повторно растворяли в EtOAc (20 мл) и бикарбонате натрия (20 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (EtOAc) (3 x 30 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали с помощью 5% лимонной кислоты (25 мл) и насыщенного водного NaCl (25 мл). Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(гептадекан-9-ил)-17-(2-гептилнонил)-9-оксогептадекандиоата** (0,039 г, 55,8%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (500 МГц,

ХЛОРОФОРМ-d, 22°C) δ ppm 0,89 (12H, m), 1,27 (59H, m), 1,46 - 1,68 (14H, m), 2,24 - 2,32 (4H, m), 2,34 - 2,41 (4H, t), 3,91 - 4,01 (2H, d), 4,80 - 4,93 (1H, m).

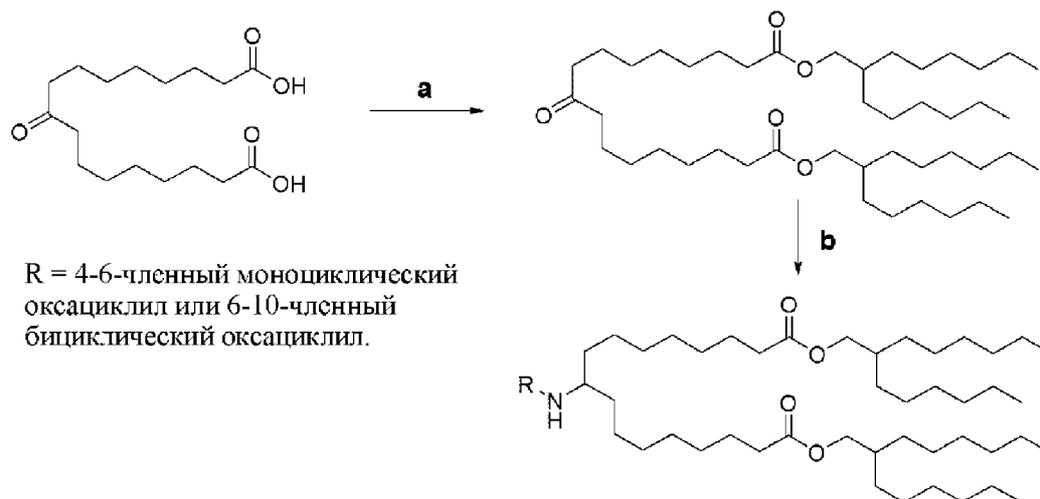
Соединение 33:



Триацетоксигидроборат натрия (0,033 г, 0,16 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор гидрохлорида 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амина (0,023 г, 0,15 ммоль) и 1-(гептадекан-9-ил)-17-(2-гептилнонил)-9-оксогептадекандиоата (0,0392 г, 0,05 ммоль) в DCE (4 мл) и NMP (1 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и нас. карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH₄OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(гептадекан-9-ил)-17-(2-гептилнонил)-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гептадекандиоата** (0,032 г, 72,3%) в виде бесцветного масла. ¹ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 22°C) δ ppm 0,89 (12H, m), 1,19 - 1,71 (77H, m), 1,80 - 1,90 (2H, m), 2,24 - 2,34 (4H, m), 2,37 - 2,46 (1H, m), 2,51 - 2,59 (2H, m), 3,09 - 3,20 (1H, m), 3,92 - 4,02 (2H, d), 4,60 (2H, s), 4,71 (2H, s), 4,87 (1H, m); C₅₆H₁₀₇NO₅ масса/заряд расч. 873,815 наблюдаемое 875,0 [M+H]⁺ (LCMS).

На схеме 16 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примера 34.

Схема 16:



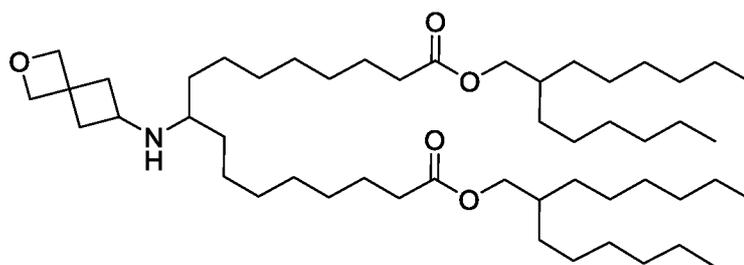
Реагенты: а) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; б) NaBH(OAc)₃, 1,2-DCE: NMP (4:1)

Пример 34. Синтез соединения 34. Бис(2-гексиллоктил)-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гептадекандиоат

Стадия 1. Бис(2-гексиллоктил)-9-оксогептадекандиоат

EDC (0,189 г, 0,99 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор 9-оксогептадекандикарбоновой кислоты (0,100 г, 0,32 ммоль), 2-гексиллоктан-1-ола (0,150 г, 0,70 ммоль), DMAP (7,77 мг, 0,06 ммоль) и DIPEA (0,228 мл, 1,30 ммоль) в MeOH (12 мл) при 25°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и воды (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 50 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, выпаривали до сухого состояния с получением **бис(2-гексиллоктил)-9-оксогептадекандиоата** (0,195 г, 87%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 0,86 (12H, t), 1,25 (62H, m), 2,21 - 2,30 (4H, m), 2,35 (4H, s), 3,94 (4H, d).

Соединение 34:

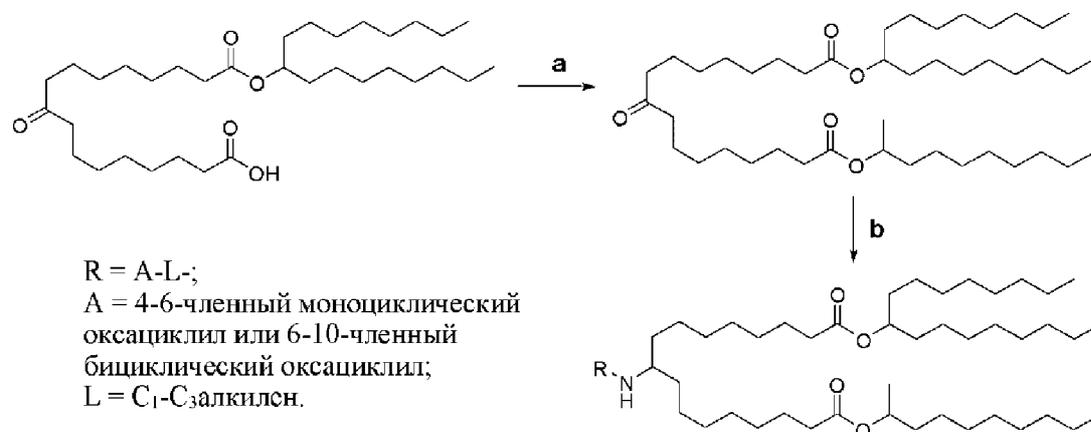


Триацетоксиборгидрид натрия (0,040 г, 0,19 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор гидрохлорида 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амина (0,025 г,

0,17 ммоль) и бис(2-гексилотил)-9-оксогептадекандиоата (0,050 г, 0,07 ммоль) в DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и нас. карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH₄OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **бис(2-гексилотил)-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гептадекандиоата** (0,034 г, 59,8%) в виде бесцветного масла. ¹ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 21°C) δ ppm 0,82 - 0,92 (12H, m), 1,17 - 1,38 (60H, m), 1,56 - 1,65 (6H, m), 1,79 - 1,88 (2H, m), 2,29 (4H, t), 2,38 - 2,45 (1H, m), 2,46 - 2,59 (2H, m), 3,07 - 3,18 (1H, m), 3,96 (4H, d), 4,59 (2H, s), 4,70 (2H, c); C₅₁H₉₇NO₅ масса/заряд расч. 803,737 наблюдаемое 804,80 [M+H]⁺ (LCMS).

На схеме 17 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примеров 35-37.

Схема 17:



Реагенты: а) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; б) NaBH(OAc)₃, 1,2-DCE: NMP (4:1)

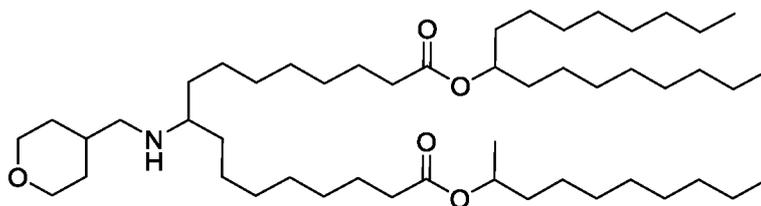
Пример 35. Синтез соединения 35. 1-(Декан-2-ил)-17-(гептадекан-9-ил)-9-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)гептадекандиоат

Стадия 1. 1-(Декан-2-ил)-17-(гептадекан-9-ил)-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гептадекандиоат

Гидрохлорид 3-(((этилимино)метил)амино)-N,N-диметилпропан-1-амина (117 мг, 0,61 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемую смесь 17-(гептадекан-9-илокси)-9,17-диоксогептадекановой кислоты (160 мг, 0,29 ммоль), декан-2-ола (0,083 мл, 0,43 ммоль), DIPEA (0,207 мл, 1,19 ммоль) и N,N-диметилпирдин-4-амина (7,07 мг,

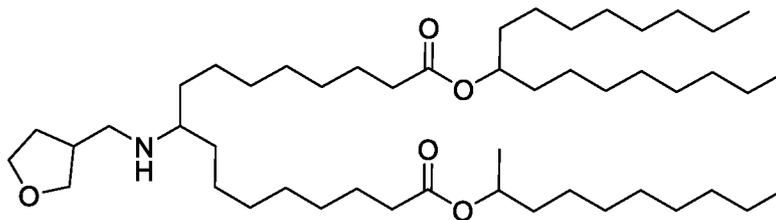
0,06 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью бикарбоната натрия (25 мл) и DCM (25 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (4 x 25 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением 1-(декан-2-ил)-17-(гептадекан-9-ил)-9-оксогептадекандиоата (91 мг, 45,4%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 0,89 (9H, t), 1,15 - 1,70 (65H, m), 2,27 (4H, m), 2,35 - 2,42 (4H, t), 4,80 - 4,96 (2H, m).

Соединение 35:



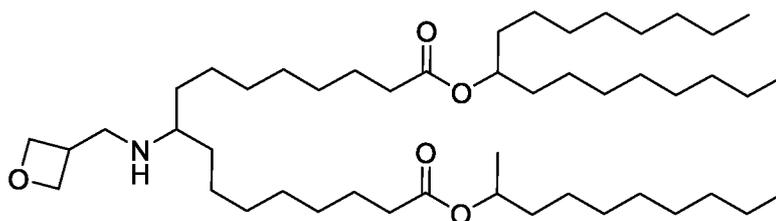
Триацетоксиборгидрид натрия (0,038 г, 0,18 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор гидрохлорида (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина (0,024 г, 0,16 ммоль) и 1-(декан-2-ил)-17-(гептадекан-9-ил)-9-оксогептадекандиоата (0,04 г, 0,06 ммоль) в DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и нас. карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH₄OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(декан-2-ил)-17-(гептадекан-9-ил)-9-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)гептадекандиоата** (0,034 г, 74,1%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 0,89 (9H, t), 1,17 - 1,79 (74H, m), 2,20 - 2,35 (4H, m), 2,40 - 2,58 (3H, m), 3,32 - 3,46 (2H, t), 3,92 - 4,02 (2H, m), 4,82 - 4,95 (2H, m); C₅₀H₉₇N₅O₅ масса/заряд рссч. 791,737 наблюдаемое 792,7 [M+H]⁺ (LCMS).

Пример 36. Соединение 36. 1-(Декан-2-ил)-17-(гептадекан-9-ил)-9-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)гептадекандиоат



Соединение 36 получали в соответствии с протоколом, описанным для соединения 35, с применением 1-(декан-2-ил)-17-(гептадекан-9-ил)-9-оксогептадекандиоата со следующими дополнительными стадиями. Триацетоксиборгидрид натрия (24,77 мг, 0,12 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор гидрохлорида ((тетрагидрофуран-3-ил)метанамина (14,29 мг, 0,10 ммоль) и 1-(декан-2-ил)-17-(гептадекан-9-ил)-9-оксогептадекандиоата (30 мг, 0,04 ммоль) в DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и нас. карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH₄OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(декан-2-ил)-17-(гептадекан-9-ил)-9-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)гептадекандиоата** (26,5 мг, 79%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄, 27°C) δ ppm 0,90 (9H, t), 1,17 - 1,67 (70H, m), 2,02 - 2,18 (1H, m), 2,22 - 2,35 (4H, m), 2,35 - 2,46 (1H, m), 2,51 - 2,59 (1H, m), 2,60 - 2,67 (2H, d), 3,43 - 3,51 (1H, m), 3,68 - 3,78 (1H, m), 3,81 - 3,92 (2H, m), 4,85 - 4,93 (2H, m); C₄₉H₉₅N₅O₅ масса/заряд рассч. 777,721 наблюдаемое 778,8 [M+H]⁺ (LCMS).

Пример 37. Соединение 37. 1-(Декан-2-ил)-17-(гептадекан-9-ил)-9-((оксетан-3-илметил)амино)гептадекандиоат

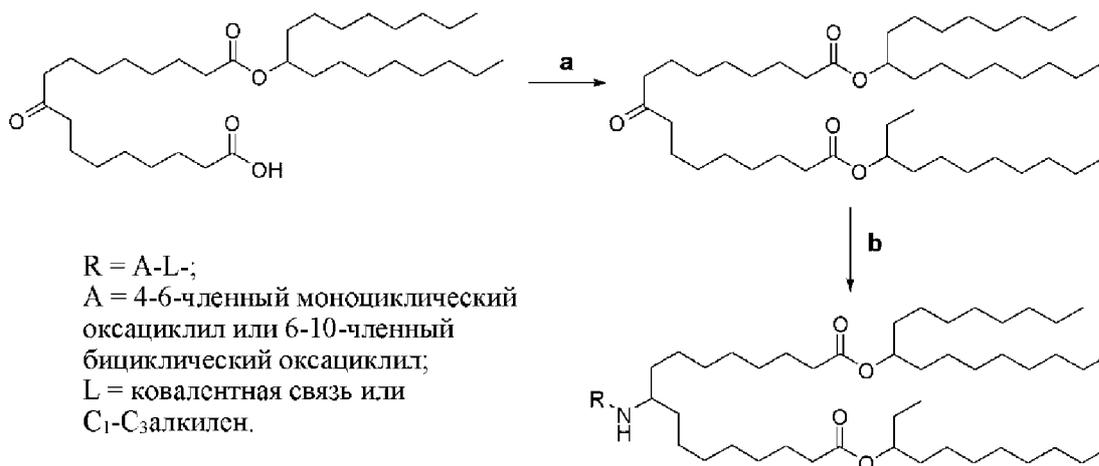


Соединение 37 получали в соответствии с протоколом, описанным для соединения 35, с применением 1-(декан-2-ил)-17-(гептадекан-9-ил)-9-оксогептадекандиоата со

следующими дополнительными стадиями. Триацетоксиборгидрид натрия (24,77 мг, 0,12 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор гидрохлорида оксетан-3-илметанамина (12,84 мг, 0,10 ммоль) и 1-(декан-2-ил)-17-(гептадекан-9-ил)-9-оксогептадекандиоата (30 мг, 0,04 ммоль) в DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и насыщали карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH₄OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(декан-2-ил)-17-(гептадекан-9-ил)-9-((оксетан-3-илметил)амино)гептадекандиоата** (19,80 мг, 59,9%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄, 27°C) δ ppm 0,90 (9H, t), 1,16 - 1,68 (69H, m), 2,31 (4H, m), 2,47 - 2,59 (1H, m), 2,91 - 2,97 (2H, d), 3,07 - 3,16 (1H, m), 4,35 - 4,46 (2H, t), 4,75 - 4,82 (2H, m), 4,85 - 4,92 (2H, m); C₄₈H₉₃NO₅ масса/заряд расч. 763,705 наблюдаемое 764,7 [M+H]⁺ (LCMS).

На схеме 18 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примеров 38-41.

Схема 18:



Реагенты: а) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; б) NaBH(OAc)₃, 1,2-DCE: NMP (4:1)

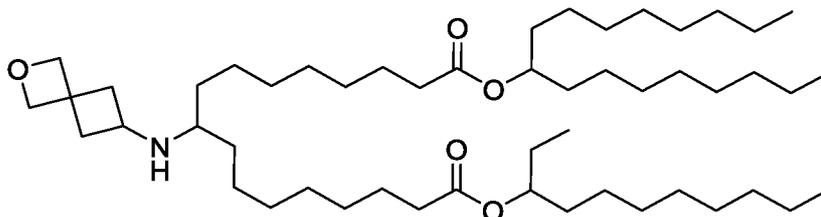
Пример 38. Синтез соединения 38. 1-(Гептадекан-9-ил)-17-(ундекан-3-ил)-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гептадекандиоат

Стадия 1. 1-(Гептадекан-9-ил)-17-(ундекан-3-ил)-9-оксогептадекандиоат

EDC (0,146 г, 0,76 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемую смесь 17-(гептадекан-9-илокси)-9,17-диоксогептадекановой кислоты (0,2 г, 0,36 ммоль), ундекан-3-ола (0,093 г, 0,54 ммоль), DIPEA (0,195 мл, 1,12 ммоль) и DMAP (8,84 мг, 0,07 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью 10% лимонной кислоты (25 мл) и DCM (25 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (4 x 25 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением 1-(гептадекан-9-ил)-17-(ундекан-3-ил)-9-оксогептадекандиоата (0,180 г, 70,4%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 0,89 (9H, t), 1,16 - 1,71 (67H, m), 2,23 - 2,30 (4H, m), 2,38 (4H, t), 4,82 - 4,95 (2H, m).

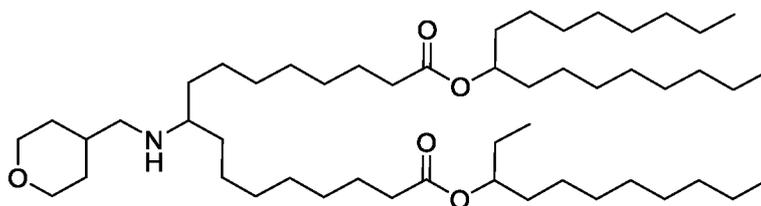
Соединение 38:



Триацетоксиборгидрид натрия (0,037 г, 0,18 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор гидрохлорида 2-оксапиристо[3.3]гептан-6-амина (0,023 г, 0,15 ммоль) и 1-(гептадекан-9-ил)-17-(ундекан-3-ил)-9-оксогептадекандиоата (0,04 г, 0,06 ммоль) в DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и нас. карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH₄OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(гептадекан-9-ил)-17-(ундекан-3-ил)-9-((2-оксапиристо[3.3]гептан-6-ил)амино)гептадекандиоата** (0,027 г, 59,3%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500

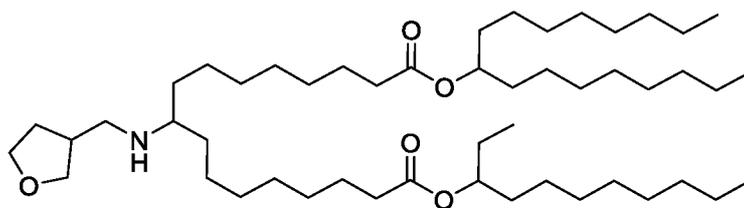
МГц, МЕТАНОЛ-d₄, 27°C) δ ppm 0,87 - 0,96 (12H, m), 1,26 - 1,70 (68H, m), 1,95 - 2,06 (2H, m), 2,29 - 2,37 (4H, m), 2,49 - 2,60 (3H, m), 3,18 - 3,29 (1H, m), 4,58 - 4,63 (2H, s), 4,73 (2H, s), 4,80 - 4,84 (1H, m), 4,87 - 4,94 (1H, m); C₅₁H₉₇NO₅ масса/заряд расщ. 803,737 наблюдаемое 804,72 [M+H]⁺ (LCMS).

Пример 39. Синтез соединения 39. 1-(Декан-2-ил)-17-(гептадекан-9-ил)-9-((оксетан-3-илметил)амино)гептадекандиоат



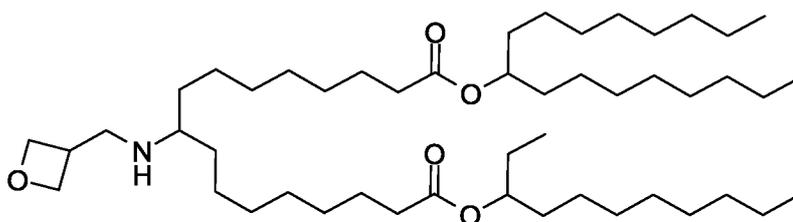
Соединение 39 получали в соответствии с протоколом, описанным для соединения 38, с применением 1-(гептадекан-9-ил)-17-(ундекан-3-ил)-9-оксогептадекандиоата со следующими дополнительными стадиями. Триацетоксиборгидрид натрия (0,028 г, 0,13 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор гидрохлорида (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина (0,017 г, 0,11 ммоль) и 1-(гептадекан-9-ил)-17-(ундекан-3-ил)-9-оксогептадекандиоата (0,03 г, 0,04 ммоль) в DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и нас. карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH₄OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(гептадекан-9-ил)-17-(ундекан-3-ил)-9-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)гептадекандиоата** (0,023 г, 67,8%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄, 27°C) δ ppm 0,84 - 0,97 (12H, m), 1,22 - 1,83 (73H, m), 2,26 - 2,37 (4H, m), 2,55 - 2,60 (2H, d), 2,62 - 2,71 (1H, m), 3,36 - 3,48 (2H, t), 3,90 - 3,98 (2H, m), 4,77 - 4,82 (1H, m), 4,85 - 4,93 (1H, m); C₅₁H₉₉NO₅ масса/заряд расщ. 805,752 наблюдаемое 806,8 [M+H]⁺ (LCMS).

Пример 40. Синтез соединения 40. 1-(Гептадекан-9-ил)-17-(ундекан-3-ил)-9-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)гептадекандиоат



Соединение 40 получали в соответствии с протоколом, описанным для соединения 38, с применением 1-(гептадекан-9-ил)-17-(ундекан-3-ил)-9-оксогептадекандиоата со следующими дополнительными стадиями. Триацетоксиборгидрид натрия (32,4 мг, 0,15 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор гидрохлорида (тетрагидрофуран-3-ил)метанамина (18,68 мг, 0,14 ммоль) и 1-(гептадекан-9-ил)-17-(ундекан-3-ил)-9-оксогептадекандиоата (40 мг, 0,06 ммоль) в DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и нас. карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH₄OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(гептадекан-9-ил)-17-(ундекан-3-ил)-9-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)гептадекандиоата** (28,7 мг, 64,0%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄, 27°C) δ ppm 0,84 - 0,97 (12H, m), 1,22 - 1,69 (69H, m), 2,05 - 2,16 (1H, m), 2,31 (4H, br d), 2,42 (1H, s), 2,59 - 2,65 (1H, m), 2,65 - 2,72 (2H, d), 3,44 - 3,52 (1H, m), 3,69 - 3,77 (1H, m), 3,81 - 3,92 (2H, m), 4,74 - 4,82 (1H, m), 4,86 - 4,93 (1H, m); C₅₀H₉₇NO₅ масса/заряд расч. 791,737 наблюдаемое 792,8 [M+H]⁺ (LCMS).

Пример 41. Синтез соединения 41. 1-(Гептадекан-9-ил)-17-(ундекан-3-ил)-9-((оксетан-3-илметил)амино)гептадекандиоат

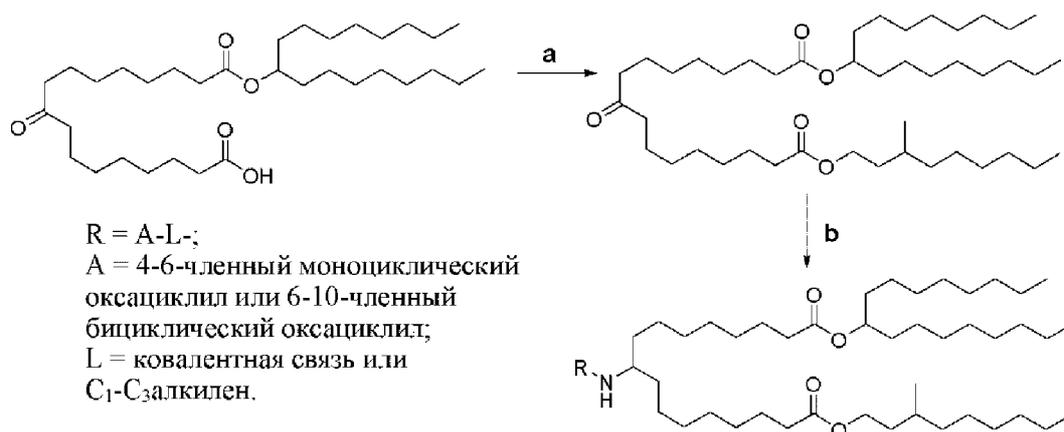


Соединение 41 получали в соответствии с протоколом, описанным для соединения 38, с применением 1-(гептадекан-9-ил)-17-(ундекан-3-ил)-9-оксогептадекандиоата со следующими дополнительными стадиями. Триацетоксиборгидрид натрия (24,28 мг,

0,11 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор гидрохлорида оксетан-3-илметанамина (12,58 мг, 0,10 ммоль) и 1-(гептадекан-9-ил)-17-(ундекан-3-ил)-9-оксогептадекандиоата (30 мг, 0,04 ммоль) в DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и нас. карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH₄OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(гептадекан-9-ил)-17-(ундекан-3-ил)-9-((оксетан-3-илметил)амино)гептадекандиоата** (21,00 мг, 63,6%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄, 27°C) δ ppm 0,91 (12H, m), 1,20 - 1,71 (68H, m), 2,24 - 2,38 (4H, m), 2,46 - 2,57 (1H, m), 2,89 - 2,99 (2H, d), 3,06 - 3,17 (1H, m), 4,36 - 4,44 (2H, t), 4,77 - 4,82 (3H, m), 4,86 - 4,92 (1H, m); C₄₉H₉₅NO₅ масса/заряд расщ. 777,721 наблюдаемое 778,6 [M+H]⁺ (LCMS).

На схеме 19 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примеров 42 и 43.

Схема 19:



Реагенты: a) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; b) NaBH(OAc)₃, 1,2-DCE: NMP (4:1)

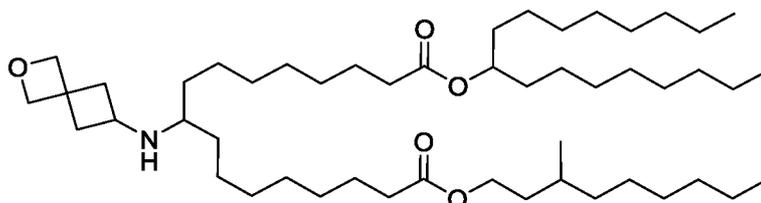
Пример 42. Синтез соединения 42. 1-(Гептадекан-9-ил)-17-(3-метилнонил)-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гептадекандиоат

Стадия 1. 1-(Гептадекан-9-ил)-17-(3-метилнонил)-9-оксогептадекандиоат

EDC (58,3 мг, 0,30 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемую смесь 17-(гептадекан-9-илокси)-9,17-диоксогептадекановой кислоты (80 мг, 0,14 ммоль), 3-метилнонан-1-ола (0,047 мл, 0,22 ммоль), DIPEA (0,104 мл, 0,59 ммоль) и DMAP (3,54 мг,

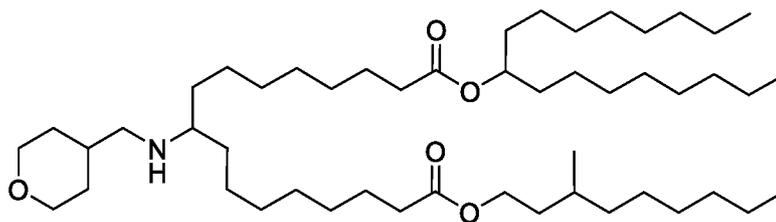
0,03 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (25 мл) и 10% лимонной кислоты (25 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением 1-(гептадекан-9-ил)-17-(3-метилнонил)-9-оксогептадекандиоата (61,9 мг, 61,7%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 0,82 - 0,97 (12H, m), 1,10 - 1,70 (61H, m), 2,25 - 2,31 (4H, m), 2,38 (4H, t), 4,02 - 4,18 (2H, m), 4,80 - 4,93 (1H, m).

Соединение 42:



Триацетоксиборгидрид натрия (24,77 мг, 0,12 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор гидрохлорида 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амин (15,54 мг, 0,10 ммоль) и 1-(гептадекан-9-ил)-17-(3-метилнонил)-9-оксогептадекандиоата (30 мг, 0,04 ммоль) в DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и нас. карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH₄OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(гептадекан-9-ил)-17-(3-метилнонил)-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гептадекандиоата** (16,90 мг, 49,4%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄, 27°C) δ ppm 0,85 - 0,98 (12H, m), 1,13 - 1,73 (65H, m), 1,96 - 2,08 (2H, m), 2,31 (4H, t), 2,48 - 2,59 (3H, m), 3,18 - 3,27 (1H, m), 4,04 - 4,19 (2H, m), 4,59 (2H, s), 4,72 (2H, s), 4,85 - 4,92 (1H, m); C₅₀H₉₅N₅O₅ масса/заряд рассч. 789,721 наблюдаемое 790,7 [M+H]⁺ (LCMS).

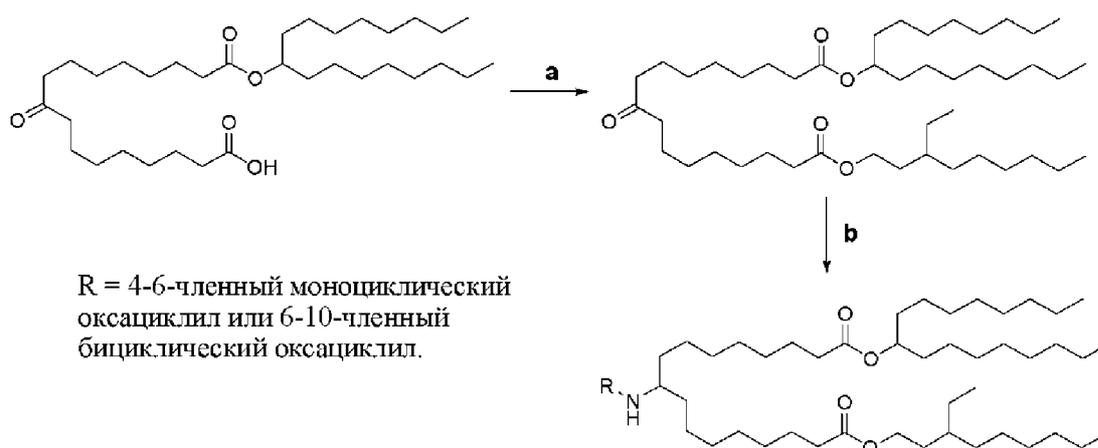
Пример 43. Синтез соединения 43. 1-(Гептадекан-9-ил)-17-(3-метилнонил)-9-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)гептадекандиоат



Соединение 43 получали в соответствии с протоколом, описанным для соединения 42, с применением 1-(гептадекан-9-ил)-17-(3-метилнонил)-9-оксогептадекандиоата со следующими дополнительными стадиями. Триацетоксиборгидрид натрия (24,77 мг, 0,12 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор гидрохлорида (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина (15,75 мг, 0,10 ммоль) и 1-(гептадекан-9-ил)-17-(3-метилнонил)-9-оксогептадекандиоата (30 мг, 0,04 ммоль) в DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и нас. карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH₄OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(гептадекан-9-ил)-17-(3-метилнонил)-9-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)гептадекандиоата** (9,30 мг, 27,1%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄, 27°C) δ ppm 0,85 - 0,97 (12H, m), 1,14 - 1,84 (70H, m), 2,31 (4H, s), 2,56 - 2,65 (2H, m), 2,63 - 2,76 (1H, m), 3,36 - 3,49 (2H, m), 3,88 - 4,00 (2H, m), 4,04 - 4,19 (2H, m), 4,85 - 4,92 (1H, m); C₅₀H₉₇NO₅ масса/заряд рассч. 791,737 наблюдаемое 792,7 [M+H]⁺ (LCMS).

На схеме 20 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примера 44.

Схема 20:



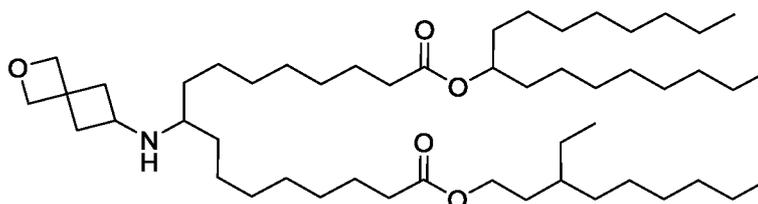
Реагенты: а) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; б) NaBH(OAc)₃, 1,2-DCE: NMP (4:1)

Пример 44. Синтез соединения 44. 1-(3-Этилнонил)-17-(гептадекан-9-ил)-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гептадекандиоат

Стадия 1. 1-(3-Этилнонил)-17-(гептадекан-9-ил)-9-оксогептадекандиоат

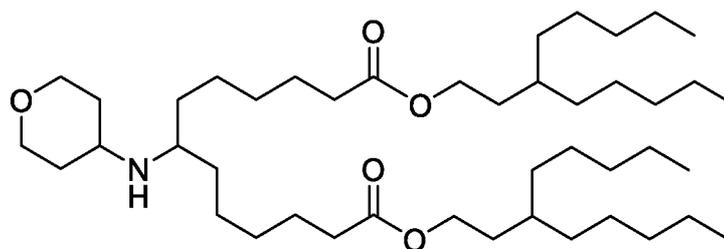
EDC (0,058 г, 0,30 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемую смесь 17-((3-этилнонил)окси)-9,17-диоксогептадекановой кислоты (0,067 г, 0,14 ммоль), гептадекан-9-ола (0,055 г, 0,21 ммоль), DIPEA (0,102 мл, 0,59 ммоль) и DMAP (3,49 мг, 0,03 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью бикарбоната натрия (25 мл) и DCM (25 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (4 x 25 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением 1-(3-этилнонил)-17-(гептадекан-9-ил)-9-оксогептадекандиоата (0,040 г, 39,6%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 0,81 - 0,92 (12H, m), 1,17 - 1,68 (63H, m), 2,21 - 2,31 (4H, m), 2,34 - 2,41 (4H, t), 3,98 - 4,14 (2H, t), 4,79 - 4,91 (1H, m).

Соединение 44:



Триацетоксиборгидрид натрия (0,032 г, 0,15 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор 1-(3-этилнонил)-17-(гептадекан-9-ил)-9-оксогептадекандиоата (0,040 г, 0,06 ммоль) и 1-(3-этилнонил)-17-(гептадекан-9-ил)-9-оксогептадекандиоата (0,040 г, 0,06 ммоль) в DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и нас. карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH₄OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(3-этилнонил)-17-(гептадекан-9-ил)-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гептадекандиоата** (0,029 г, 64,4%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄, 27°C) δ ppm 0,91 (12H, m), 1,22 - 1,69 (67H, m), 1,96 - 2,05 (2H, m), 2,31 (4H, t), 2,49 - 2,59 (3H, m), 3,17 - 3,27 (1H, m), 4,07 - 4,15 (2H, t), 4,59 (2H, s), 4,72 (2H, s), 4,84 - 4,91 (1H, m); C₅₀H₉₅N₅O₅ масса/заряд расч. 803,737 наблюдаемое 804,6 [M+H]⁺ (LCMS).

Пример 45. Синтез соединения 45. Бис(3-пентилоктил)-7-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)тридекандиоат

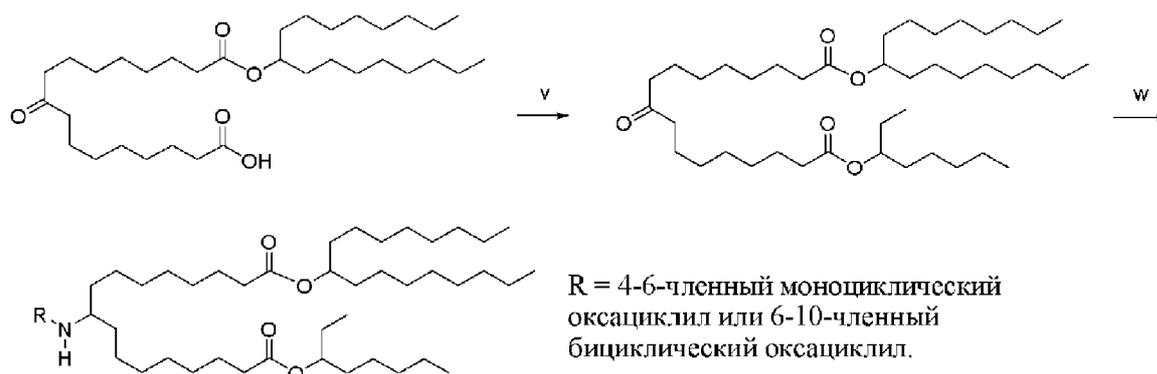


Соединение 45 получали в соответствии с протоколом, описанным для соединения 13, с применением тетраэтил-6-оксоундекан-1,5,7,11-тетракарбоксилата, 7-оксотридекандиовой кислоты и бис(3-пентилоктил)-7-оксотридекандиоата со следующими дополнительными стадиями. Триацетоксигидроборат натрия (44,5 мг, 0,21 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор бис(3-пентилоктил)-7-оксотридекандиоата (54,5 мг, 0,09 ммоль), тетрагидро-2Н-пиран-4-амин (19,02 мкл, 0,18 ммоль) и уксусной кислоты (262 мкл, 0,26 ммоль) в DCM (2 мл) и NMP (0,5 мл) при 25°C в атмосфере аргона. Полученную суспензию перемешивали при 25°C в течение 40 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл), воды (5 мл) и нас. Na₂CO₃ (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM

(3 x 15 мл). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный осадок очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% 20% MeOH/DCM (с 1% NH_4OH) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **бис(3-пентилоктил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)тридекандиоата** (5,10 мг, 8,23%) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ ppm 0,9 (s, 12 H) 1,3 (br s, 48 H) 1,6 - 1,7 (m, 8 H) 1,8 - 1,9 (m, 2 H) 2,3 (t, $J=7,3$ Гц, 4 H) 2,7 - 2,8 (m, 1 H) 2,9 - 3,0 (m, 1 H) 3,4 (br d, $J=1,7$ Гц, 2 H) 3,9 - 4,0 (m, 2 H) 4,1 (t, $J=6,8$ Гц, 4 H); $C_{44}H_{85}NO_5$ *масса/заряд* рассч. 707,643 наблюдаемое 708,7 $[M+H]^+$ (LCMS).

На схеме 21 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примера 46. На стадии w ниже AcOH применяли в качестве добавки в реакции восстановительного аминирования при использовании соответствующих аминов в виде свободного основания.

Схема 21:



Реагенты: v) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; w) $NaBH(OAc)_3$, AcOH, 1,2-DCE: NMP (4:1)

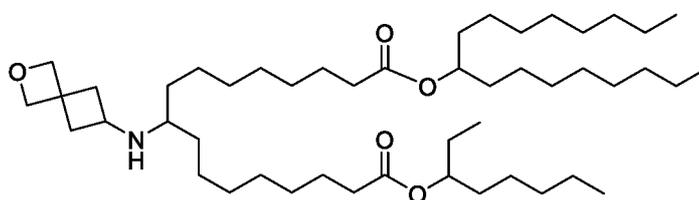
Пример 46. Синтез соединения 46. 1-(Гептадекан-9-ил)-17-(октан-3-ил)-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гептадекандиоат

Стадия v). Гидрохлорид 3-(((этилимино)метил)амино)-N,N-диметилпропан-1-амина (52,0 мг, 0,27 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор 17-(гептадекан-9-илокси)-9,17-диоксогептадекановой кислоты (70,7 мг, 0,13 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,080 мл, 0,46 ммоль), N,N-диметилпиридин-4-амина (2,343 мг, 0,02 ммоль) и октан-3-ола (0,043 мл, 0,27 ммоль) в DCM (3 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл), воды (5 мл) и 5% раствора лимонной кислоты (15 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным

NaCl (20 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 35% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(гептадекан-9-ил)-17-(октан-3-ил)-9-оксогептадекандиоата** (52,6 мг, 61,8%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500МГц, Хлороформ-d) 0,84 - 0,91 (m, 12H), 1,21 - 1,33 (m, 42H), 1,46 - 1,64 (m, 16H), 2,27 (td, *J* = 7,5, 5,3 Гц, 4H), 2,37 (t, *J* = 7,4 Гц, 4H), 4,78 - 4,89 (m, 2H).

Стадия w).

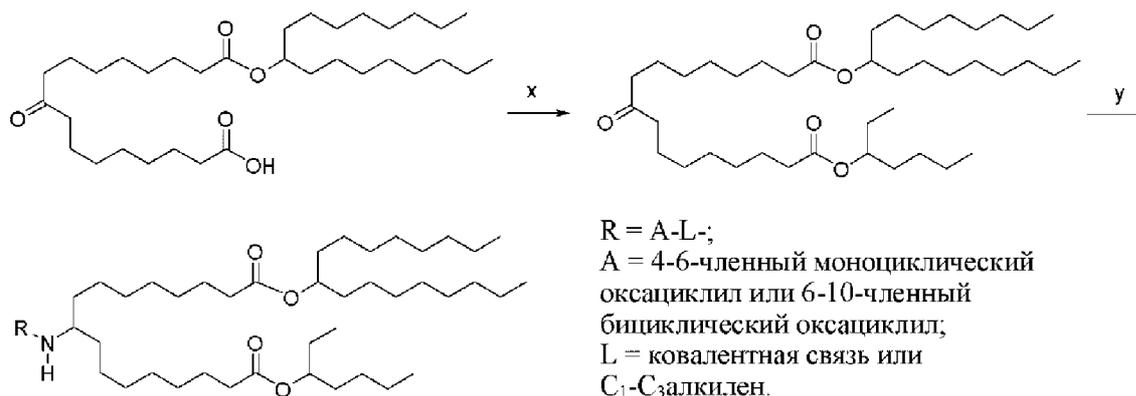
Соединение 46



Триацетоксигидроборат натрия (50,3 мг, 0,24 ммоль) одной порцией добавляли (через 10 мин) в перемешиваемый раствор 1-(гептадекан-9-ил)-17-(октан-3-ил)-9-оксогептадекандиоата (52,6 мг, 0,08 ммоль) и хлорида 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-аминия (34,3 мг, 0,23 ммоль) в 1,2-DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл), воды (5 мл) и нас. Na₂CO₃ (5 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 15 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный осадок очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% 20% MeOH в DCM (с 1% NH₄OH) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(гептадекан-9-ил)-17-(октан-3-ил)-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гептадекандиоата** (25,9 мг, 43,0%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400МГц, Метанол-d₄) 0,88 - 0,95 (m, 12H), 1,26 - 1,39 (m, 50H), 1,50 - 1,68 (m, 12H), 1,94 - 2,02 (m, 2H), 2,33 (td, *J* = 7,2, 2,2 Гц, 4H), 2,46 - 2,59 (m, 3H), 3,19 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,76 - 4,83 (m, 1H), 4,88 - 4,94 (m, 1H); C₄₈H₉₁NO₅ масса/заряд расщ. 761,690 наблюдаемое 762,6 [M+H]⁺ (LCMS).

На схеме 22 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примера 47. На стадии u ниже AcOH применяли в качестве добавки в реакции восстановительного аминирования при использовании соответствующих аминов в виде свободного основания.

Схема 22:



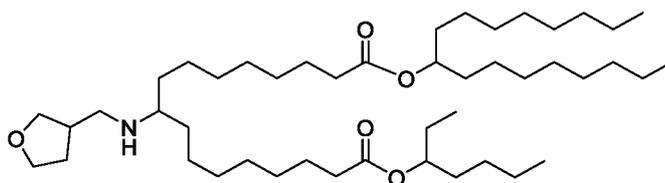
Реагенты: x) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; y) NaBH(OAc)₃, AcOH, 1,2-DCE: NMP (4:1)

Пример 47. Синтез соединения 47. 1-(Гептадекан-9-ил)-17-(гептан-3-ил)-9-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)гептадекандиоат

Стадия x). Гидрохлорид 3-(((этилимино)метил)амино)-N,N-диметилпропан-1-амина (52,8 мг, 0,28 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор 17-(гептадекан-9-илокси)-9,17-диоксогептадекановой кислоты (63,5 мг, 0,11 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,072 мл, 0,41 ммоль), N,N-диметилпиридин-4-амина (2,105 мг, 0,02 ммоль) и гептан-3-ола (0,038 мл, 0,26 ммоль) в DCM (3 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл), воды (5 мл) и 5% раствора лимонной кислоты (15 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным NaCl (20 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 35% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(гептадекан-9-ил)-17-(гептан-3-ил)-9-оксогептадекандиоата** (37,0 мг, 49,5%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 0,8 - 0,9 (m, 12 H) 1,3 (br s, 40 H) 1,5 - 1,6 (m, 16 H) 2,2 - 2,3 (m, 4 H) 2,4 (t, J=7,4 Гц, 4 H) 4,8 - 4,9 (m, 2H).

Стадия y).

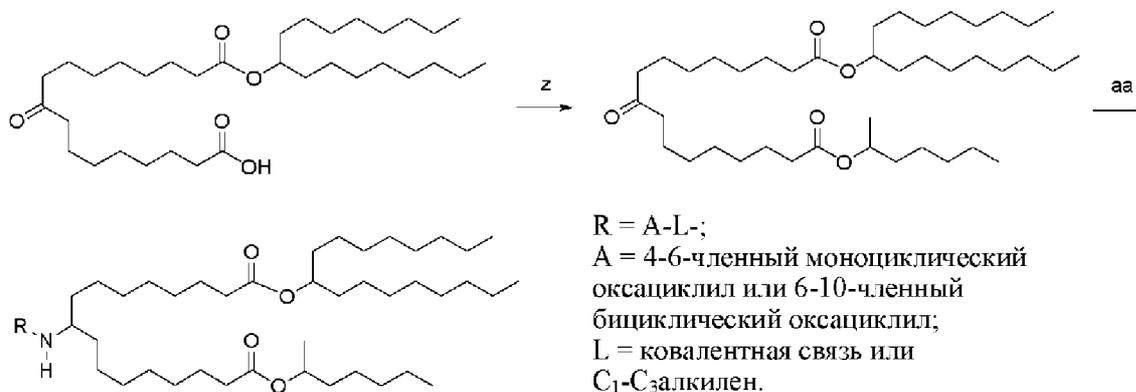
Соединение 47



Триацетоксигидроборат натрия (33,7 мг, 0,16 ммоль) одной порцией добавляли (через 10 мин) в перемешиваемый раствор 1-(гептадекан-9-ил)-17-(гептан-3-ил)-9-оксогептадекандиоата (37 мг, 0,06 ммоль) и (тетрагидрофуран-3-ил)метанамина (0,016 мл, 0,15 ммоль) в 1,2-DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл), воды (5 мл) и нас. Na₂CO₃ (5 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 15 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный осадок очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% 20% MeOH в DCM (с 1% NH₄OH) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(гептадекан-9-ил)-17-(гептан-3-ил)-9-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)гептадекандиоата** (29,8 мг, 71,2%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-*d*4) δ ppm 0,9 - 0,9 (m, 12 H) 1,3 (br s, 44 H) 1,4 - 1,4 (m, 4 H) 1,5 (br s, 13 H) 2,0 - 2,1 (m, 1 H) 2,3 (td, *J*=7,1, 2,7 Гц, 4 H) 2,3 - 2,4 (m, 1 H) 2,5 (br t, *J*=5,7 Гц, 1 H) 2,6 (br d, *J*=7,2 Гц, 2 H) 3,4 - 3,5 (m, 1 H) 3,7 (q, *J*=7,7 Гц, 1 H) 3,8 - 3,9 (m, 2 H) 4,8 - 4,8 (m, 1 H) 4,9 - 4,9 (m, 1 H); C₄₆H₈₉NO₅ масса/заряд расщ. 735,674 наблюдаемое 736,8 [M+H]⁺ (LCMS).

На схеме 23 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примера 48. На стадии aa ниже AcOH применяли в качестве добавки в реакции восстановительного аминирования при использовании соответствующих аминов в виде свободного основания.

Схема 23:



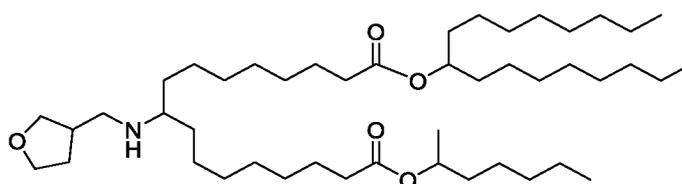
Реагенты: z) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; aa) NaBH(OAc)₃, AcOH, 1,2-DCE: NMP (4:1)

Пример 48. Синтез соединения 48. 1-(Гептадекан-9-ил)-17-(гептан-2-ил)-9-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)гептадекандиоат

Стадия z). Гидрохлорид 3-(((этилимино)метил)амино)-N,N-диметилпропан-1-амина (58,5 мг, 0,31 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор 17-(гептадекан-9-илокси)-9,17-диоксогептадекановой кислоты (64,9 мг, 0,12 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,074 мл, 0,42 ммоль), N,N-диметилпиридин-4-амина (2,151 мг, 0,02 ммоль) и гептан-2-ола (0,042 мл, 0,29 ммоль) в DCM (3 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл), воды (5 мл) и нас. раствора NaCl (15 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным NaCl (20 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 35% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(гептадекан-9-ил)-17-(гептан-2-ил)-9-оксогептадекандиоата** (64,0 мг, 84%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ ppm 0,8 - 0,9 (m, 9 H) 1,2 - 1,2 (m, 3 H) 1,2 - 1,3 (m, 42 H) 1,5 - 1,6 (m, 14 H) 2,2 - 2,3 (m, 4 H) 2,4 (t, *J*=7,5 Гц, 4 H) 4,9 (td, *J*=13,1, 6,3 Гц, 2 H).

Стадия aa).

Соединение 48



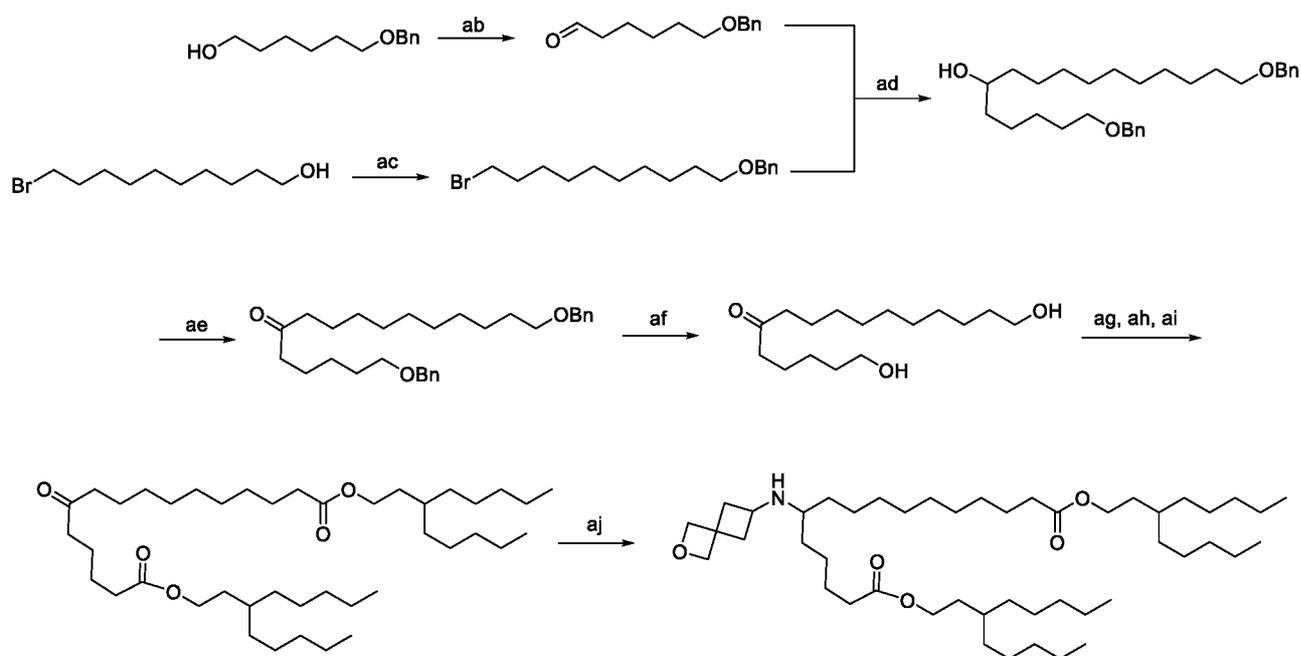
Триацетоксигидроборат натрия (58,3 мг, 0,28 ммоль) одной порцией добавляли (через 10 мин) в перемешиваемый раствор 1-(гептадекан-9-ил)-17-(гептан-2-ил)-9-оксогептадекандиоата (64 мг, 0,10 ммоль) и (тетрагидрофуран-3-ил)метанамина (0,027 мл, 0,027 ммоль) в 1,2-DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл), воды (5 мл) и нас. Na₂CO₃ (5 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 15 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный осадок очищали посредством флэш-хроматографии

на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% 20% MeOH в DCM (с 1% NH₄OH) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(гептадекан-9-ил)-17-(гептан-2-ил)-9-**

(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)гептадекандиоата (52,5 мг, 72,5%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМРМГц, Метанол-*d*4) δ ppm 0,9 (s, 9 H) 1,2 - 1,2 (m, 3 H) 1,3 - 1,4 (m, 46 H) 1,4 - 1,5 (m, 4 H) 1,5 - 1,7 (m, 11 H) 2,1 - 2,1 (m, 1 H) 2,3 - 2,3 (m, 4 H) 2,4 - 2,4 (m, 1 H) 2,5 (br t, *J*=5,8 Гц, 1 H) 2,6 (d, *J*=7,2 Гц, 2 H) 3,5 (dd, *J*=8,2, 6,6 Гц, 1 H) 3,7 (q, *J*=7,6 Гц, 1 H) 3,8 - 3,9 (m, 2 H) 4,9 - 4,9 (m, 2 H); C₄₆H₈₉NO₅ масса/зарядрассч. 735,674 наблюдаемое 736,8 [M+H]⁺ (LCMS).

На схеме 24 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примера 49. На стадии aj ниже AcOH применяли в качестве добавки в реакции восстановительного аминирования при использовании соответствующих аминов в виде свободного основания.

Схема 24:



Реагенты: ab) DMP, DCM, NaHCO₃; ac) BnBr, NaH, THF; ad) Mg, I₂, THF; ae) DMP, DCM, NaHCO₃; af) H₂, Pd/C, THF; ag) DMP, DCM, NaHCO₃; ah) NaClO₂, NaH₂PO₄, амилен, THF, *трет*-бутанол; ai) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; aj) NaBH(OAc)₃, AcOH, 1,2-DCE: NMP (4:1)

Пример 49. Синтез соединения 49. Бис(3-пентилоктил)-6-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гексадекандиоат

Стадия ab). Периодинан Десса-Мартина (2810 мг, 6,63 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемую суспензию бикарбоната натрия (1670 мг, 19,88 ммоль) и 6-(бензилокси)гексан-1-ола (460 мг, 2,21 ммоль) в DCM (15 мл) при 0°C. Обеспечивали доведение полученного раствора до 25°C в течение 5 часов. Реакционную смесь

разбавляли с помощью DCM (20 мл) и последовательно промывали насыщенным водн. NaHCO_3 (20 мл) и нас. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 мл). Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **6-(бензилокси)гексаналя** (229 мг, 50,2%) в виде бесцветной жидкости. ^1H ЯМР (500МГц, Хлороформ-d) 1,40 - 1,49 (m, 2H), 1,66 (br d, $J = 7,6$ Гц, 4H), 2,42 - 2,49 (m, 2H), 3,48 (t, $J = 6,5$ Гц, 2H), 4,51 (s, 2H), 7,28 - 7,32 (m, 1H), 7,32 - 7,37 (m, 4H), 9,77 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H).

Стадия ac). Гидрид натрия (529 мг, 13,22 ммоль) частями добавляли в перемешиваемый раствор 10-бромдекан-1-ола (0,872 мл, 4,01 ммоль) и (бромметил)бензола (0,714 мл, 6,01 ммоль) в тетрагидрофуране (9 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученную суспензию перемешивали при 25°C в течение 20 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. NaHCO_3 (10 мл) и разбавляли водой (10 мл), экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл), органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **(((10-бромдецил)окси)метил)бензола** (1136 мг, 87%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (500МГц, Хлороформ-d) 1,27 - 1,32 (m, 8H), 1,34 - 1,45 (m, 4H), 1,58 - 1,66 (m, 2H), 1,86 (quin, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,39 - 3,49 (m, 4H), 4,51 (s, 2H), 7,28 - 7,33 (m, 1H), 7,34 - 7,36 (m, 4H).

Стадия ad). Йод (11,63 мг, 0,05 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемую суспензию магния (134 мг, 5,50 ммоль) и (((10-бромдецил)окси)метил)бензола (600 мг, 1,83 ммоль) в THF (5 мл) при 25°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали до 55°C в течение 0,5 часа. В это время цвет реакционной смеси изменялся с коричневого на мутно-белый. 6-(Бензилокси)гексаналь (189 мг, 0,92 ммоль) растворяли в 2 мл THF и по каплям добавляли в раствор при 25°C . Затем реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 2 часов и обеспечивали доведение до 25°C в атмосфере аргона в течение 15 часов. Реакционную смесь гасили и разбавляли водой (2 мл) с последующим добавлением 1 М HCl (10 мл) и DCM (15 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водн. NaCl (15 мл). Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. TLC демонстрировала образование нового менее полярного продукта ($R_f = 0,6$; гексан:EtOAc, 4:1). Полученный осадок очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 55% гексанов в EtOAc. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1,16-бис(бензилокси)гексадекан-6-она** (310 мг, 74,4%) в виде бесцветного остатка. ^1H ЯМР (500МГц, Хлороформ-d) 1,28 (br s, 9H), 1,32 - 1,51 (m, 14H), 1,59 - 1,69 (m, 4H), 3,48 (td, $J = 6,5, 4,5$ Гц, 4H), 3,58 (br dd, $J = 7,1, 4,0$ Гц, 1H), 4,51 (s, 4H), 7,28 - 7,31 (m, 2H), 7,33 - 7,36 (m, 8H).

Стадия ae). Периодинан Десса-Мартина (578 мг, 1,36 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемую суспензию бикарбоната натрия (344 мг, 4,09 ммоль) и 1,16-бис(бензилокси)гексадекан-6-ола (310 мг, 0,68 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C .

Обеспечивали доведение полученного раствора до 25°C в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и последовательно промывали насыщенным водн. NaHCO_3 (20 мл) и нас. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 мл). Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1,16-бис(бензилокси)гексадекан-6-она** (270 мг, 87%) в виде бесцветного остатка. ^1H ЯМР (500МГц, Хлороформ-d) 1,20 - 1,27 (m, 10H), 1,29 - 1,36 (m, 4H), 1,47 - 1,61 (m, 8H), 2,27 - 2,35 (m, 4H), 3,41 (t, $J = 6,6$ Гц, 4H), 4,43 (d, $J = 4,1$ Гц, 4H), 7,17 - 7,25 (m, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 8H).

Стадия af). 1,16-Бис(бензилокси)гексадекан-6-он (270 мг, 0,60 ммоль), 10% палладий на угле (127 мг, 0,12 ммоль) в THF (6 мл) перемешивали в атмосфере водорода при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит. Осадок получали путем выпаривания растворителя с получением **1,16-дигидроксигексадекан-6-она** (168 мг, 104%) в виде белого твердого вещества***. ^1H ЯМР (500МГц, Хлороформ-d) 1,29 (br s, 10H), 1,34 - 1,41 (m, 4H), 1,54 - 1,70 (m, 10H), 2,41 (dt, $J = 15,0, 7,4$ Гц, 4H), 3,63 - 3,68 (m, 4H).

Стадии ag, ah, ai). Периодинан Десса-Мартина (785 мг, 1,85 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемую суспензию бикарбоната натрия (466 мг, 5,55 ммоль) и 1,16-дигидроксигексадекан-6-она (168 мг, 0,62 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C . Обеспечивали доведение полученного раствора до 25°C в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и последовательно промывали насыщенным водн.

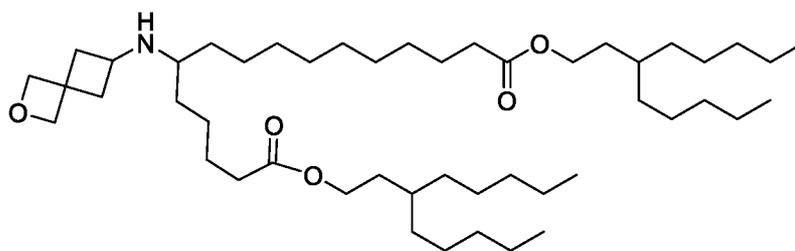
NaHCO₃ (20 мл) и нас. Na₂S₂O₃ (20 мл) органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **6-оксогексадекандиала** в виде бесцветной сухой пленки, который применяли без дополнительной очистки.

6-Оксогексадекандиаль (239 мг, 0,89 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 2-метил-2-бутена (2,83 мл, 26,71 ммоль), дигидрофосфата натрия (641 мг, 5,34 ммоль) и хлорита натрия (5,34 мл, 5,34 ммоль) в THF (15 мл) и *трет*-бутаноле (7,50 мл) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и воды (по 30 мл каждого). Реакционную смесь доводили до pH = 3 с помощью 1 М раствора HCl. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением требуемого продукта, **6-оксогексадекандикарбоновой кислоты**, в виде белого твердого вещества, который применяли без дополнительной очистки.

Гидрохлорид 3-(((этилимино)метиленамино)-N,N-диметилпропан-1-амин (392 мг, 2,05 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор 6-оксогексадекандикарбоновой кислоты (186,3 мг, 0,62 ммоль), 3-пентилоктан-1-ола (373 мг, 1,86 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,486 мл, 2,79 ммоль) и N,N-диметилпиридин-4-амин (11,37 мг, 0,09 ммоль) в DCM (8 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл) и воды (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водн. NaCl (15 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **бис(3-пентилоктил)-6-оксогексадекандиоата** (116 мг, 28,2%, 3 стадии) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500МГц, Хлороформ-d) 0,88 - 0,93 (m, 16H), 1,24 - 1,37 (m, 44H), 1,55 - 1,66 (m, 8H), 2,28 - 2,34 (m, 4H), 2,37 - 2,46 (m, 4H), 4,10 (t, J = 7,0 Гц, 4H).

Стадия aj).

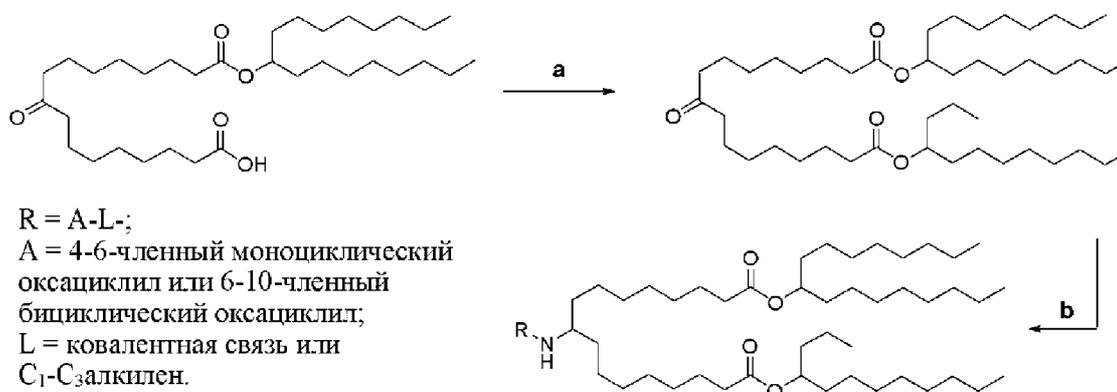
Соединение 49



Триацетоксигидроборат натрия (111 мг, 0,52 ммоль) одной порцией добавляли (через 10 мин) в перемешиваемый раствор бис(3-пентилоктил)-6-оксогексадекандиоата (116,3 мг, 0,17 ммоль) и хлорида 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-аминия (76 мг, 0,51 ммоль) в 1,2-DCE (2,4 мл) и NMP (0,5 мл) в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 40 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл), воды (5 мл) и нас. Na₂CO₃ (5 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 15 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный осадок очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% 20% MeOH в DCM (с 1% NH₄OH) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **бис(3-пентилоктил)-6-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гексадекандиоата** (18,6 мг, 13,95%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500МГц, Метанол-d₄) 0,93 (t, J = 7,0 Гц, 12H), 1,28 - 1,67 (m, 60H), 2,11 (ddd, J = 12,6, 8,4, 4,0 Гц, 2H), 2,34 (dt, J = 18,8, 7,2 Гц, 4H), 2,57 - 2,65 (m, 2H), 2,65 - 2,71 (m, 1H), 3,34 - 3,40 (m, 1H), 4,13 (td, J = 6,8, 1,8 Гц, 4H), 4,62 (s, 2H), 4,74 (s, 2H). C₄₈H₉₁NO₅ масса/заряд расч. 761,690 наблюдаемое 762,9 [M+H]⁺ (LCMS).

На схеме 25 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примера 50.

Схема 25:



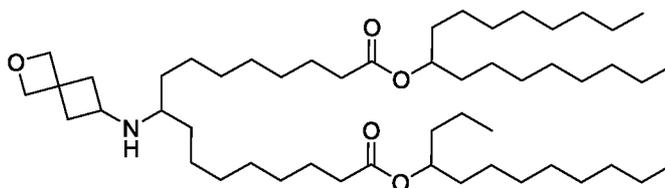
Реагенты: а) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; б) NaBH(OAc)₃, 1,2-DCE: NMP (4:1)

Пример 50. Синтез соединения 50

Стадия 1. 1-(Додекан-4-ил)-17-(гептадекан-9-ил)-9-оксогептадекандиоат

Гидрохлорид 3-(((этилимино)метил)амино)-N,N-диметилпропан-1-амина (118 мг, 0,62 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор 17-(гептадекан-9-илокси)-9,17-диоксогептадекановой кислоты (262 мг, 0,47 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,289 мл, 1,66 ммоль), N,N-диметилпиридин-4-амина (11,58 мг, 0,09 ммоль) и додекан-4-ола (106 мг, 0,57 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и 10% раствора лимонной кислоты (25 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным NaCl (20 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 20% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением 1-(додекан-4-ил)-17-(гептадекан-9-ил)-9-оксогептадекандиоата (213 мг, 62,3%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 0,82 - 0,98 (12H, m), 1,18 - 1,68 (66H, m), 2,28 (4H, t), 2,34 - 2,43 (4H, t), 4,76 - 4,97 (2H, m).

Соединение 50. 1-(Додекан-4-ил)-17-(гептадекан-9-ил)-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гептадекандиоат

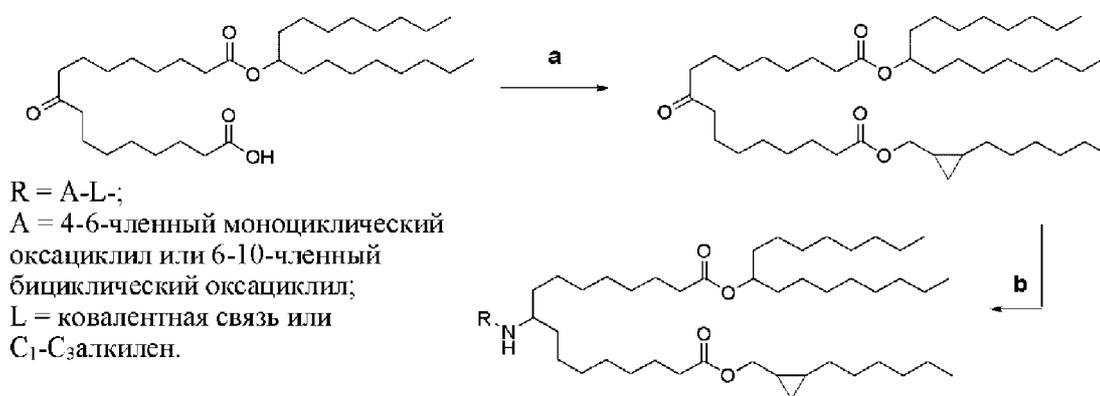


Триацетоксиборгидрид натрия (23,80 мг, 0,11 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор гидрохлорида 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амина (14,94 мг, 0,10 ммоль) и 1-(додекан-4-ил)-17-(гептадекан-9-ил)-9-оксогептадекандиоата (30 мг, 0,04 ммоль) в DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и нас. карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH₄OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт,

концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(додекан-4-ил)-17-(гептадекан-9-ил)-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гептадекандиоата** (10,50 мг, 30,8%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 0,91 (12H, m), 1,23 - 1,68 (70H, m), 1,96 - 2,08 (2H, m), 2,25 - 2,36 (4H, t), 2,51 - 2,60 (3H, m), 3,21 - 3,28 (1H, m), 4,57 - 4,62 (2H, s), 4,72 (2H, s), 4,87 - 4,93 (2H, m); $\text{C}_{52}\text{H}_{99}\text{NO}_5$ масса/заряд расщ. 817,752 наблюдаемое 818,90 [M+H]⁺ (LCMS).

На схеме 26 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примеров 51 и 52.

Схема 26:



Реагенты: a) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; b) NaBH(OAc)₃, 1,2-DCE: NMP (4:1)

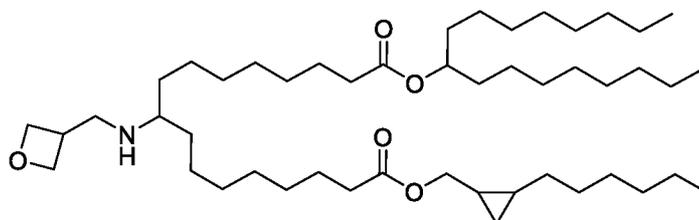
Примеры 51 и 52. Синтез соединений 51 и 52

Стадия 1. 1-(Гептадекан-9-ил)-17-((2-гексилциклопропил)метил)-9-оксогептадекандиоат

Гидрохлорид 3-(((этилимино)метил)амино)-N,N-диметилпропан-1-амина (90 мг, 0,47 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор 17-(гептадекан-9-илокси)-9,17-диоксогептадекановой кислоты (123 мг, 0,22 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,081 мл, 0,47 ммоль), N,N-диметилпиридин-4-амина (5,44 мг, 0,04 ммоль) и (2-гексилциклопропил)метанола (41,7 мг, 0,27 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и 10% раствора лимонной кислоты (25 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным NaCl (20 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого

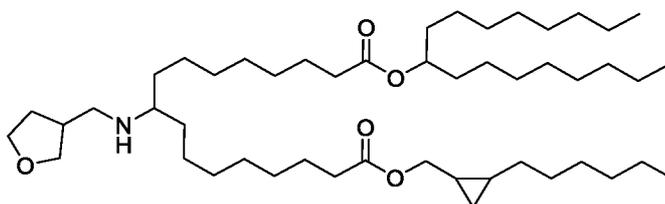
состояния с получением 1-(гептадекан-9-ил)-17-((2-гексилциклопропил)метил)-9-оксогептадекандиоата (100 мг, 65,0%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm -0,02 - 0,09 (1H, m), 0,70 - 0,80 (1H, m), 0,84 - 0,97 (10H, m), 1,09 - 1,70 (59H, m), 2,24 - 2,46 (8H, m), 3,88 - 4,27 (2H, m), 4,88 (1H, m).

Соединение 51/ 1-(Гептадекан-9-ил)-17-((2-гексилциклопропил)метил)-9-((оксетан-3-илметил)амино)гептадекандиоат



Триацетоксиборгидрид натрия (20,70 мг, 0,10 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор гидрохлорида оксетан-3-илметанамина (10,73 мг, 0,09 ммоль) и 1-(гептадекан-9-ил)-17-((2-гексилциклопропил)метил)-9-оксогептадекандиоата (25 мг, 0,04 ммоль) в DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и нас. карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH₄OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **1-(гептадекан-9-ил)-17-((2-гексилциклопропил)метил)-9-((оксетан-3-илметил)амино)гептадекандиоата** (9,20 мг, 33,4%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄, 27°C) δ ppm 0,01 - 0,09 (1H, m), 0,72 - 0,81 (1H, m), 0,88 - 0,96 (10H, m), 1,12 - 1,73 (64H, m), 2,33 (4H, q), 2,54 - 2,63 (1H, m), 3,00 (2H, m), 3,10 - 3,23 (1H, m), 3,61 - 3,77 (1H, m), 3,85 - 3,97 (1H, m), 4,22 - 4,30 (1H, m), 4,42 (2H, t), 4,89 - 4,97 (1H, m); C₄₈H₉₁NO₅ масса/заряд расч. 761,690 наблюдаемое 762,80 [M+H]⁺ (LCMS).

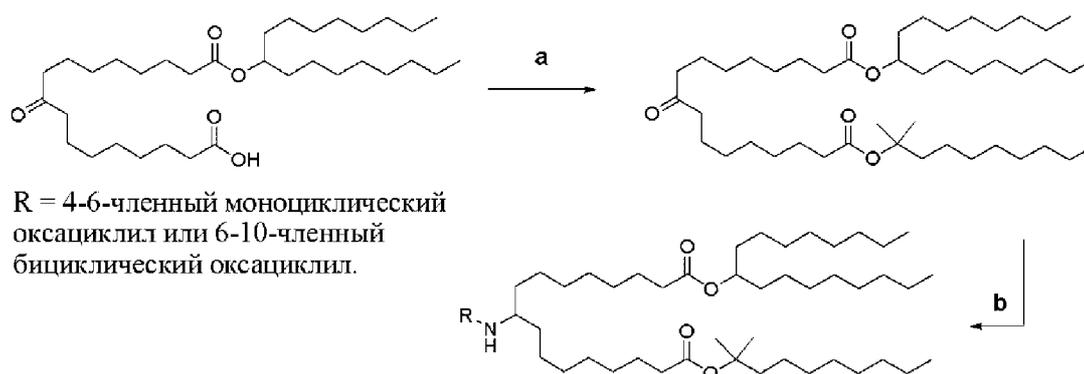
Соединение 52. 1-(Гептадекан-9-ил)-17-((2-гексилциклопропил)метил)-9-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)гептадекандиоат



Триацетоксиборгидрид натрия (20,70 мг, 0,10 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор гидрохлорида (тетрагидрофуран-3-ил)метанамина (11,95 мг, 0,09 ммоль) и 1-(гептадекан-9-ил)-17-((2-гексилциклопропил)метил)-9-оксогептадекандиоата (25 мг, 0,04 ммоль) в DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и насыщали карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH₄OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением 1-(гептадекан-9-ил)-17-((2-гексилциклопропил)метил)-9-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)гептадекандиоата (15,60 мг, 55,6%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄, 27°C) δ ppm ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄, 27°C) 0,01 - 0,09 (1H, m), 0,71 - 0,82 (1H, m), 0,87 - 0,98 (10H, m), 1,13 - 1,72 (64H, m), 2,08 - 2,18 (1H, m), 2,33 (4H, m), 2,41 - 2,50 (1H, m), 2,63 - 2,70 (1H, m), 2,70 - 2,75 (2H, m), 3,47 - 3,55 (1H, m), 3,70 - 3,81 (1H, m), 3,89 (3H, m), 4,22 - 4,30 (1H, m), 4,89 - 4,93 (1H, m).; C₄₉H₉₃NO₅ масса/заряд рассч. 775,705 наблюдаемое 776,90 [M+H]⁺ (LCMS).

На схеме 27 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примера 53.

Схема 27:



Реагенты: a) TFAA; b) NaBH(OAc)₃, 1,2-DCE: NMP (4:1)

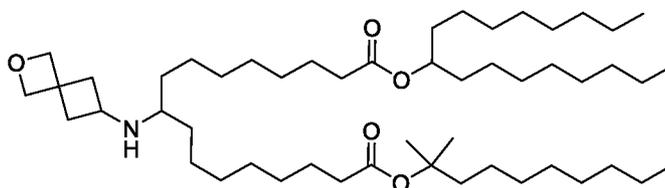
Пример 53. Синтез соединения 53

Стадия 1. 1-(Гептадекан-9-ил)-17-(2-метилдекан-2-ил)-9-оксогептадекандиоат

В раствор 17-(гептадекан-9-илокси)-9,17-диоксогептадекановой кислоты (28 мг, 0,05 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C по каплям добавляли TFAA (0,016 мл, 0,11 ммоль).

Через 2,5 ч медленно добавляли 2-метилдекан-2-ол (31,4 мг, 0,18 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь нагревали до к. т. и обеспечивали перемешивание в течение 2,5 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью диэтилового эфира. Органический слой отделяли и высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с помощью (0-10%) $EtOAc$ в гексанах с получением 1-(гептадекан-9-ил)-17-(2-метилдекан-2-ил)-9-оксогептадекандиоата (24,50 мг, 68,4%) в виде бледно-желтого масла. 1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 0,85 - 0,95 (9H, t), 1,22 - 1,37 (48H, m), 1,43 (6H, s), 1,58 (14H, m), 2,18 - 2,24 (2H, t), 2,26 - 2,31 (2H, t), 2,36 - 2,42 (4H, t), 4,82 - 4,95 (1H, m).

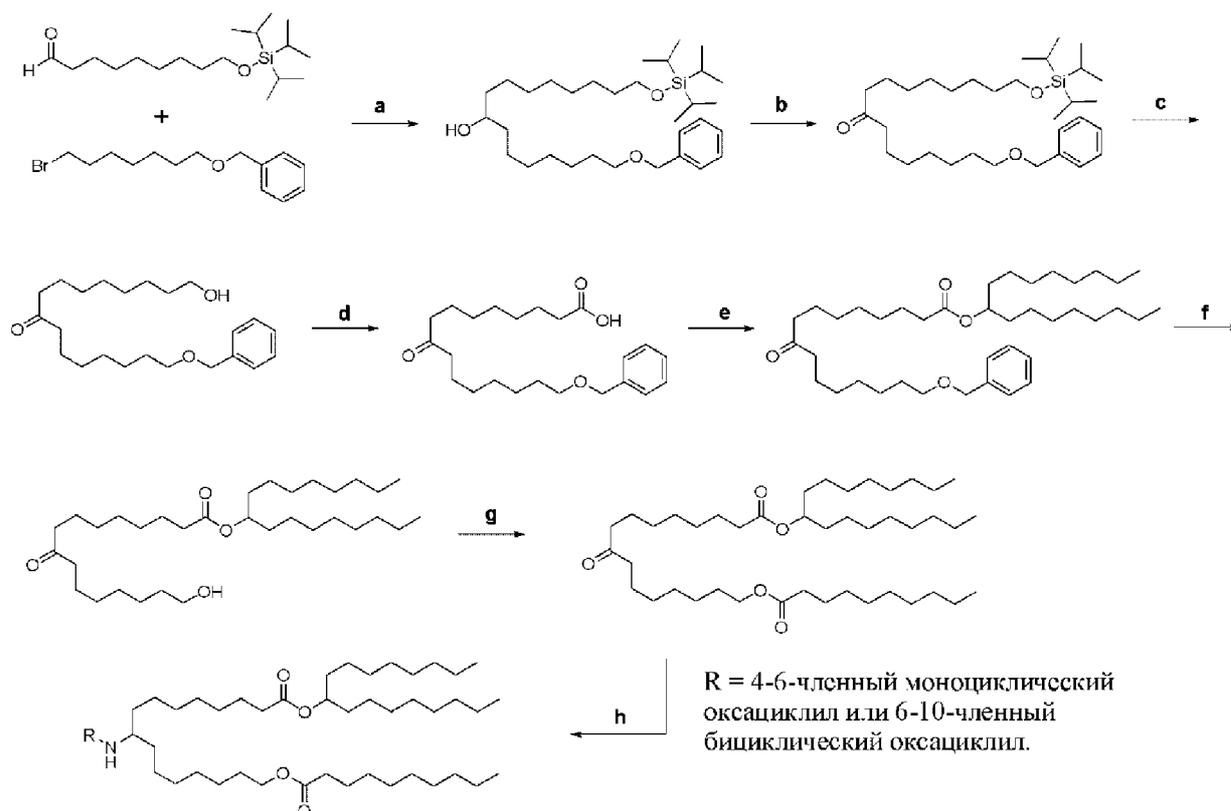
Соединение 53. 1-(Гептадекан-9-ил)-17-(3-метилнонил)-9-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)гептадекандиоат



Триацетоксиборгидрид натрия (19,83 мг, 0,09 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор гидрохлорида 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амина (12,44 мг, 0,08 ммоль) и 1-(гептадекан-9-ил)-17-(2-метилдекан-2-ил)-9-оксогептадекандиоата (24,5 мг, 0,03 ммоль) в DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и нас. карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH_4OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением 1-(гептадекан-9-ил)-17-(2-метилдекан-2-ил)-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гептадекандиоата (18,20 мг, 65,3%) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d4, 27°C) δ ppm 0,92 (9H, t), 1,25 - 1,70 (70H, m), 1,73 - 1,82 (2H, m), 1,96 - 2,06 (2H, m), 2,20 - 2,26 (2H, m), 2,30 - 2,36 (2H, m), 2,49 - 2,54 (1H, m), 2,54 - 2,60 (2H, m), 3,18 - 3,27 (1H, m), 4,60 (2H, s), 4,73 (2H, s), 4,88 - 4,93 (1H, m); $C_{50}H_{97}NO_5$ масса/заряд расщ. 803,737 наблюдаемое 803,90 $[M+H]^+$ (LCMS).

На схеме 28 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примера 54.

Схема 28:



Реагенты: а) Mg, I₂, THF; б) пиридин-триоксид серы, TEA; в) TBAF, THF; д) DMP, NaHCO₃, DCM и затем NaClO₂, трет-BuOH, 2-метил-2-бутен, NaH₂PO₄; е) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; ф) Pd/C, H₂; г) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; h) NaBH(OAc)₃, 1,2-DCE: NMP (4:1)

Пример 54. Синтез соединения 54

Стадия 1. 16-(Бензилокси)-1-((триизопропилсилил)окси)гексадекан-8-ол

В суспензию стружки из Mg в THF (15 мл), содержащем небольшой кристалл йода, добавляли несколько капель подходящего бромосодержащего соединения (1 экв.) в THF (0,5 мл/ммоль субстрата). Смесь нагревали до тех пор, пока не начиналась реакция, затем по каплям добавляли (((7-бромгептил)окси)метил)бензол (0,589 г, 2,07 ммоль) с поддержанием естественного легкого нагревания с обратным холодильником. После завершения добавления исходного материала смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Перед применением раствор реагента Гриньяра охлаждали и титровали. 9-((Триизопропилсилил)окси)нонаналь (0,500 г, 1,59 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемую смесь в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали с помощью DCM (3 x 25 мл), органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением бледно-желтого масла. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на

силикагеле, градиент элюирования от 0 до 20% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением 1-(бензилокси)-16-((триизопропилсилил)окси)гексадекан-8-ола (0,392 г, 47,3%) в виде бледно-желтого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 1,04 - 1,14 (21H, m), 1,33 (22H, m), 1,51 - 1,57 (2H, m), 1,60 - 1,67 (2H, m), 3,44 - 3,52 (2H, t), 3,58 - 3,63 (1H, m), 3,65 - 3,71 (2H, t), 4,53 (2H, s), 7,29 - 7,40 (5H, m).

Стадия 2. 1-(Бензилокси)-16-((триизопропилсилил)окси)гексадекан-8-он

В колбе, высушенной в печи, 1-(бензилокси)-16-((триизопропилсилил)окси)гексадекан-8-ол (0,392 г, 0,75 ммоль) растворяли в DCM (10 мл). Затем в реакционную смесь добавляли DMSO (2,000 мл), затем TEA (1,049 мл, 7,53 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C. Пиридин-триоксид серы (1/1) (0,958 г, 6,02 ммоль) добавляли в смесь и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и реакционную смесь гасили насыщенным водным NH_4Cl (100 мл). Слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл) и высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением бледно-желтого масла. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 20% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением 1-(бензилокси)-16-((триизопропилсилил)окси)гексадекан-8-она (0,200 г, 51,2%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 1,02 - 1,13 (21H, m), 1,24 - 1,45 (14H, m), 1,50 - 1,70 (8H, m), 2,34 - 2,45 (4H, t), 3,43 - 3,53 (2H, t), 3,62 - 3,76 (2H, t), 4,47 - 4,55 (2H, s), 7,36 (5H, m).

Стадия 3. 1-(Бензилокси)-16-гидроксигексадекан-8-он

ТВАФ (1,542 мл, 1,54 ммоль) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор 1-(бензилокси)-16-((триизопропилсилил)окси)гексадекан-8-она (0,200 г, 0,39 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH_4Cl (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл), органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением оранжевого масла. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением

1-(бензилокси)-16-гидроксигексадекан-8-она (0,124 г, 89%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 1,23 - 1,70 (22H, m), 2,40 (4H, t), 3,48 (2H, t), 3,66 (2H, t), 4,52 (2H, s), 7,30 - 7,42 (5H, m).

Стадия 4. 16-(Бензилокси)-9-оксогексадекановая кислота

i) Периодинан Десса-Мартина (435 мг, 1,03 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемую суспензию бикарбоната натрия (259 мг, 3,08 ммоль) и 1-(бензилокси)-16-гидроксигексадекан-8-она (124 мг, 0,34 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C. Обеспечивали доведение полученного раствора до комнатной темп. в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и последовательно промывали насыщенным водным NaHCO_3 (20 мл) и нас. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 мл). Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного предшественника, представляющего собой альдегид, в виде бесцветной сухой пленки, который применяли без дополнительной очистки.

ii) Неочищенный продукт добавляли в перемешиваемый раствор 2-метил-2-бутена (1,087 мл, 10,26 ммоль), дигидрофосфата натрия (246 мг, 2,05 ммоль) и хлорита натрия (186 мг, 2,05 ммоль) в THF (10 мл) и трет-бутаноле (5,00 мл) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и воды (по 30 мл каждого). Реакционную смесь доводили до pH = 3 с помощью 1 М раствора HCl. Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением 16-(бензилокси)-9-оксогексадекановой кислоты (126 мг, 98%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 1,24 - 1,45 (12H, m), 1,57 (8H, m), 2,30 - 2,44 (6H, m), 3,48 (2H, t), 4,52 (2H, s), 7,26 - 7,41 (5H, m).

Стадия 5. Гептадекан-9-ил-16-(бензилокси)-9-оксогексадеканонат

EDC (109 мг, 0,57 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемую смесь 16-(бензилокси)-9-оксогексадекановой кислоты (125,9 мг, 0,33 ммоль), гептадекан-9-ола (111 мг, 0,43 ммоль), DIPEA (0,123 мл, 0,70 ммоль) и DMAP (8,17 мг, 0,07 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью 10% лимонной кислоты (25 мл) и DCM (25 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (4 x 25 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с

получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гексанах.

Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением гептадекан-9-ил-16-(бензилокси)-9-оксогексадеканоата (126 мг, 61,3%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 0,90 (6H, t), 1,28 (48H, m), 2,26 - 2,32 (2H, t), 2,34 - 2,43 (4H, t), 3,39 - 3,54 (2H, t), 4,52 (2H, s), 4,89 (1H, m), 7,28 - 7,39 (5H, m).

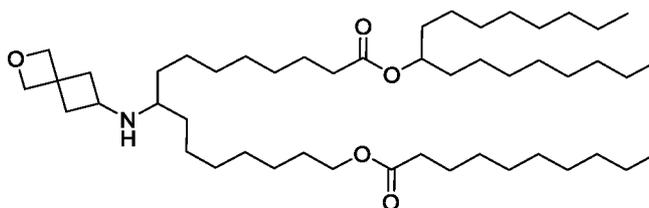
Стадия 6. Гептадекан-9-ил-16-гидрокси-9-оксогексадеканоат

Гептадекан-9-ил-16-(бензилокси)-9-оксогексадеканоат (126 мг, 0,20 ммоль) и Pd/C (65,4 мг, 0,06 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали в атмосфере водорода при атмосферном давлении и к. т. в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением гептадекан-9-ил-16-гидрокси-9-оксогексадеканоата (95 мг, 88%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 0,90 (6H, t), 1,22 - 1,69 (48H, m), 2,25 - 2,33 (2H, t), 2,40 (4H, t), 3,66 (2H, t), 4,82 - 4,93 (1H, m).

Стадия 7. Гептадекан-9-ил-16-(деcanoилокси)-9-оксогексадеканоат

EDC (38,4 мг, 0,20 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемую смесь гептадекан-9-ил-16-гидрокси-9-оксогексадеканоата (50 мг, 0,10 ммоль), декановой кислоты (0,028 мл, 0,14 ммоль), DIPEA (0,068 мл, 0,39 ммоль) и DMAP (2,328 мг, 0,02 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью нас. бикарбоната натрия (25 мл) и DCM (25 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (4 x 25 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением гептадекан-9-ил-16-(деcanoилокси)-9-оксогексадеканоата (45,0 мг, 69,6%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 0,89 (9H, m), 1,20 - 1,42 (48H, m), 1,47 - 1,69 (14H, m), 2,23 - 2,33 (4H, t), 2,35 - 2,44 (4H, t), 3,98 - 4,13 (2H, t), 4,81 - 4,94 (1H, m).

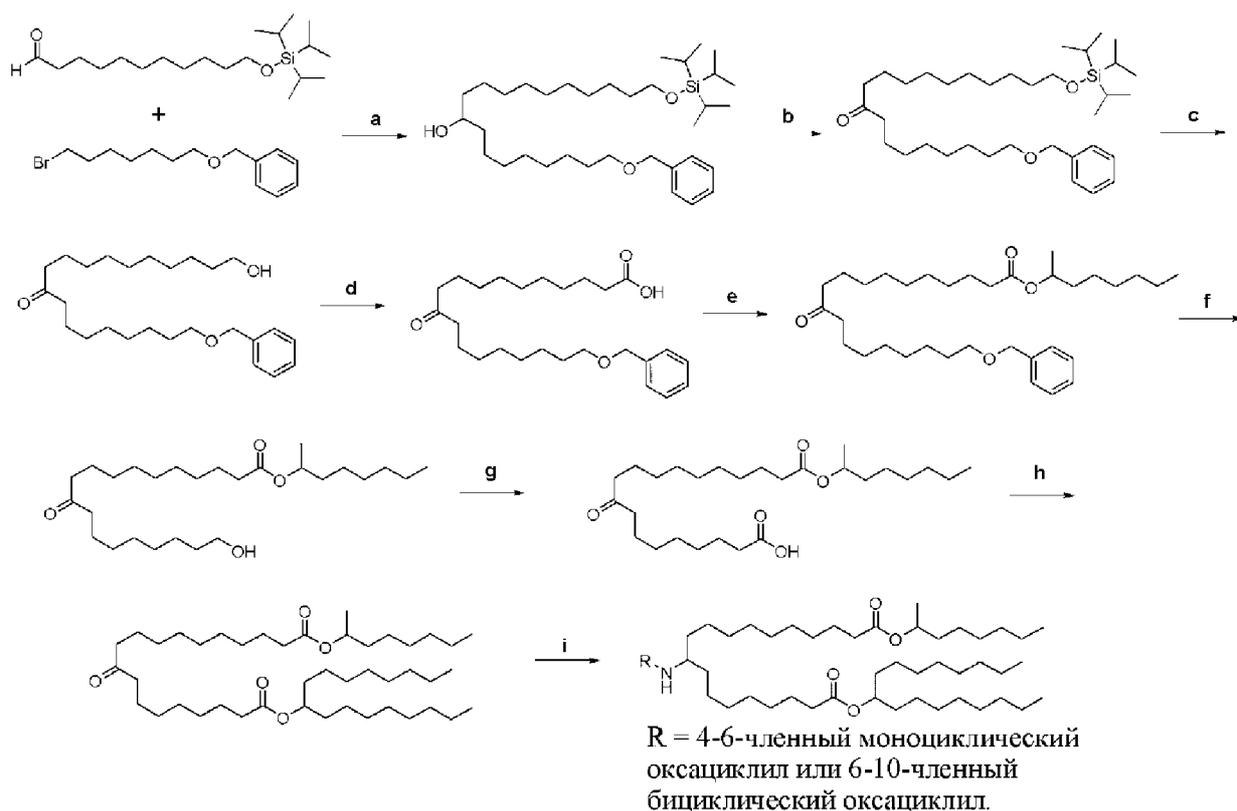
Соединение 54. Гептадекан-9-ил-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)-16-(деcanoилокси)гексадеканоат



Триацетоксиборгидрид натрия (37,9 мг, 0,18 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор гептадекан-9-ил-16-(деcanoилокси)-9-оксогексадеканоата (45 мг, 0,07 ммоль) и гидрохлорида 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амин (23,79 мг, 0,16 ммоль) в DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и нас. карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH₄OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **гептадекан-9-ил-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)-16-(деcanoилокси)гексадеканоата** (37,5 мг, 72,9%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄, 27°C) δ ppm 0,93 (9H, t), 1,32 (56H, m), 1,51 - 1,70 (10H, m), 1,96 - 2,03 (2H, m), 2,33 (4H, t), 2,48 - 2,54 (1H, m), 2,54 - 2,61 (2H, m), 3,16 - 3,27 (1H, m), 4,05 - 4,13 (2H, t), 4,58 - 4,63 (2H, s), 4,71 - 4,76 (2H, s), 4,93 - 4,98 (1H, m); C₄₉H₉₃NO₅ масса/заряд расщ. 776,705 наблюдаемое 778,80 [M+H]⁺ (LCMS).

На схеме 29 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примера 55.

Схема 29:



Реагенты: а) Mg, I₂, THF; б) пиридин-триоксид серы, TEA; в) TBAF, THF; д) DMP, NaHCO₃, DCM и затем NaClO₂, трет-BuOH, 2-метил-2-бутен, NaH₂PO₄; е) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; ф) Pd/C, H₂; г) DMP, NaHCO₃, DCM и затем NaClO₂, трет-BuOH, 2-метил-2-бутен, NaH₂PO₄; х) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; и) NaBH(OAc)₃, 1,2-DCE: NMP (4:1)

Пример 55. Синтез соединения 55

Стадия 1. 1-(Бензилокси)-19-((триизопропилсилил)окси)нонадекан-9-ол

В суспензию стружки магния (0,284 г, 11,67 ммоль) в DMF (20 мл), содержащем небольшой кристалл йода, добавляли несколько капель подходящего бромосодержащего соединения в THF (10 мл). Смесь нагревали до тех пор, пока не начиналась реакция, затем по каплям добавляли оставшийся (((8-бромоктил)окси)метил)бензол (2,096 г, 7,00 ммоль) с поддержанием естественного легкого нагревания с обратным холодильником. После завершения добавления исходного материала смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Перед применением раствор реагента Гриньяра охлаждали и титровали. 11-((Триизопропилсилил)окси)ундеканаль (2 г, 5,84 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемую смесь в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали с помощью DCM (3 x 25 мл), органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением бледно-

желтого масла. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением 1-(бензилокси)-19-((триизопропилсилил)окси)нонадекан-9-ола (1,837 г, 74,4%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 1,03 - 1,14 (21H, m), 1,26 - 1,47 (28H, m), 1,53 - 1,58 (2H, m), 1,60 - 1,67 (2H, m), 3,44 - 3,54 (2H, t), 3,54 - 3,63 (1H, m), 3,65 - 3,73 (2H, t), 4,53 (2H, s), 7,36 (5H, m).

Стадия 2. 1-(Бензилокси)-19-((триизопропилсилил)окси)нонадекан-9-он

В колбе, высушенной в печи, 1-(бензилокси)-19-((триизопропилсилил)окси)нонадекан-9-ол (2,477 г, 4,40 ммоль) растворяли в DCM (80 мл). Затем в реакционную смесь добавляли DMSO (15 мл), затем TEA (6,13 мл, 44,00 ммоль). Смесь охлаждали до к. т. В смесь добавляли пиридин-триоксид серы и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и реакционную смесь гасили насыщенным водным NH_4Cl (100 мл). Слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл) и высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением бледно-желтого масла. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 20% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением 1-(бензилокси)-19-((триизопропилсилил)окси)нонадекан-9-она (1,837 г, 74,4%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 1,03 - 1,18 (21H, m), 1,29 (28H, m), 2,33 - 2,44 (4H, t), 3,42 - 3,55 (2H, t), 3,62 - 3,73 (2H, t), 4,52 (2H, s), 7,36 (5H, m).

Стадия 3. 1-(Бензилокси)-19-гидроксинонадекан-9-он

Фторид тетрабутиламмония (13,10 мл, 13,10 ммоль) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор 1-(бензилокси)-19-((триизопропилсилил)окси)нонадекан-9-она (1,837 г, 3,27 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH_4Cl (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл), органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением оранжевого масла. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном

давлении до сухого состояния с получением 1-(бензилокси)-19-гидроксинонадекан-9-она (1,266 г, 96%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 1,23 - 1,70 (30H, m), 2,40 (4H, t), 3,48 (2H, t), 3,66 (2H, t), 4,52 (2H, s), 7,30 - 7,42 (5H, m).

Стадия 4. 19-(Бензилокси)-11-оксононадекановая кислота

i) 3-Оксо-115-бензо[d][1,2]йодаоксол-1,1,1(3H)-триилтриацетат (3,98 г, 9,39 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемую суспензию гидрокарбоната натрия (2,365 г, 28,16 ммоль) и 1-(бензилокси)-19-гидроксинонадекан-9-она (1,266 г, 3,13 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C. Обеспечивали доведение полученного раствора до комнатной темп. в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и последовательно промывали насыщенным водным NaHCO_3 (20 мл) и нас. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 мл). Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного предшественника, представляющего собой альдегид, в виде бесцветной сухой пленки, который применяли без дополнительной очистки.

ii) Неочищенный продукт добавляли в перемешиваемый раствор 2-метилбут-2-ена (9,94 мл, 93,86 ммоль), дигидрофосфата натрия (2,252 г, 18,77 ммоль) и хлорита натрия (1,698 г, 18,77 ммоль) в THF (10 мл) и трет-бутаноле (5,00 мл) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и воды (по 30 мл каждого). Реакционную смесь доводили до pH = 3 с помощью 1 М раствора HCl. Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением продукта, 19-(бензилокси)-11-оксононадекановой кислоты (1,275 г, 97%), в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 1,30 (26H, m), 2,28 - 2,50 (6H, m), 3,37 - 3,60 (2H, t), 4,53 (2H, s), 7,25 - 7,38 (5H, m).

Стадия 5. Октан-2-ил-19-(бензилокси)-11-оксононадеканоат

EDC (311 мг, 1,62 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемую смесь 19-(бензилокси)-11-оксононадекановой кислоты (400 мг, 0,96 ммоль), октан-2-ола (0,195 мл, 1,24 ммоль), DIPEA (0,350 мл, 2,01 ммоль) и DMAP (23,35 мг, 0,19 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью нас. бикарбоната натрия (25 мл) и DCM (25 мл). Слои разделяли и водный слой

экстрагировали с помощью (DCM) (4 x 25 мл). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением октан-2-ил-19-(бензилокси)-11-оксононадеканоата (410 мг, 81%) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 0,83 - 0,97 (3H, m), 1,15 - 1,67 (39H, m), 2,18 - 2,31 (2H, m), 2,39 (4H, t), 3,39 - 3,54 (2H, m), 4,52 (2H, s), 4,80 - 5,00 (1H, m), 7,28 - 7,40 (5H, m).

Стадия 6. Октан-2-ил-19-гидрокси-11-оксононадеканоат

Октан-2-ил-19-(бензилокси)-11-оксононадеканоат (410 мг, 0,77 ммоль) и Pd/C (247 мг, 0,23 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере водорода и при к. т. в течение 16 часов. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением октан-2-ил-19-гидрокси-11-оксононадеканоата (200 мг, 58,8%) в виде бледно-желтого масла. 1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 0,92 (3H, t), 1,17 - 1,68 (39H, m), 2,22 - 2,32 (2H, m), 2,40 (4H, t), 3,55 - 3,67 (2H, m), 4,90 (1H, m).

Стадия 7. 19-(Октан-2-илокси)-9,19-диоксононадекановая кислота

i) DMP (577 мг, 1,36 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемую суспензию бикарбоната натрия (343 мг, 4,08 ммоль) и октан-2-ил-19-гидрокси-11-оксононадеканоата (200 мг, 0,45 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C. Обеспечивали доведение полученного раствора до комнатной темп. в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и последовательно промывали насыщенным водным $NaHCO_3$ (20 мл) и нас. $Na_2S_2O_3$ (20 мл). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного предшественника, представляющего собой альдегид, в виде бесцветной сухой пленки, который применяли без дополнительной очистки.

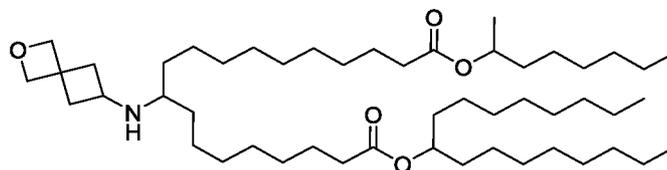
ii) Неочищенный продукт добавляли в перемешиваемый раствор 2-метилбут-2-ена (1,442 мл, 13,61 ммоль), дигидрофосфата натрия (327 мг, 2,72 ммоль) и хлорита натрия (246 мг, 2,72 ммоль) в THF (10 мл) и трет-бутаноле (5,00 мл) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и воды (по 30 мл каждого). Реакционную смесь доводили до pH = 3 с помощью 1 M раствора HCl. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением

неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением требуемого продукта, 19-(октан-2-илокси)-9,19-диоксононадекановой кислоты, в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 0,92 (3H, t), 1,24 - 1,72 (38H, m), 2,29 (2H, t), 2,35 - 2,47 (6H, m), 4,87 (1H, m).

Стадия 8. 1-(Гептадекан-9-ил)-19-(октан-2-ил)-9-оксононадекандиоат

EDC (227 мг, 1,18 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемую смесь 19-(октан-2-илокси)-9,19-диоксононадекановой кислоты (256 мг, 0,56 ммоль), гептадекан-9-ола (217 мг, 0,84 ммоль), DIPEA (0,403 мл, 2,31 ммоль) и DMAP (13,76 мг, 0,11 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью нас. бикарбоната натрия (25 мл) и DCM (25 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (4 x 25 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением 1-(гептадекан-9-ил)-19-(октан-2-ил)-9-оксононадекандиоата (141 мг, 36,1%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 0,86 - 0,95 (9H, m), 1,18 - 1,69 (65H, m), 2,29 (4H, m), 2,35 - 2,44 (4H, m), 4,80 - 4,98 (2H, m).

Соединение 55. 1-(Гептадекан-9-ил)-19-(октан-2-ил)-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)нонадекандиоат

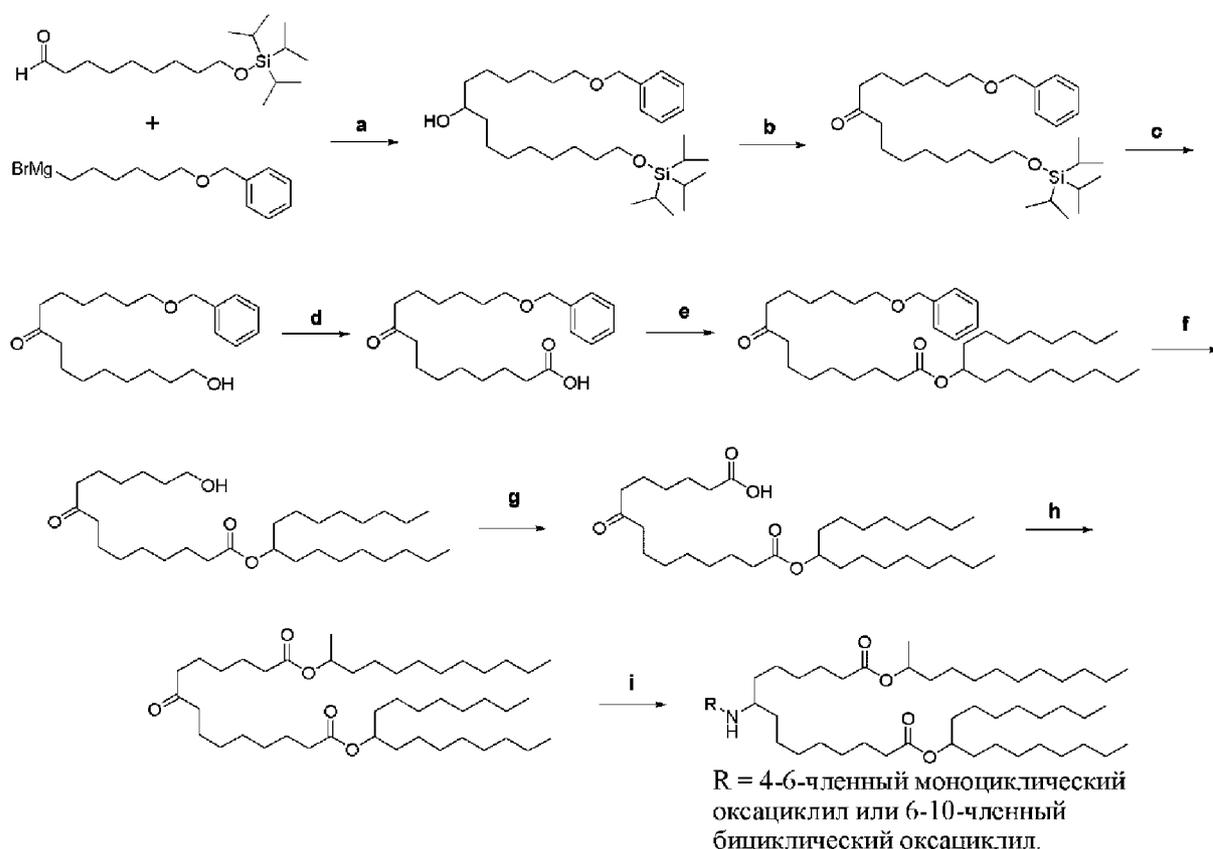


Триацетоксиборгидрид натрия (0,116 г, 0,55 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор 1-(гептадекан-9-ил)-19-(октан-2-ил)-9-оксононадекандиоата (0,141 г, 0,20 ммоль) и гидрохлорида 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амина (0,073 г, 0,49 ммоль) в DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и нас. карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и

водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH₄OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением 1-(гептадекан-9-ил)-19-(октан-2-ил)-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)нонадекандиоата (0,099 г, 61,7%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄, 27°C) δ ppm 0,92 (9H, t), 1,18 - 1,71 (71H, m), 1,91 - 2,04 (2H, m), 2,27 - 2,37 (4H, m), 2,43 - 2,50 (1H, m), 2,52 - 2,59 (2H, m), 3,11 - 3,23 (1H, m), 4,56 - 4,64 (2H, s), 4,73 (2H, s); C₄₉H₉₃NO₅ масса/заряд расщ. 789,721 наблюдаемое 790,80 [M+H]⁺ (LCMS).

На схеме 30 ниже проиллюстрированы процедуры синтеза для получения примера 56.

Схема 30:



Реагенты: a) I₂, THF; b) пиридин-триоксид серы, TEA; c) TBAF, THF; d) DMP, NaHCO₃, DCM и затем NaClO₂, трет-BuOH, 2-метил-2-бутен, NaH₂PO₄; e) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; f) Pd/C, H₂; g) DMP, NaHCO₃, DCM и затем NaClO₂, трет-BuOH, 2-метил-2-бутен, NaH₂PO₄; h) EDC.HCl, DIPEA, DMAP, DCM; i) NaBH(OAc)₃, 1,2-DCE: NMP (4:1)

Пример 56. Синтез соединения 56

Стадия 1. 1-(Бензилокси)-19-((триизопропилсилил)окси)нонадекан-9-ол

Бромид (6-(бензилокси)гексил)магния (5,79 мл, 2,89 ммоль) разбавляли в THF (10 мл), содержащем небольшой кристалл йода. Раствор реагента Гриньяра охлаждали до 0 С. 9-((Триизопропилсилил)окси)нонаналь (0,7 г, 2,23 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемую смесь в атмосфере аргона при 0 С. Полученную смесь перемешивали при 70°С в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали с помощью DCM (3 x 25 мл), органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением бледно-желтого масла. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением 1-(бензилокси)-15-((триизопропилсилил)окси)пентадекан-7-ола (0,550 г, 49%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°С) δ ppm 1,04 - 1,13 (21H, m), 1,25 - 1,49 (20H, m), 1,51 - 1,60 (2H, m), 1,60 - 1,69 (2H, m), 3,43 - 3,53 (2H, t), 3,55 - 3,63 (1H, m), 3,66 - 3,73 (2H, t), 4,53 (2H, s), 7,36 (5H, m).

Стадия 2. 1-(Бензилокси)-19-((триизопропилсилил)окси)нонадекан-9-он

В колбе, высушенной в печи, 1-(бензилокси)-15-((триизопропилсилил)окси)пентадекан-7-ол (0,860 г, 1,70 ммоль) растворяли в DCM (40 мл). Затем в реакционную смесь добавляли DMSO (7,50 мл), затем TEA (2,365 мл, 16,97 ммоль). Смесь охлаждали до 0 С. В смесь добавляли пиридин-триоксид серы (2,160 г, 13,57 ммоль) и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и реакционную смесь гасили насыщенным водным NH₄Cl (100 мл). Слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл) и высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением бледно-желтого масла. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 20% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением 1-(бензилокси)-15-((триизопропилсилил)окси)пентадекан-7-она (0,684 г, 80%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°С) δ ppm 0,98 - 1,15 (21H, m), 1,25 - 1,71 (20H, m), 2,32 - 2,50 (4H, m), 3,42 - 3,52 (2H, t), 3,62 - 3,74 (2H, t), 4,52 (2H, s), 7,36 (5H, m).

Стадия 3. 1-(Бензилокси)-15-гидроксипентадекан-7-он

Фторид тетрабутиламмония (5,42 мл, 5,42 ммоль) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор 1-(бензилокси)-15-((триизопропилсилил)окси)пентадекан-7-она (0,684 г, 1,35 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH₄Cl (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл), органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением оранжевого масла. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением 1-(бензилокси)-15-гидроксипентадекан-7-она (0,385 г, 82%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 1,23 - 1,70 (20H, m), 2,40 (4H, t), 3,48 (2H, t), 3,66 (2H, t), 4,52 (2H, s), 7,30 - 7,42 (5H, m).

Стадия 4. 15-(Бензилокси)-9-оксопентадекановая кислота

i) 3-Оксо-115-бензо[d][1,2]йодаксол-1,1,1(3H)-триилтриацетат (1,515 г, 3,57 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемую суспензию бикарбоната натрия (0,900 г, 10,72 ммоль) и 1-(бензилокси)-15-гидроксипентадекан-7-она (0,415 г, 1,19 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C. Обеспечивали доведение полученного раствора до комнатной темп. в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и последовательно промывали насыщенным водным NaHCO₃ (20 мл) и нас. Na₂S₂O₃ (20 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного предшественника, представляющего собой альдегид, в виде бесцветной сухой пленки, который применяли без дополнительной очистки.

ii) Неочищенный продукт добавляли в перемешиваемый раствор 2-метилбут-2-ена (3,78 мл, 35,72 ммоль), дигидрофосфата натрия (0,857 г, 7,14 ммоль) и хлорита натрия (0,646 г, 7,14 ммоль) в THF (10,00 мл) и tBuOH (5 мл) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и воды (по 30 мл каждого). Реакционную смесь доводили до pH = 3 с помощью 1 M раствора HCl. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением требуемого продукта, 15-(бензилокси)-9-оксопентадекановой кислоты (0,433 г, 100%), в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц,

ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 1,29 (18H, m), 2,39 (6H, m), 3,48 (2H t), 4,52 (2H, s), 7,30 - 7,42 (5H, m).

Стадия 5. Гептадекан-9-ил-15-(бензилокси)-9-оксопентадеканоат

EDC (389 мг, 2,03 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемую смесь 15-(бензилокси)-9-оксопентадекановой кислоты (433 мг, 1,19 ммоль), гептадекан-9-ола (398 мг, 1,55 ммоль), DIPEA (0,438 мл, 2,51 ммоль) и DMAP (29,2 мг, 0,24 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью нас. бикарбоната натрия (25 мл) и DCM (25 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (4 x 25 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением гептадекан-9-ил-15-(бензилокси)-9-оксопентадеканоата (276 мг, 38,4%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 0,83 - 0,95 (6H, t), 1,21 - 1,70 (46H, m), 2,29 (2H, t), 2,36 - 2,45 (4H, m), 3,42 - 3,53 (2H, t), 4,52 (2H, s), 4,89 (1H, m), 7,35 (5H, m).

Стадия 6. Гептадекан-9-ил-15-гидрокси-9-оксопентадеканоат

Гептадекан-9-ил-15-(бензилокси)-9-оксопентадеканоат (276 мг, 0,46 ммоль) и Pd/C (147 мг, 0,14 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере водорода и при к. т. в течение 16 часов. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением гептадекан-9-ил-15-гидрокси-9-оксопентадеканоата в виде бледно-желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 0,92 (6H, t), 1,23 - 1,71 (46H, m), 2,24 - 2,32 (2H, t), 2,37 - 2,45 (4H, m), 3,54 - 3,70 (2H, m), 4,87 (1H, m).

Стадия 7. 15-(Бензилокси)-9-оксопентадекановая кислота

i) 3-Оксо-115-бензо[d][1,2]йодаоксол-1,1,1(3H)-триилтриацетат (473 мг, 1,12 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемую суспензию бикарбоната натрия (281 мг, 3,35 ммоль) и гептадекан-9-ил-15-гидрокси-9-оксопентадеканоата (190 мг, 0,37 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C. Обеспечивали доведение полученного раствора до комнатной темп. в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и последовательно промывали насыщенным водным NaHCO₃ (20 мл) и нас. Na₂S₂O₃ (20 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при

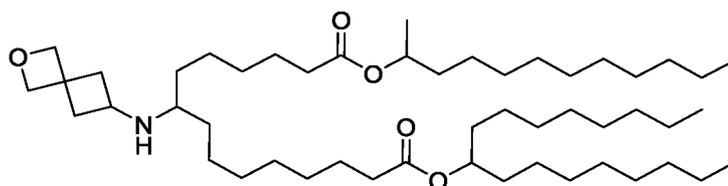
пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного предшественника, представляющего собой альдегид, в виде бесцветной сухой пленки, который применяли без дополнительной очистки.

ii) Неочищенный продукт добавляли в перемешиваемый раствор 2-метилбут-2-ена (1,182 мл, 11,16 ммоль), дигидрофосфата натрия (268 мг, 2,23 ммоль) и бикарбоната натрия (281 мг, 3,35 ммоль) в THF (10,00 мл) и tBuOH (5 мл) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и воды (по 30 мл каждого). Реакционную смесь доводили до pH = 3 с помощью 1 М раствора HCl. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением 15-(бензилокси)-9-оксопентадекановой кислоты (0,433 г, 100%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 0,92 (6H, t), 1,24 - 1,72 (44H, m), 2,29 (2H, t), 2,35 - 2,47 (6H, m), 4,87 (1H, m).

Стадия 8. 1-(Додекан-2-ил)-15-(гептадекан-9-ил)-7-оксопентадекандиоат

EDC (153 мг, 0,80 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемую смесь 15-(гептадекан-9-илокси)-7,15-диоксопентадекановой кислоты (200 мг, 0,38 ммоль), додекан-2-ола (0,128 мл, 0,57 ммоль), DIPEA (0,273 мл, 1,56 ммоль) и DMAP (9,31 мг, 0,08 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью нас. бикарбоната натрия (25 мл) и DCM (25 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (4 x 25 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гексанах. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением 1-(додекан-2-ил)-15-(гептадекан-9-ил)-7-оксопентадекандиоата в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d, 27°C) δ ppm 0,90 (9H, t), 1,17 - 1,72 (66H, m), 2,29 (4H, t), 2,40 (4H, m), 4,90 (1H, m).

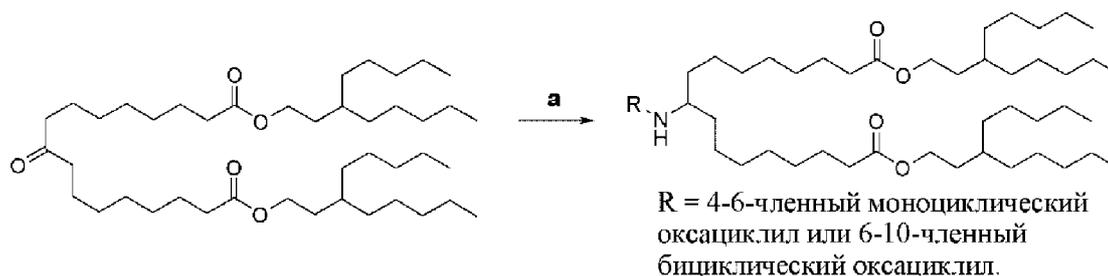
Соединение 56. 1-(Додекан-2-ил)-15-(гептадекан-9-ил)-7-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)пентадекандиоат



Триацетоксиборгидрид натрия (103 мг, 0,49 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор 1-(додекан-2-ил)-15-(гептадекан-9-ил)-7-оксопентадекандиоата (125 мг, 0,18 ммоль) и гидрохлорида 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амина (64,8 мг, 0,43 ммоль) в DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и нас. карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH₄OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением 1-(додекан-2-ил)-15-(гептадекан-9-ил)-7-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)пентадекандиоата (85 мг, 59,9%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄, 27°C) δ ppm 0,92 (9H, t), 1,31 (71H, m), 1,91 - 2,05 (2H, m), 2,26 - 2,37 (4H, m), 2,43 - 2,50 (1H, m), 2,52 - 2,60 (2H, m), 3,11 - 3,23 (1H, m), 4,53 - 4,63 (2H, s), 4,69 - 4,78 (2H, s); C₄₉H₉₃NO₅ масса/заряд расщ. 789,721 наблюдаемое 790,80 [M+H]⁺ (LCMS).

На схеме 31 ниже продемонстрированы процедуры синтеза для получения примера 57.

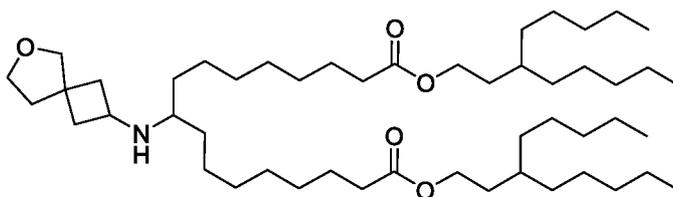
Схема 31:



Реагенты: а) NaBH(OAc)₃, AcOH, 1,2-DCE: NMP (4:1)

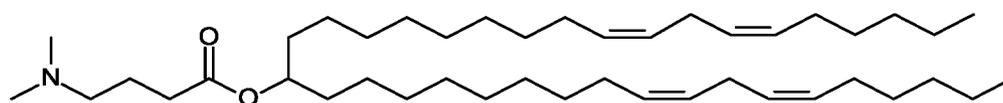
Пример 57. Синтез соединения 57

Соединение 57. Бис(3-пентилоктил)-9-((6-оксаспиро[3.4]октан-2-ил)амино)гептадекандиоат



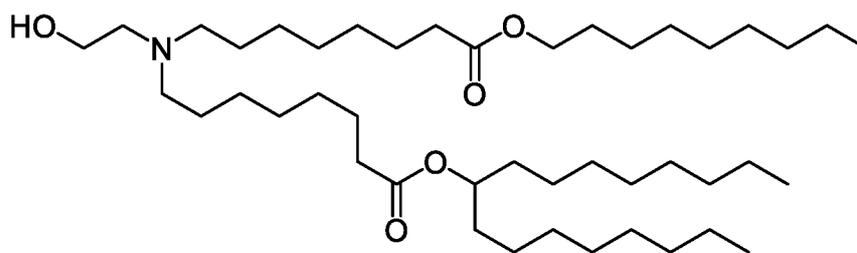
Бис(3-пентилоктил)-9-оксогептадекандиоат получали согласно протоколу, описанному для примера 1. Затем триацетоксигидроборат натрия (76 мг, 0,36 ммоль) одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор бис(3-пентилоктил)-9-оксогептадекандиоата (90 мг, 0,13 ммоль) и 6-оксаспиро[3.4]октан-2-амин (40,5 мг, 0,32 ммоль) в DCE (2 мл) и NMP (0,5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и нас. карбоната натрия (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% (20% MeOH и 1% NH₄OH в DCM) в DCM. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением **бис(3-пентилоктил)-9-((6-оксаспиро[3.4]октан-2-ил)амино)гептадекандиоата** (87 мг, 83%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄, 27°C) δ ppm 0,93 (12H, t), 1,25 - 1,69 (62H, m), 1,83 - 2,04 (4H, m), 2,23 - 2,36 (6H, m), 2,47 - 2,57 (1H, m), 3,33 - 3,44 (1H, m), 3,58 - 3,73 (2H, m), 3,73 - 3,84 (2H, m), 4,12 (4H, t); C₅₀H₉₅NO₅ масса/заряд рассч. 789,721 наблюдаемое 790,9 [M+H]⁺ (LCMS).

Сравнительный пример 1. Синтез [(10Z,13Z)-1-[(9Z,12Z)-октадека-9,12-диенил]нонадека-10,13-диенил]-4-(диметиламино)бутаноата (DLin-MC3-DMA или MC3)



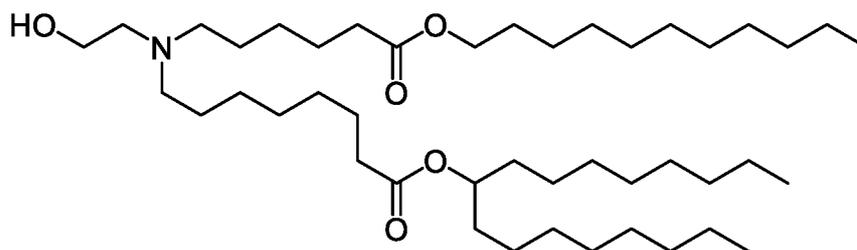
DLin-MC3-DMA (MC3) получали согласно способу, описанному в WO 2010144740 (пример 5, с. 140). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,27 – 5,45 (m, 8H), 4,81 – 4,93 (m, 1H), 2,78 (t, 4H), 2,32 (q, 4H), 2,24 (s, 6H), 2,05 (q, 8H), 1,81 (q, 2H), 1,44 – 1,59 (m, 4H), 1,21 – 1,45 (m, 36H), 0,90 (t, 6H). Ожидаемое количество H: 79; заданное Hs: 79. LCMS масса/заряд 642,5 [M+H]⁺.

Сравнительный пример 2. Синтез гептадекан-9-ил-8-((2-гидроксиэтил)(8-нонилокси)-8-оксооктил)амино)октаноата (MOD5)



MOD5 получали в соответствии с процедурой для липида 5 из Sabnis et al. (Mol Ther. 2018, 26(6), страницы 1509-1519).

Сравнительный пример 3. Синтез гептадекан-9-ил-8-((2-гидроксиэтил)(6-оксо-6-(ундецилокси)гексил)амино)октаноата (MOD8)



MOD8 получали в соответствии с процедурой для липида 8 из Sabnis et al. (Mol Ther. 2018, 26(6), страницы 1509-1519).

Пример 58. Получение составов липидных наночастиц (LNP)

Раствор мРНК eGFP (приобретенный у TriLink Biotechnologies) в цитратном буфере получали путем смешивания мРНК, растворенной в воде MilliQ, 100 мМ цитратного буфера (рН 3) и воды MilliQ с получением 50 мМ раствора цитрата. Раствор липидов в этаноле (99,5%) получали с четырьмя разными липидными компонентами: ионизируемым липидом (см. таблицу 1); холестерином (Sigma-Aldrich); DSPC (дистеароилфосфатидилхолином, Avanti Polar Lipids Inc) и липидом, конъюгированным с полимером, (см. таблицу 1). Соотношение липидов ионизируемый липид/холестерин/DSPC/конъюгированный с полимером липид во всех экспериментах составляло (50/38,5/10/1,5 мол. %). Суммарная концентрация липидов во всех экспериментах составляла 12,5 мМ.

Растворы мРНК и липидов смешивали в системе для микрожидкостного смешивания NanoAssembler (Precision Nanosystems, Ванкувер, Британская Колумбия, Канада) при соотношении смешивания вода:EtOH = 3:1 и постоянной скорости потока, составлявшей 12 мл/мин. мРНК в цитратном буферном растворе получали таким образом, чтобы на момент смешивания соотношение атомов азота на ионизируемых липидах и атомов фосфора (отношение N/P) на цепи мРНК составляло либо 3:1, либо 6:1 (см. таблицу 1).

Первые 0,2-0,35 мл и последние 0,05-0,1 мл полученной суспензии LNP отбрасывали, в то время как остальную часть объема собирали в качестве фракции образца. Размер

наночастиц на основе мРНК и липидов определяли с помощью измерений динамического рассеяния света, используя Zetasizer Nano ZS производства Malvern Instruments Ltd, с непосредственным получением z-среднего диаметра частиц. Численно-взвешенные распределения и средние величины частиц рассчитывали с применением показателя преломления частиц, составляющего 1,45.

Конечную концентрацию мРНК и эффективность инкапсуляции в процентах (%EE) измеряли с помощью набора Quant-it Ribogreen Assay Kit (ThermoFischer Scientific Inc.) с применением Triton-X100 для разрушения LNP. Эффективность инкапсуляции мРНК определяли в соответствии со следующим уравнением:

$$\%EE = [1 - \left(\frac{\text{не инкапсулированная мРНК}}{\text{инкапсулированная мРНК}}\right)] \times 100.$$

В таблице 1 обобщены характеристики составов LNP, содержащих соединение 1 или МСЗ.

Таблица 1. Характеристика композиций на основе LNP

№ состава	Ионизируемый липид	Отношение N/P	Липид, конъюгированный с полимером	%EE	<d> _Z (нм)	<d> _N (нм)
1	Соединение 1	3:1	DMPE-PEG2000	97	84	68
2	Соединение 1	6:1	DMPE-PEG2000	94	74	57
3	Соединение 2	3:1	DMPE-PEG2000	96	73	58
4	Соединение 3	3:1	DMPE-PEG2000	99	79	58
5	Соединение 4	3:1	DMPE-PEG2000	96	81	62
6	Соединение 5	3:1	DMPE-PEG2000	99	70	54
7	МСЗ	3:1	DMPE-PEG2000	99	86	72
8	MOD5	6:1	DMG-PEG2000	98	66	47
9	MOD8	6:1	DMG-PEG2000	98	73	49

DMPE-PEG2000 представляет собой димиристоилфосфатидилэтаноламин-поли(этиленгликоль) 2000 (полученный от NOF Corporation).

DMG-PEG2000 представляет собой 1,2-димиристоил-рац-глицеро-3-метоксиполиэтиленгликоль-2000.

Пример 59. Экспрессия eGFP в клетках 16HBE *in vitro*

Экспрессию белка eGFP *in vitro* из составов LNP № 1 и 7, описанных в примере 58, тестировали в линии клеток эпителия бронха человека 16HBE (Sigma-Aldrich SCC150). Клетки 16HBE поддерживали в DMEM с низким содержанием глюкозы, GlutaMAX™ + пируват (Gibco 21885-025), дополненной заменимыми аминокислотами для MEM (Gibco 11140035) и 10% инактивированной теплом фетальной телячьей сывороткой (HI-FCS). Клетки культивировали при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂. За день до эксперимента обеспечивали отсоединение клеток от культуральных колб с применением TrypLE™ (Gibco 12604013) и высевали в обработанные для получения культуры клеток

96-луночные планшеты (Greiner Bio-One № 655090) при плотности 20000 клеток на лунку. В день эксперимента за 1 час до инкубации с LNP среду удаляли и заменяли на 95 мкл DMEM, включающей 1% HI-FCS. После 1-часовой адаптации к условиям добавляли 5 мкл LNP в PBS и смешивали с помощью автоматического прибора Bravo, что приводило к получению конечной концентрации мРНК на лунку, составляющей 50-125 нг. Затем клетки инкубировали в течение 24 ч при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂. Абсолютное количественное определение белка eGFP выполняли с применением ELISA (набор GFP SimpleStep ELISA, Abcam № ab171581). Через 24 ч инкубации клетки лизировали путем добавления 100 мкл лизирующего буфера в каждую лунку (лизирующий буфер, включенный в набор, или продукты от Abcam под № ab193970 и № ab193971). Затем клетки лизировали с помощью цикла замораживание-оттаивание в лизирующем буфере. Лизаты измеряли при подходящих значениях разбавления в соответствии с инструкциями изготовителя набора. Результаты приведены в виде количества экспрессированных молекул eGFP на дозу введенной мРНК через 24 ч, рассчитанного на основе значений при 125 нг мРНК на лунку. Результаты представлены в виде среднего значения +SEM на основе значений из трех повторностей. Результаты кратко изложены в таблице 2.

Экспрессия eGFP в цитозоле 16HBE подтверждает наличие у используемой композиции LNP с мРНК eGFP функции, обеспечивающей стимуляцию трансфекции и транскрипции гена. Количественное определение eGFP позволяет сравнить разные композиции на основе LNP с липидной композицией на основе MC3, применяемой в качестве образца сравнения, в отношении индукции экспрессии белка в 16HBE с получением соотношения липида и MC3. В данной заявке композиции LNP отличаются по своему компоненту, представляющему собой ионизируемый липид (IL). Таким образом, результаты, касающиеся экспрессии, указывают на потенциал ионизируемого липида, описанного в данном документе, для вариантов применения в генной терапии (см. фигуру 1).

Таблица 2. Экспрессия eGFP в 16HBE

№ состава	Липид	eGFP в 16HBE*	Соотношение липид/MC3
1	Соединение 1	0,044 (±0,004)	1,9
7	MC3	0,023 (±0,001)	1

*количество молекул белка на количество введенных молекул мРНК (стандартная ошибка среднего).

Пример 60. Внутритрахеальное введение составов LNP крысе *in vivo*

Все эксперименты проводили в соответствии с предписанием для содержания животных в Швеции и были одобрены комитетом по этике в отношении лабораторных

животных в Гетеборге, Швеция. Самцов крыс Wistar приобретали в Charles River Laboratories (Германия) со средним весом тела, составлявшим 250 г. Для интратрахеальной (i.t.) обработки либо с помощью PBS, либо с помощью составов LNP (составы 1 и 7 из примера 58) крыс анестезировали с помощью изофлурановой смеси (воздух/кислород и 4% изофлурана), помещали в положение лежа на спине под углом 30-40° и проводили вливание с применением металлической канюли, модифицированной сверху капельницей для болюсного введения. После i.t. введения доз крыс помещали в клетки в положении лежа на спине головой вверх до тех пор, пока они не приходили в сознание. Объем вливания составлял 1 мл/кг крысы. Через 24 часа после обработки крыс умерщвляли с помощью i.p инъекции Allfatal vet (100 мг/мл) и перерезания полой вены.

Определение уровней цитокинов в BALF крыс

Бронхоальвеолярный лаваж (BAL) проводили вручную путем перфузии целого легкого. После открытия трахеи вставляли полиэтиленовую трубку (PE120) и пришивали ее шелковой хирургической нитью 1-0. Трубку подсоединяли к шприцу, предварительно заполненному 4 мл PBS при комнатной температуре, и PBS медленно вводили в легкое. Затем жидкость BAL (BALF), собранную с помощью медленной аспирации в шприц, медленно повторно вводили в легкое и, наконец, отбирали и переносили в тестовую пробирку.

Пробирки с образцами BALF держали на льду до центрифугирования (Hettich ROTANTA 46R, 1200 об./мин, 10 мин, 4°C). После центрифугирования надосадочную жидкость удаляли и клеточный осадок ресуспендировали в 0,5 мл PBS, держали на льду и немедленно приступали к подсчету клеток. Общее количество и дифференциальное количество клеток подсчитывали с применением автоматизированного гематологического анализатора SYSMEX XT-1800i Vet (Sysmex, Кобе, Япония). Перед анализом с помощью Sysmex клеточную суспензию перемешивали на вортексе.

Определение белка eGFP в гомогенатах тканей легкого

Экспрессия eGFP в легком крысы подтверждала функциональность примененного состава LNP в обеспечении индукции транскрипции несомого гена *in vivo*. Число молекул eGFP позволяет оценить эффективность состава LNP, содержащего соединение 1, относительно состава сравнения на основе МСЗ (см. фигуру 1). С помощью измерения высвобождения хемокинов (например, высвобождения нейтрофилов) в BAL оценивали воспалительный эффект каждого из составов LNP. Определение повышения высвобождения хемокинов относительно такого эффекта носителя применяли для сравнения составов LNP с точки зрения индукции нежелательного воспалительного ответа в обработанной ткани (см. фигуру 2).

Пример 61. Внутрисердечное введение составов LNP крысе *in vivo*

Крыс Wistar анестезировали с помощью изофлурана и присоединяли к аппарату искусственной вентиляции легких для крыс с применением носового конуса. Крысам проводили вентиляцию легких воздухом при ~1100 мл/мин и кислородом при ~100 мл/мин, (~60) дыхательных движений/минута (дыхательный объем ~4 мкл). Внутреннюю температуру поддерживали на уровне $37,5 \pm 1^\circ\text{C}$ с помощью нагреваемого операционного столика и нагревающей лампы под контролем ректального термометра.

Область живота и груди обривали и подвергали хирургической антисептической обработке. Применяли ножницы для проведения левосторонней торакотомии в области пятого межреберного пространства, ~2-3 мм слева от грудинной кости. Маркаин при 5 мл/кг вводили s.c в качестве местного обезболивания в участке торакотомии. Ранорасширитель для ребер применяли для поддержания разреза в открытом состоянии. Околосердечную сорочку раскрывали и накладывали лигатуру с использованием хирургической нити 6-0 (Prolene), чтобы обеспечить возможность поднятия сердца и обозначить участок для инъекций. Состав вводили с помощью инъекции в миокард. Хирургическую нить завязывали слабым узлом и оставляли на месте, грудину закрывали путем наложение швов и крысу поддерживали под нагреванием и под искусственной вентиляцией легких до тех пор, пока она не приходила в сознание. Перед тем, как вернуть крысу обратно в ее клетку, вводили Temgesic при 10 мл/кг s.c для длительного обезболивания.

В случае каждого состава (составы 2 и 8 из примера 58) крысам вводили инъекцию в миокард три раза с помощью шприца (Myjector U-100 Insulin, 0,33 мм * 12 мм) и при объеме соединения, составлявшем 20 мкл на инъекцию. Концентрация мРНК в составе составляла 0,05 мг/мл и, таким образом, каждому животному вводили общую дозу мРНК 3 мкг. N = 3 животных на группу. Через 24 ч после введения доз крыс анестезировали с помощью изофлурана и в хирургической плоскости анестезии проводили пункцию сердца для сбора образцов крови и для дренирования сердца от крови. Сердце (правый желудочек, разделенный на пять сегментов по 0,5-1 г) и печень (0,5-1 г правой доли) собирали для количественного определения белка. Кусочки ткани взвешивали, затем помещали в пробирки Precellys, подвергали мгновенной заморозке в жидком азоте и хранили в морозильной камере при -80°C до анализа. Кровь собирали в пробирки с EDTA, помещали на лед и в пределах 30 минут после сбора образцов путем центрифугирования получали плазму крови (3000 RCF в течение 10 минут при 4°C). Плазму крови разделяли на одну аликвоту 50 мкл (гаптоглобин) и одну аликвоту 50 мкл (цитокины) и хранили в морозильной камере при -80°C до анализа.

Количественное определение eGFP в образцах ткани выполняли с помощью EGFP ELISA (см. фигуры 3 и 4) и образцы крови применяли для анализа гаптоглобина и цитокинов; IL-6, MCP-1, IP-10, KC (см. фигуры 5, 6, 7 и 8).

Пример 62. Внутривенное и внутримышечное введение составов LNP мыши *in vivo*

Приобретали самок мышей BALB/c (SPF (Пекин) Laboratory Animal Technology Co. Ltd.) и по прибытии размещали в клетки группами по 4 с подстилкой из стержней кукурузных початков и с нормальным рационом и обеспечивали водопроводной питьевой водой в свободном доступе, которую очищали и автоклавировали перед подачей животному. Целевую температуру окружающей среды поддерживали при $\pm 22^{\circ}\text{C}$ при относительной влажности 40-80% с 12-часовым циклом свет/темнота. Животным давали акклиматизироваться к условиям обитания в течение по меньшей мере 7 дней до проведения каких-либо экспериментальных процедур, и на момент начала введения доз их возраст составлял примерно 6-8 недель.

Животных назначали в соответствующие группы так, чтобы средние значения веса тела в каждой из групп обработки были одинаковыми. N = 4 для каждой группы обработки.

Дозу каждого из составов 1, 3, 4, 5 и 6 из примера 58 вводили внутривенно: каждую мышь вынимали из своей клетки и обездвигивали, а затем вводили дозу посредством медленного IV болюсного введения состава в латеральную хвостовую вену при объеме дозы 0,3 мг/кг.

Дозу каждого из составов 1, 5 и 9 из примера 58 вводили внутримышечно: каждую мышь вынимали из клетки и обездвигивали, а затем вводили дозу в область бедра, расположенную ближе к хвосту, посредством медленной инъекции состава в мышцу при объеме дозы 50 мкл. Всех животных после введения дозы проверяли в отношении общего состояния, чтобы убедиться, что животные не демонстрировали признаков болезненности после обработки.

Образцы крови собирали через 6 часов после введения дозы из глазничного сплетения и через 24 часа после введения дозы с помощью пункции сердца при умерщвлении. Цельную кровь собирали в пробирки с EDTA и центрифугировали в течение 10 минут при 4000 об./мин. Затем плазму крови анализировали на цитокины, CRP и гаптоглобин.

Всех животных подвергали умерщвлению через 24 часа после введения доз и забора образцов циркулирующей крови, печень животных, которым вводили дозу с помощью IV пути, и печень и мышцу в участке введения дозы животных, которым вводили дозу IM, собирали для анализа eGFP с помощью ELISA.

На фигуре 9 показан полученный результат относительно экспрессии eGFP в печени через 24 часа после внутривенного введения составов LNP. На фигуре 10 показан

полученный результат в отношении экспрессии eGFP в мышце через 24 часа после внутримышечного введения составов LNP. На фигуре 11 показан полученный результат в отношении экспрессии eGFP в печени через 24 часа после внутримышечного введения составов LNP.

Дополнительные составы LNP получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 46. Эти составы тестировали с применением такого же протокола, как описан в данном документе. Результаты относительно экспрессии eGFP в печени через 24 часа после внутривенного введения составов обобщены в таблицах 3, 4, 5 и 6 ниже.

Таблица 3.

№ состава	Ионизируемый липид	Отношение N/P	Липид, конъюгированный с полимером	%EE	<d> _z (нм)	<d> _N (нм)	Белок eGFP в печени (нг/г ткани)	Стандартная ошибка
10	Соединение 6	3:1	DMPE-PEG2000	87	77	59	3621,3	563,3
11	Соединение 8	3:1	DMPE-PEG2000	95	76	61	6124,2	351,5
12	Соединение 7	3:1	DMPE-PEG2000	94	77	54	6526,4	992,9
13	Соединение 9	3:1	DMPE-PEG2000	93	81	61	3160,9	418,7
14	Соединение 13	3:1	DMPE-PEG2000	93	66	49	8798,8	1737,7
15	Соединение 14	3:1	DMPE-PEG2000	95	77	61	8056,3	842,1
16	МС3	3:1	DMPE-PEG2000	98	79	63	3091,5	350,2

Таблица 4.

№ состав	Ионизируемый липид	Отношение N/P	Липид, конъюгированный с полимером	%E E	<d> _z (нм)	<d> _N (нм)	Белок eGFP в печени (нг/г ткани)	Стандартная ошибка
17	Соединение 24	3:1	DMPE-PEG2000	94	71	52	748,9	162
18	Соединение 26	3:1	DMPE-PEG2000	94	75	50	824,8	136
19	Соединение 25	3:1	DMPE-PEG2000	94	69	50	15961,7	1990,1
20	Соединение 29	3:1	DMPE-PEG2000	90	71	51	1288,4	158,7
21	Соединение 32	3:1	DMPE-PEG2000	94	72	56	16518,2	2195
22	Соединение 33	3:1	DMPE-PEG2000	97	67	53	1056,2	343,6

23	Соединени е 19	3:1	DMPE- PEG2000	92	75	57	9938,1	1036,3
24	Соединени е 20	3:1	DMPE- PEG2000	97	67	53	9757,7	752,7
25	Соединени е 28	3:1	DMPE- PEG2000	97	129	80	9557,1	346,5
26	Соединени е 27	3:1	DMPE- PEG2000	97	98	55	4982,6	764,2
27	Соединени е 23	3:1	DMPE- PEG2000	96	62	45	2318,8	472
28	Соединени е 31	3:1	DMPE- PEG2000	94	62	47	1319,3	440,5
29	Соединени е 34	3:1	DMPE- PEG2000	96	68	51	11015,4	876,7
30	Соединени е 15	3:1	DMPE- PEG2000	97	89	72	829,4	163,9
31	Соединени е 16	3:1	DMPE- PEG2000	91	78	61	1393,4	172,2
32	Соединени е 17	3:1	DMPE- PEG2000	93	96	77	6831,3	986,5
45	Соединени е 45	3:1	DMPE- PEG2000	88	75	60	9082,2	1227,3
33	Соединени е 18	3:1	DMPE- PEG2000	97	86	67	6817,5	496,9
34	МС3	3:1	DMPE- PEG2000	98	88	71	916,4	311

Таблица 5.

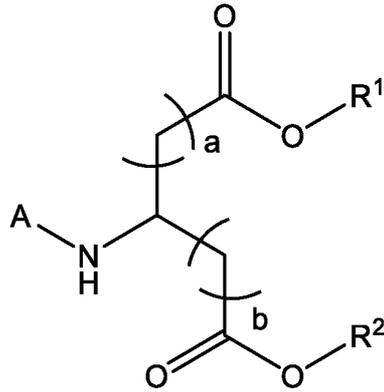
№ состава	Ионизируемый липид	Отношение N/P	Липид, конъюгированный с полимером	%Е	<d >z (нм)	<d >N (нм)	Белок eGFP в печени (нг/г ткани)	Стандартная ошибка
35	Соединение 38	3:1	DMPE-PEG2000	97	76	61	9730,7	1170,8
36	Соединение 22	3:1	DMPE-PEG2000	95	90	63	4570,6	770,4
37	Соединение 42	3:1	DMPE-PEG2000	94	84	66	1868,2	230,8
38	Соединение 44	3:1	DMPE-PEG2000	97	80	65	6582,0	298,6
39	Соединение 37	3:1	DMPE-PEG2000	93	60	47	1225,5	113,9
40	Соединение 41	3:1	DMPE-PEG2000	98	69	54	7390,2	1155,4
41	Соединение 36	3:1	DMPE-PEG2000	96	73	57	6133,5	587,8
42	Соединение 40	3:1	DMPE-PEG2000	97	70	53	3658,4	450,2
43	Соединение 21	3:1	DMPE-PEG2000	97	72	57	4103,6	397,8
44	Соединение 35	3:1	DMPE-PEG2000	95	77	59	5974,6	686,1
45	Соединение 39	3:1	DMPE-PEG2000	97	69	55	3383,8	291,0
46	Соединение 43	3:1	DMPE-PEG2000	95	79	62	2590,9	609,2
47	МС3	3:1	DMPE-PEG2000	98	82	66	1114,4	185,2

Таблица 6.

№ состава	Ионизируемый липид	Отношение N/P	Липид, конъюгированный с полимером	%Е	<d >z (нм)	<d >N (нм)	Белок eGFP в печени (нг/г ткани)	Стандартная ошибка
48	Соединение 46	3:1	DMPE-PEG2000	93	73	54	15932,1	1203,3
49	Соединение 49	3:1	DMPE-PEG2000	94	72	55	3934,6	587,3
50	Соединение 56	3:1	DMPE-PEG2000	96	73	58	10270,4	1226,5
51	Соединение 55	3:1	DMPE-PEG2000	93	77	62	18695,5	1269,5
52	Соединение 54	3:1	DMPE-PEG2000	95	81	62	10704,5	530,2
53	Соединение 48	3:1	DMPE-PEG2000	90	80	60	14749,9	802,5
54	Соединение 47	3:1	DMPE-PEG2000	89	82	62	13883,6	1395,7
55	Соединение 50	3:1	DMPE-PEG2000	97	65	51	7410,4	1062,9
56	Соединение 53	3:1	DMPE-PEG2000	96	65	50	6947,2	612,9
57	Соединение 51	3:1	DMPE-PEG2000	95	67	53	3473,8	362,9
58	Соединение 52	3:1	DMPE-PEG2000	95	71	55	4701,7	1025,8
59	МС3	3:1	DMPE-PEG2000	98	74	61	3802,0	319,3

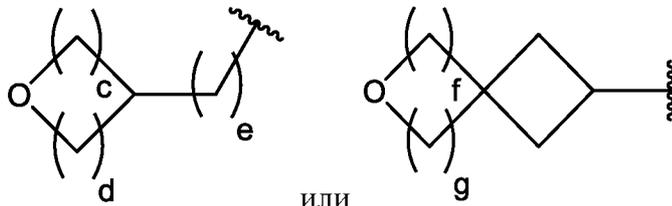
Формула изобретения

1. Соединение формулы (I),



Формула (I),

или его фармацевтически приемлемая соль, где



A представляет собой

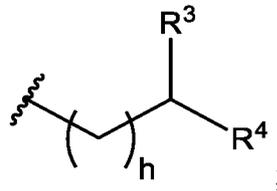
или

;

каждый из a и b независимо равняется 6, 7 или 8;

каждый из c, d, f и g независимо равняется 1 или 2;

e равняется 0, 1 или 2;



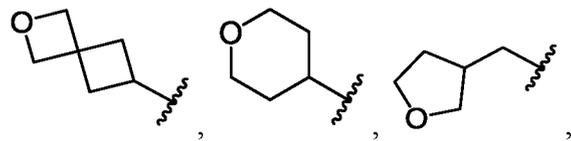
каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой

h равняется 0, 1, 2 или 3;

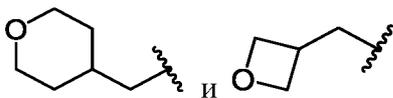
каждый из R^3 и R^4 независимо представляет собой $-(CH_2)_iCH_3$; и

i равняется 3, 4, 5, 6 или 7.

2. Соединение по п. 1, где e равняется 0 или 1.



3. Соединение по п. 1, где A выбран из



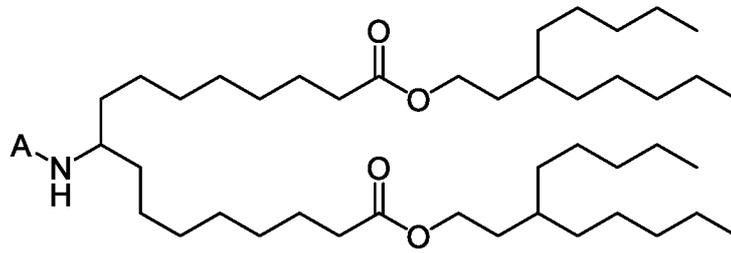
4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где a равняется 7.

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где b равняется 7.

6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где h равняется 2.

7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый из R^3 и R^4 представляет собой $-(CH_2)_4CH_3$.

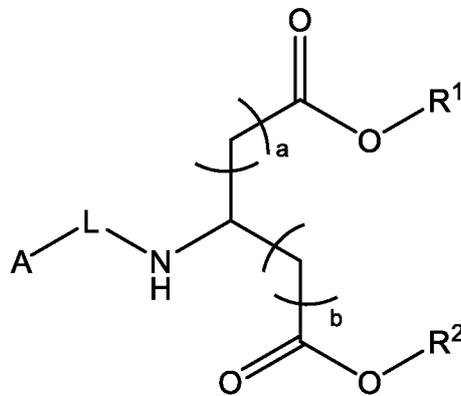
8. Соединение по любому из пп. 1-3, где соединение характеризуется формулой (II),



Формула (II),

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение формулы (III),



Формула (III),

или его фармацевтически приемлемая соль; где

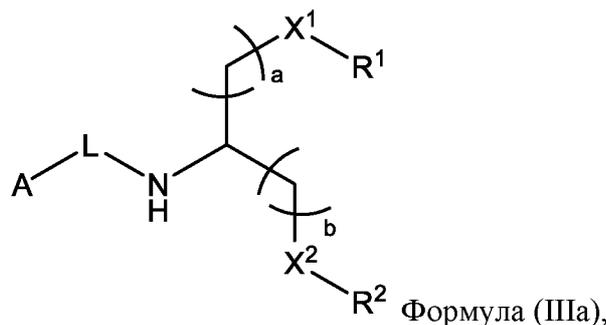
A представляет собой 4-6-членный моноциклический оксациклил или 6-10-членный бициклический оксациклил;

L представляет собой ковалентную связь или C_1 - C_3 алкилен;

каждый из a и b независимо равняется 5, 6, 7 или 8; и

каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой C_7 - C_{11} алкил с прямой цепью или разветвленный C_9 - C_{19} алкил; при условии, что R^1 и R^2 одновременно не представляют собой C_7 - C_{11} алкил с прямой цепью.

10. Соединение формулы (IIIa),

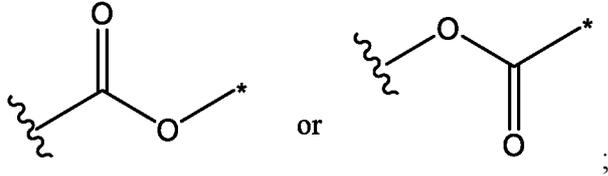


Формула (IIIa),

или его фармацевтически приемлемая соль; где

A представляет собой 4-6-членный моноциклический оксациклил или 6-10-членный бициклический оксациклил;

L представляет собой ковалентную связь или C₁-C₃алкилен;
каждый из X¹ и X² независимо представляет собой

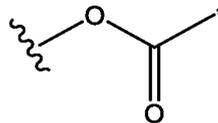
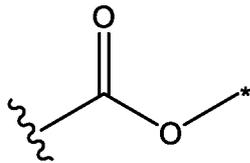


* указывает точку присоединения к R¹;

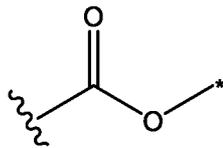
каждый из a и b независимо равняется 4, 5, 6, 7, 8 или 9; при условии, что если один из a и b равняется 4 или 5, то другой равняется 6, 7, 8 или 9;

каждый из R¹ и R² независимо представляет собой C₇-C₁₁алкил с прямой цепью, разветвленный C₇-C₁₉алкил или C₇-C₁₉алкиленциклопропиленалкил; при условии, что R¹ и R² одновременно не представляют собой C₇-C₁₁алкил с прямой цепью или одновременно C₇-C₁₉алкиленциклопропиленалкил.

11. Соединение по п. 10, где X¹ и X² одновременно представляют собой

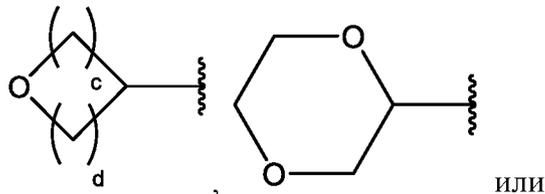


12. Соединение по п. 10, где X¹ представляет собой

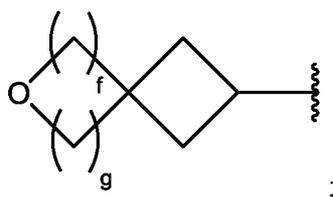


представляет собой

13. Соединение по любому из пп. 9-12, где



A представляет собой



c равняется 0, 1 или 2;

d равняется 1, 2 или 3; при условии, что сумма c и d составляет от 2 до 4;

f равняется 0, 1 или 2; и

g равняется 1, 2 или 3; при условии, что сумма f и g составляет от 2 до 4.

14. Соединение по любому из пп. 9-13, где L представляет собой ковалентную связь, -CH₂- или -CH₂CH₂-.

15. Соединение по п. 9 или п. 14, где R¹ и R² одновременно представляют собой разветвленный C₉-C₁₉алкил и содержат одинаковое количество атомов углерода.

16. Соединение по п. 9 или п. 14, где R¹ представляет собой C₇-C₁₁алкил с прямой цепью или разветвленный C₉-C₁₉алкил; R² представляет собой разветвленный C₉-C₁₉алкил; и при условии, что R¹ и R² не являются идентичными.

17. Соединение по п. 10 или п. 14, где R¹ представляет собой C₇-C₁₁алкил с прямой цепью; и R² представляет собой разветвленный C₇-C₁₉алкил.

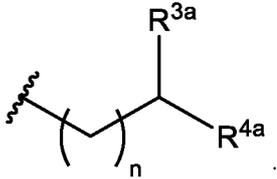
18. Соединение по п. 10 или п. 14, где R¹ представляет собой разветвленный C₇-C₁₉алкил или C₇-C₁₉алкиленциклопропиленалкил; R² представляет собой разветвленный C₇-C₁₉алкил; и при условии, что R¹ и R² не являются идентичными.

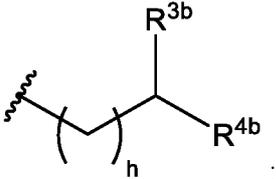
19. Соединение по п. 18, где R¹ представляет собой разветвленный C₇-C₁₅алкил или C₇-C₁₅алкиленциклопропиленалкил; и R² представляет собой разветвленный C₁₃-C₁₉алкил.

20. Соединение по п. 10 или п. 14, где a и b являются одинаковыми и одновременно равняются 6, 7 или 8.

21. Соединение по п. 10 или п. 14, где a и b не являются одинаковыми, и каждый из них независимо составляет от 4 до 9, при условии, что (a) если один из a и b равняется 4 или 5, то другой равняется 6, 7, 8 или 9; и (b) сумма a и b составляет от 12 до 16.

22. Соединение по любому из п. 9, п. 13 или п. 14, где

R¹ представляет собой -(CH₂)_m-CH₃ или  ;

R² представляет собой  ;

m равняется 7, 8 или 9;

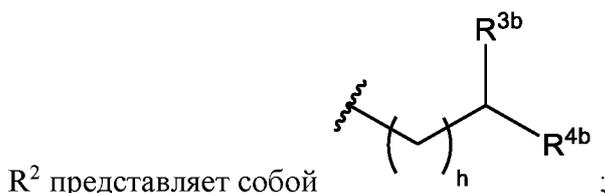
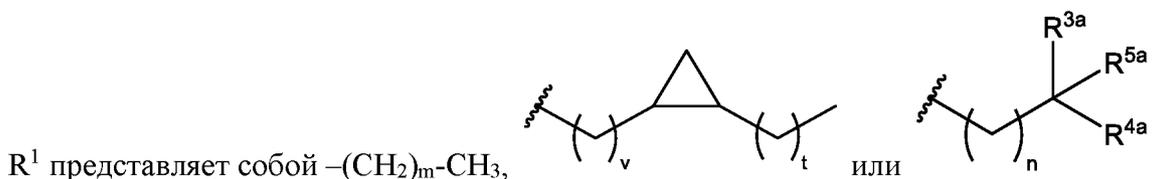
каждый из n и h независимо равняется 0, 1, 2 или 3;

каждый из R^{3a} и R^{4a} независимо представляет собой -(CH₂)_pCH₃;

каждый из R^{3b} и R^{4b} независимо представляет собой $-(CH_2)_qCH_3$;

каждый из p и q независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9; и при условии, что R^{3a} и R^{4a} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, содержат по меньшей мере 9 атомов углерода, и R^{3b} и R^{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, содержат по меньшей мере 9 атомов углерода.

23. Соединение по любому из пп. 10-14, где



m равняется 6, 7, 8 или 9;

v равняется 1, 2 или 3;

t равняется 3, 4, 5, 6, 7 или 8;

каждый из n и h независимо равняется 0, 1, 2 или 3;

каждый из R^{3a} и R^{4a} независимо представляет собой $-(CH_2)_pCH_3$;

каждый из R^{3b} и R^{4b} независимо представляет собой $-(CH_2)_qCH_3$;

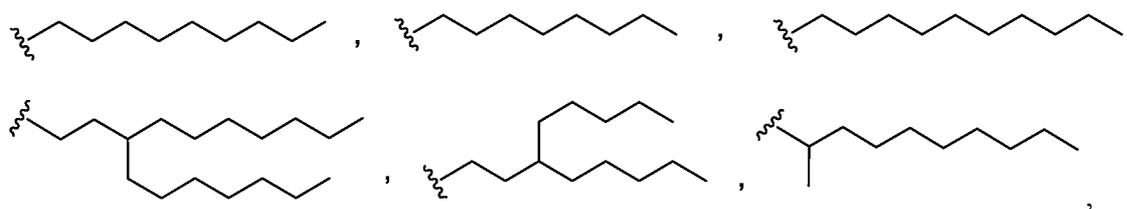
R^{5a} представляет собой водород или метил;

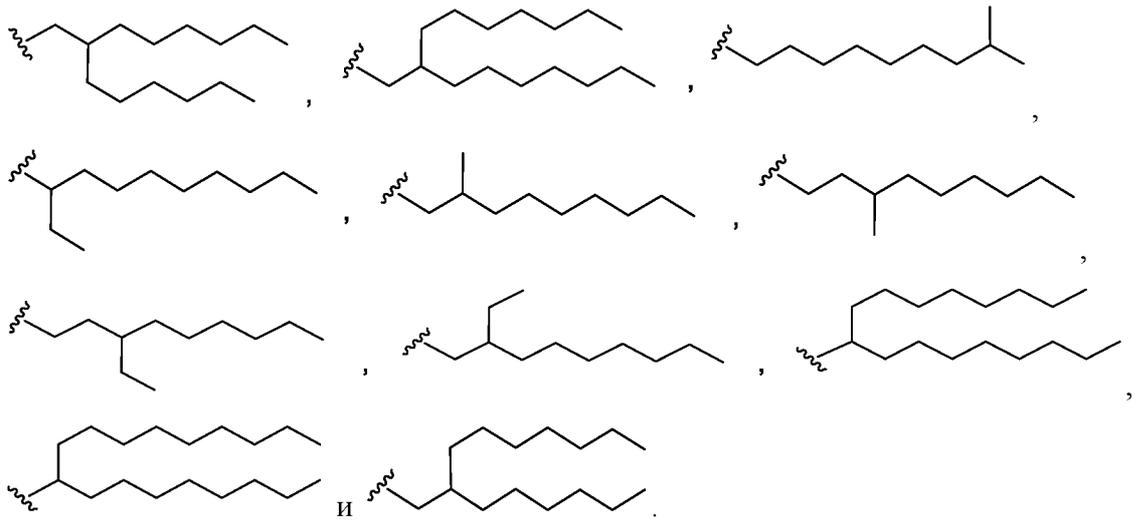
каждый из p и q независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9; и при условии, что R^{3a} , R^{4a} и R^{5a} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, содержат по меньшей мере 7 атомов углерода, и R^{3b} и R^{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, содержат по меньшей мере 9 атомов углерода.

24. Соединение по п. 23, где R^{3a} представляет собой $-(CH_2)_pCH_3$, где p равняется 0, 1, 2 или 3; и R^{4a} представляет собой $-(CH_2)_qCH_3$, где q равняется 4, 5, 6, 7, 8 или 9.

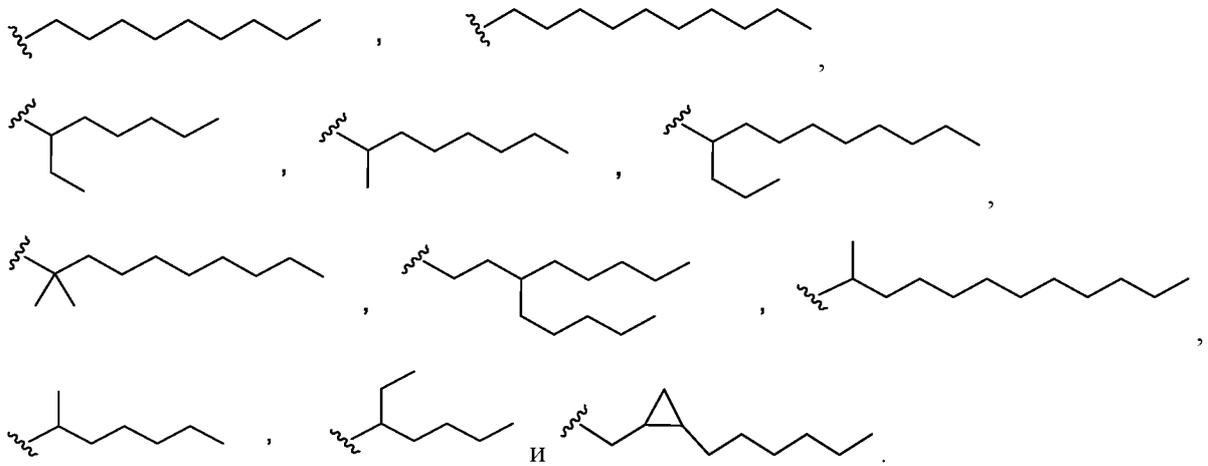
25. Соединение по п. 23, где R^{3b} и R^{4b} одновременно представляют собой $-(CH_2)_qCH_3$, где q равняется 5, 6, 7 или 8.

26. Соединение по любому из п. 9, пп. 13-16 и п. 22, где R^1 выбран из

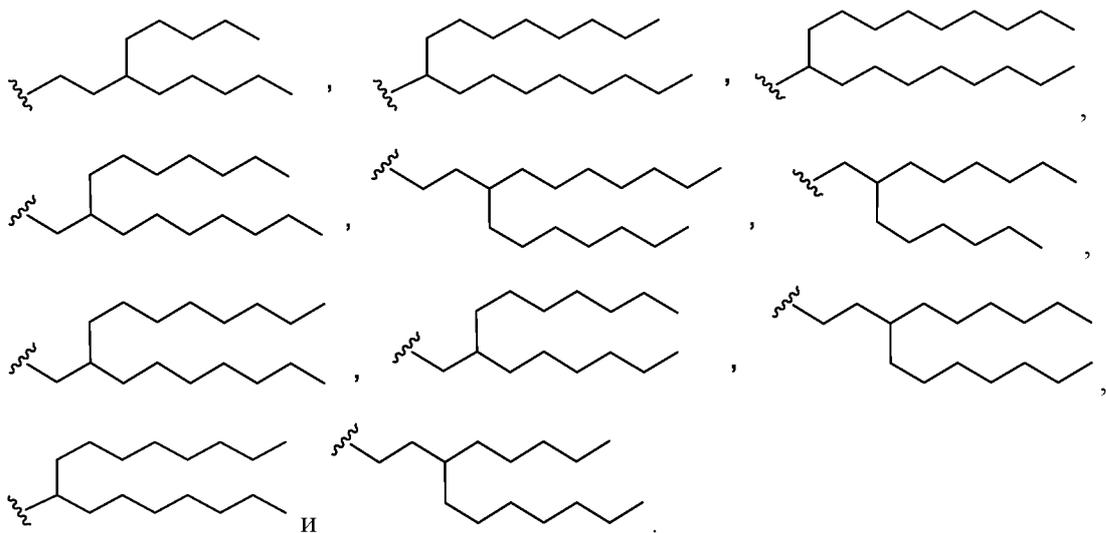




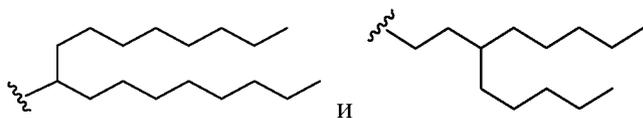
27. Соединение по любому из пп. 10-14, пп. 17-21 и п. 23, где R^1 выбран из



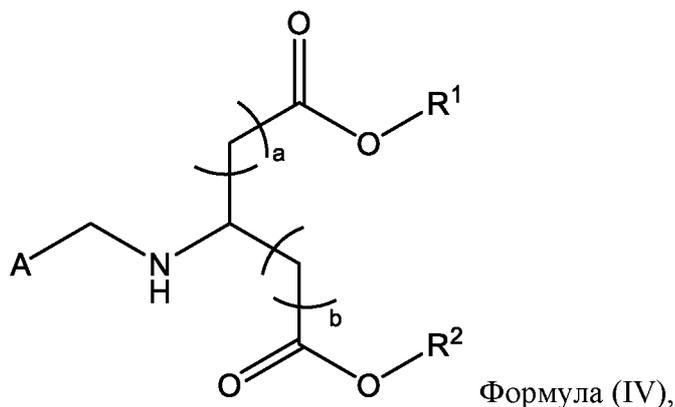
28. Соединение по любому из п. 9, пп. 13-16, п. 22 и п. 26, где R^2 выбран из



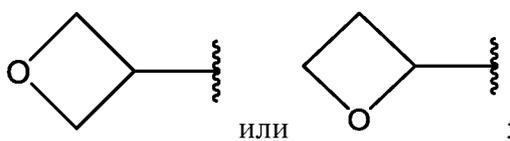
29. Соединение по любому из пп. 10-14, пп. 17-21, п. 23 и п. 27, где R^2 выбран из



30. Соединение по любому из п. 9, пп. 13-16, п. 22, п. 26 и п. 28, которое представлено формулой (IV),



или ее фармацевтически приемлемой солью; где



A представляет собой

или

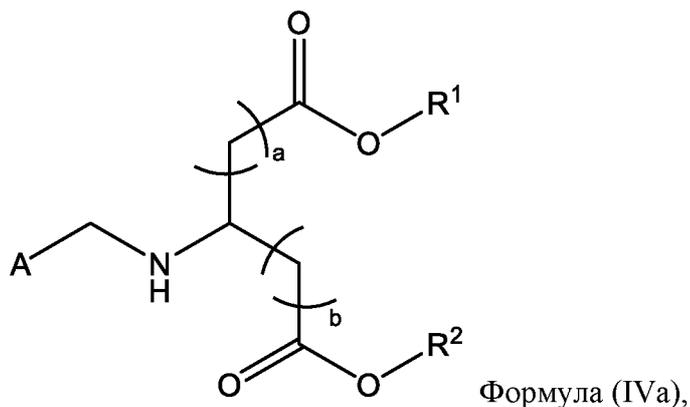
;

каждый из a и b независимо равняется 5, 6, 7 или 8;

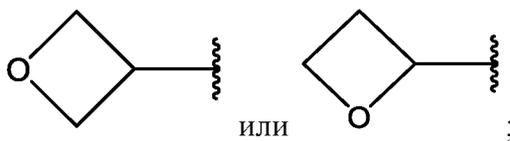
R¹ представляет собой C₇-C₁₁алкил с прямой цепью или разветвленный C₉-C₁₉алкил; и

R² представляет собой разветвленный C₉-C₁₉алкил.

31. Соединение по любому из пп. 10-14, пп. 17-21, п. 23, п. 27 и п. 29, которое представлено формулой (IVa),



или его фармацевтически приемлемая соль; где



A представляет собой

или

;

каждый из a и b независимо равняется 5, 6, 7 или 8;

R¹ представляет собой C₇-C₁₁алкил с прямой цепью, разветвленный C₇-C₁₅алкил или C₇-C₁₅алкиленциклопропиленалкил; и

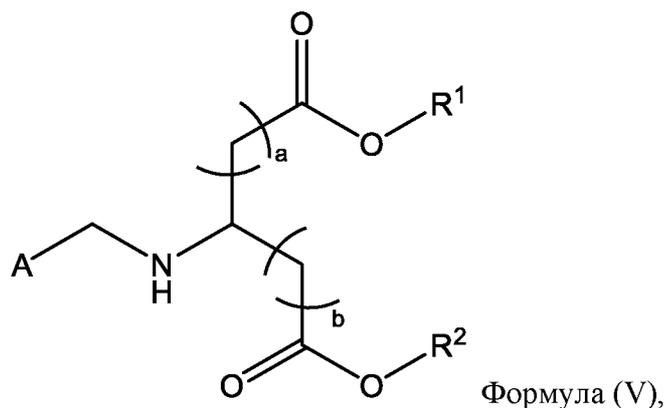
R² представляет собой разветвленный C₁₅-C₁₉алкил.

32. Соединение по п. 30, где R^1 и R^2 одновременно представляют собой разветвленный C_{10} - C_{17} алкил и содержат одинаковое количество атомов углерода.

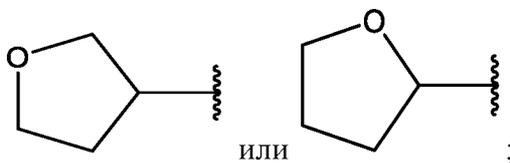
33. Соединение по п. 30, где R^1 представляет собой C_7 - C_{11} алкил с прямой цепью или разветвленный C_9 - C_{13} алкил; R^2 представляет собой разветвленный C_{13} - C_{19} алкил; и при условии, что R^1 и R^2 одновременно не представляют собой разветвленный C_{13} алкил.

34. Соединение по любому из п. 30, п. 32 и п. 33, где a и b одновременно равняются 5, 6, 7 или 8.

35. Соединение по любому из п. 9, пп. 13-16, п. 22, п. 26 и п. 28, которое представлено формулой (V),



или ее фармацевтически приемлемой солью; где



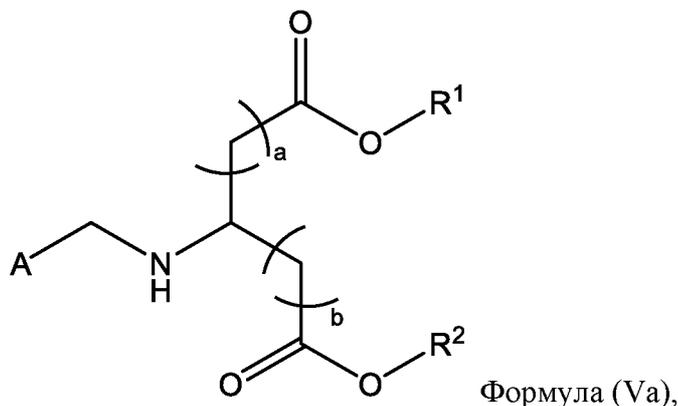
A представляет собой

каждый из a и b независимо равняется 5, 6, 7 или 8;

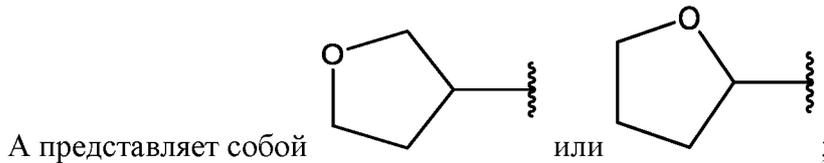
R^1 представляет собой C_7 - C_{11} алкил с прямой цепью или разветвленный C_9 - C_{19} алкил; и

R^2 представляет собой разветвленный C_9 - C_{19} алкил.

36. Соединение по любому из пп. 10-14, пп. 17-21, п. 23, п. 27 и п. 29, которое представлено формулой (Va),



или ее фармацевтически приемлемой солью; где



каждый из а и b независимо равняется 5, 6, 7 или 8;

R^1 представляет собой разветвленный C_7 - C_{15} алкил или C_7 - C_{15} алкиленциклопропиленалкил; и

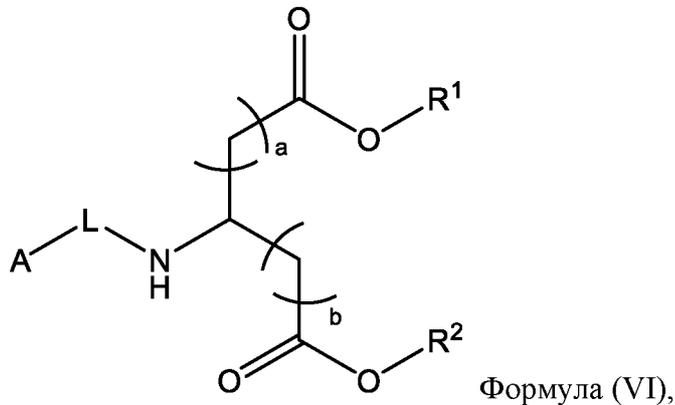
R^2 представляет собой разветвленный C_{15} - C_{19} алкил.

37. Соединение по п. 35, где R^1 и R^2 одновременно представляют собой разветвленный C_{10} - C_{17} алкил и содержат одинаковое количество атомов углерода.

38. Соединение по п. 35, где R^1 представляет собой C_7 - C_{11} алкил с прямой цепью или разветвленный C_9 - C_{13} алкил; R^2 представляет собой разветвленный C_{13} - C_{19} алкил; и при условии, что R^1 и R^2 одновременно не представляют собой разветвленный C_{13} алкил.

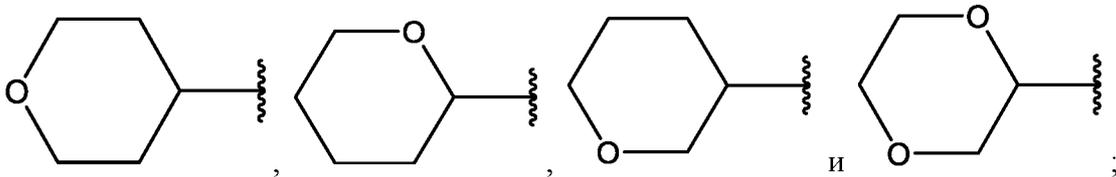
39. Соединение по любому из п. 35, п. 37 и п. 38, где а и b одновременно равняются 5, 6, 7 или 8.

40. Соединение по любому из п. 9, пп. 13-16, п. 22, п. 26 и п. 28, которое представлено формулой (VI),



или ее фармацевтически приемлемой солью; где

А выбран из



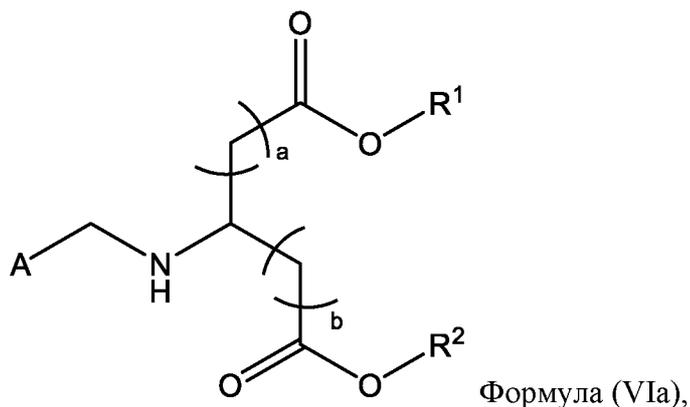
L представляет собой ковалентную связь, $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$;

каждый из а и b независимо равняется 5, 6, 7 или 8;

R^1 представляет собой C_7 - C_{11} алкил с прямой цепью или разветвленный C_9 - C_{19} алкил; и

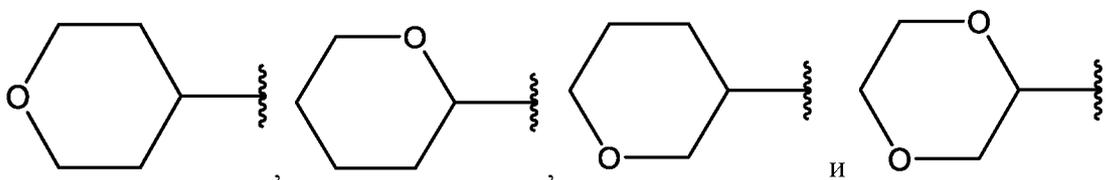
R^2 представляет собой разветвленный C_9 - C_{19} алкил.

41. Соединение по любому из пп. 10-14, пп. 17-21, п. 23, п. 27 и п. 29, которое представлено формулой (VIa),



или ее фармацевтически приемлемой солью; где

A выбран из



каждый из a и b независимо равняется 5, 6, 7 или 8;

R¹ представляет собой разветвленный C₇-C₁₅алкил или C₇-C₁₅алкиленциклопропиленалкил; и

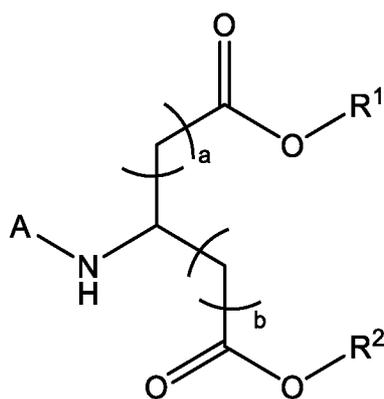
R² представляет собой разветвленный C₁₅-C₁₉алкил.

42. Соединение по п. 40, где R¹ и R² одновременно представляют собой разветвленный C₁₀-C₁₇алкил и содержат одинаковое количество атомов углерода.

43. Соединение по п. 40, где R¹ представляет собой C₇-C₁₁алкил с прямой цепью или разветвленный C₉-C₁₃алкил; R² представляет собой разветвленный C₁₃-C₁₉алкил; и при условии, что R¹ и R² одновременно не представляют собой разветвленный C₁₃алкил.

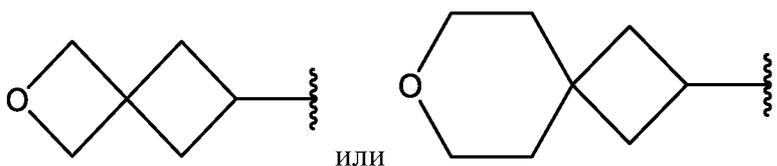
44. Соединение по любому из п. 40, п. 42 и п. 43, где a и b одновременно равняются 5, 6, 7 или 8.

45. Соединение по любому из п. 9, пп. 13-16, п. 22, п. 26 и п. 28, которое представлено формулой (VII),



Формула (VII),

или ее фармацевтически приемлемой солью; где



A представляет собой

или

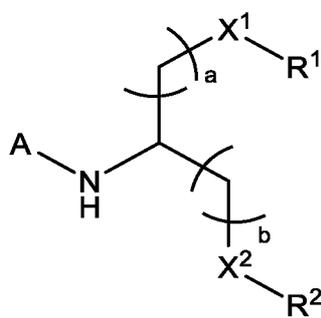
;

каждый из a и b независимо равняется 5, 6, 7 или 8;

R¹ представляет собой C₇-C₁₁алкил с прямой цепью или разветвленный C₉-C₁₉алкил; и

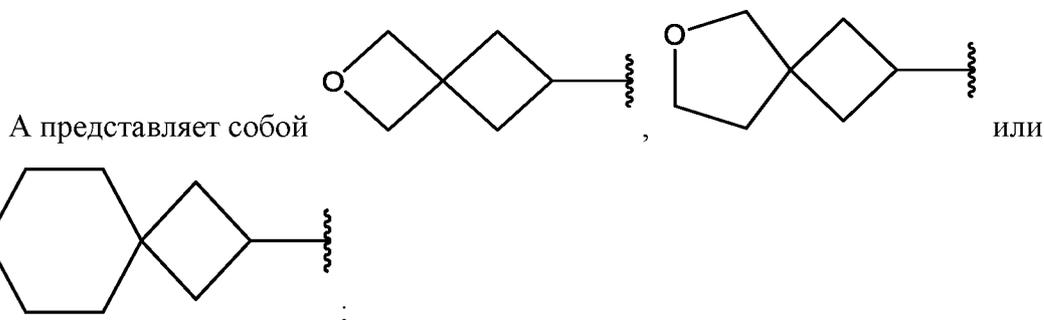
R² представляет собой разветвленный C₉-C₁₉алкил.

46. Соединение по любому из пп. 10-14, пп. 17-21, п. 23, п. 27 и п. 29, которое представлено формулой (VIIa),



Формула (VIIa),

или ее фармацевтически приемлемой солью; где



A представляет собой

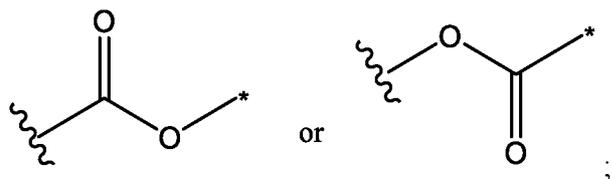
,

или

;

каждый из a и b независимо равняется 4, 5, 6, 7 или 8; при условии, что если один из a и b равняется 4 или 5, то другой равняется 6, 7, 8 или 9;

каждый из X^1 и X^2 независимо представляет собой



* указывает точку присоединения к R^1 ;

R^1 представляет собой C_7 - C_{11} алкил с прямой цепью или разветвленный C_7 - C_{15} алкил; и

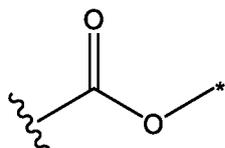
R^2 представляет собой разветвленный C_{15} - C_{19} алкил.

47. Соединение по п. 46, где a и b одновременно равняются 6, 7 или 8; или в качестве альтернативы каждый из a и b независимо равняется от 4 до 9; при условии, что (а) если один из a и b равняется 4 или 5, то другой равняется 6, 7, 8 или 9; и (b) сумма a и b составляет от 12 до 16.

48. Соединение по п. 46 или п. 47, где X^1 и X^2 одновременно представляют собой



; или в качестве альтернативы X^1 представляет собой
и X^2 представляет собой



49. Соединение по п. 45, где R^1 и R^2 одновременно представляют собой разветвленный C_{10} - C_{17} алкил и содержат одинаковое количество атомов углерода.

50. Соединение по п. 45, где R^1 представляет собой C_7 - C_{11} алкил с прямой цепью или разветвленный C_9 - C_{13} алкил; R^2 представляет собой разветвленный C_{13} - C_{19} алкил; и при условии, что R^1 и R^2 одновременно не представляют собой разветвленный C_{13} алкил.

51. Соединение по любому из п. 45, п. 49 и п. 50, где a и b одновременно равняются 5, 6, 7 или 8.

52. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль; где соединение выбрано из

бис(3-пентилоктил)-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гептадекандиоата;

бис(3-пентилоктил)-9-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)гептадекандиоата;

бис(3-пентилоктил)-9-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)гептадекандиоата;

бис(3-пентилоктил)-9-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)гептадекандиоата

и

бис(3-пентилоктил)-9-((оксетан-3-илметил)амино)гептадекандиоата.

53. Соединение по п. 9 или п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль; где соединение выбрано из соединений 6-57, описанных в настоящей заявке.

54. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой бис(3-пентилоктил)-9-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)гептадекандиоат или его фармацевтически приемлемую соль.

55. Липидная наночастица, содержащая соединение по любому из пп. 1-54 или его фармацевтически приемлемую соль.

56. Липидная наночастица по п. 55, где липидная наночастица дополнительно содержит по меньшей мере один нейтральный липид, по меньшей мере один стерин и по меньшей мере один липид, конъюгированный с полимером.

57. Липидная наночастица по п. 56, где нейтральный липид выбран из дистеароилфосфатидилхолина (DSPC), диолеилфосфатидилэтаноламина (DOPE), дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC), димиристоилфосфатидилхолина (DMPC) или их комбинаций.

58. Липидная наночастица по п. 56, где стерин представляет собой холестерин.

59. Липидная наночастица по п. 56, где липид, конъюгированный с полимером, выбран из DMPE-PEG2000, DPPE-PEG2000, DMG-PEG2000, DPG-PEG2000, PEG2000-с-DOMG, PEG-C-DOPG или их комбинаций.

60. Липидная наночастица по п. 55, где липидная наночастица дополнительно содержит дистеароилфосфатидилхолин (DSPC), холестерин и DMPE-PEG2000.

61. Липидная наночастица по любому из пп. 55-60, дополнительно содержащая сегмент нуклеиновой кислоты.

62. Липидная наночастица по п. 61, где сегмент нуклеиновой кислоты представляет собой РНК.

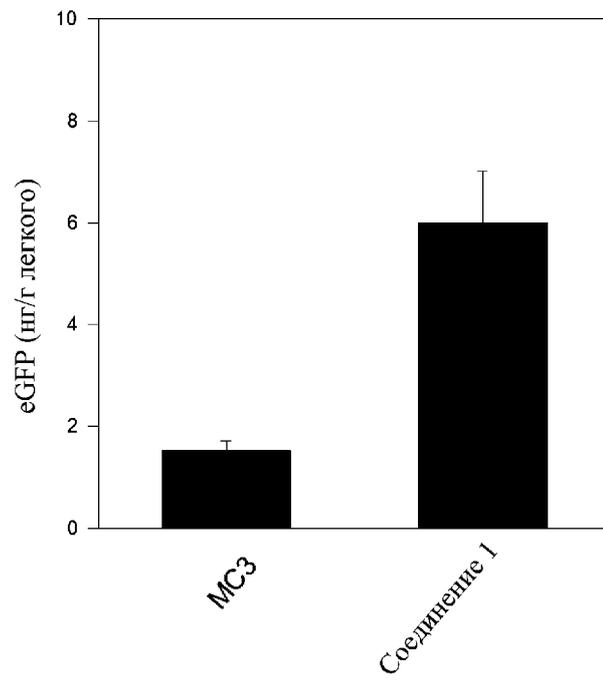
63. Липидная наночастица по п. 61, где сегмент нуклеиновой кислоты представляет собой модифицированную мРНК.

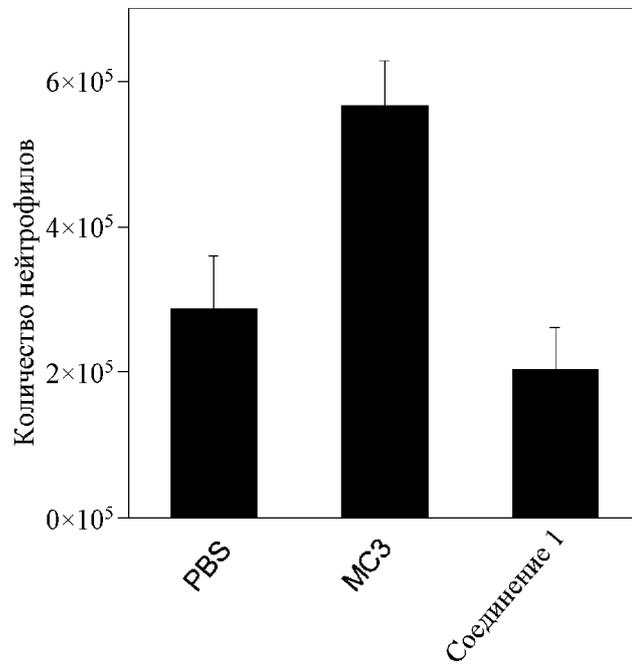
64. Фармацевтическая композиция, содержащая совокупность липидных наночастиц по любому из пп. 61-63.

65. Способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по п. 64, где фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество сегмента нуклеиновой кислоты.

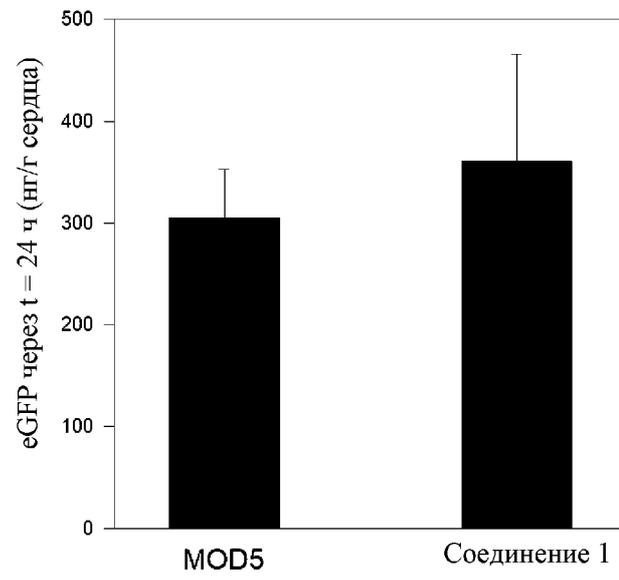
66. Применение фармацевтической композиции по п. 64 для лечения заболевания или нарушения.

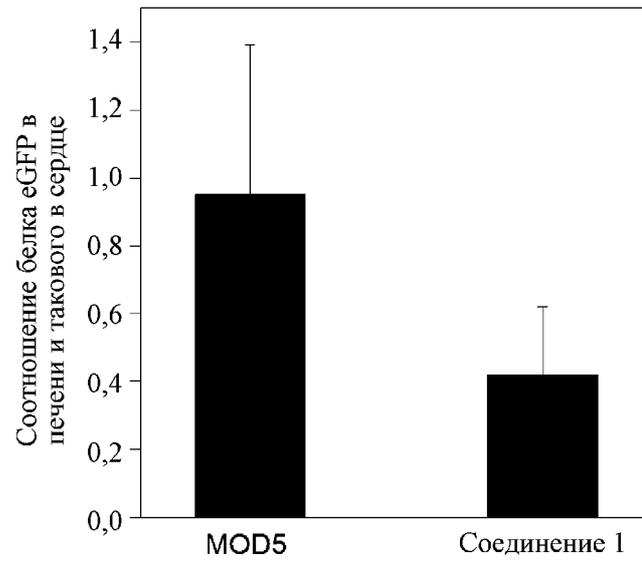
67. Фармацевтическая композиция по п. 64 для применения в лечении заболевания или нарушения.

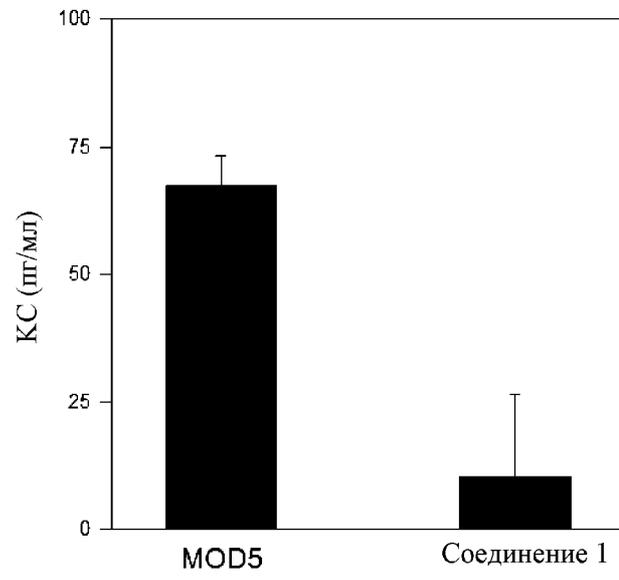
**Фиг. 1**

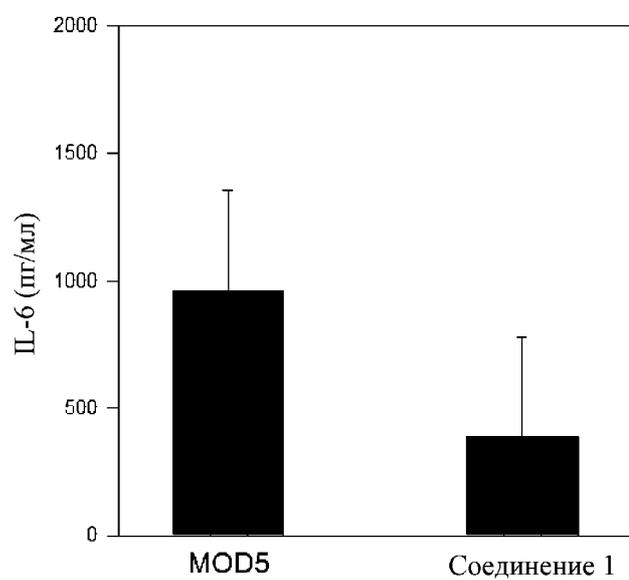


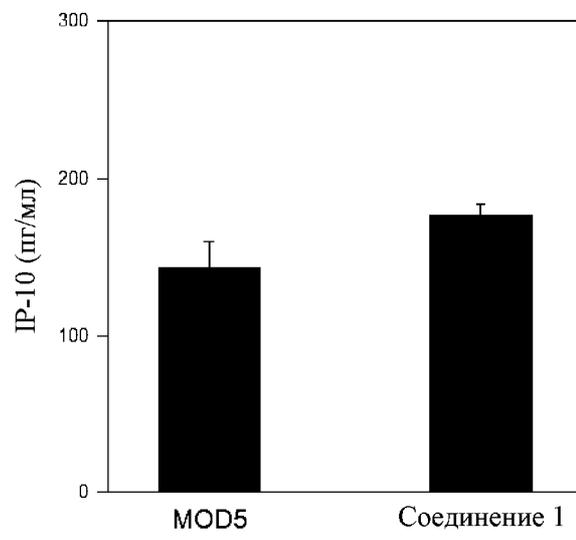
Фиг. 2

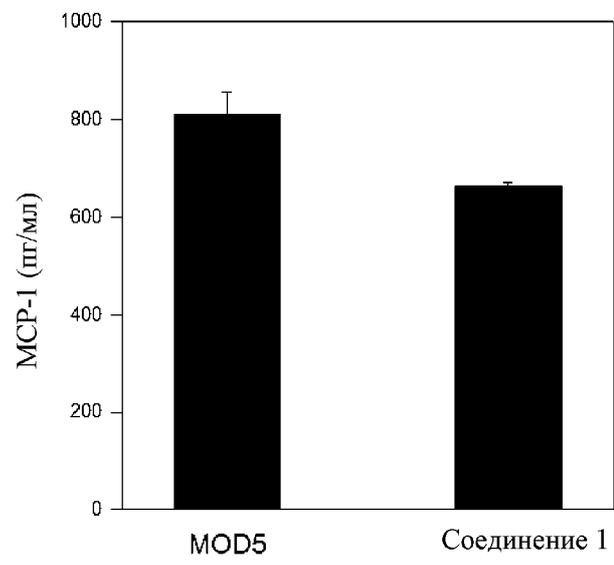
**Фиг. 3**

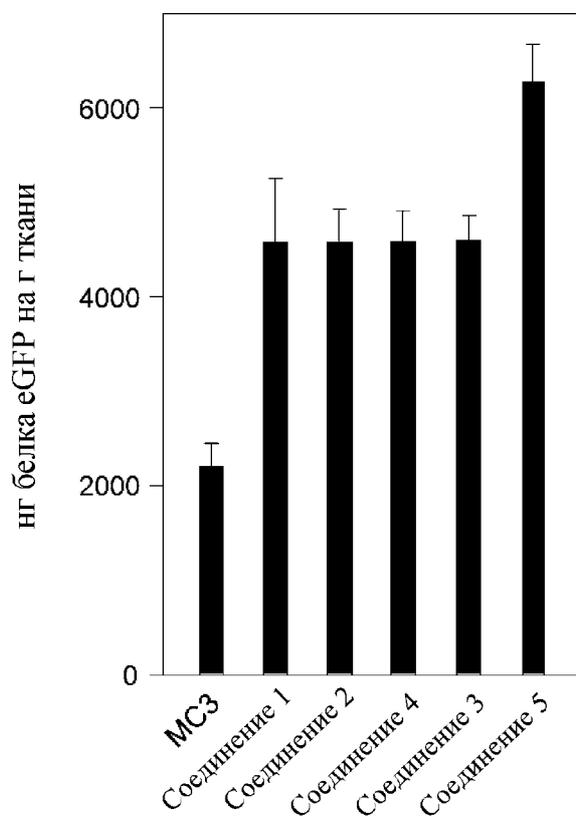
**Фиг. 4**

**Фиг. 5**

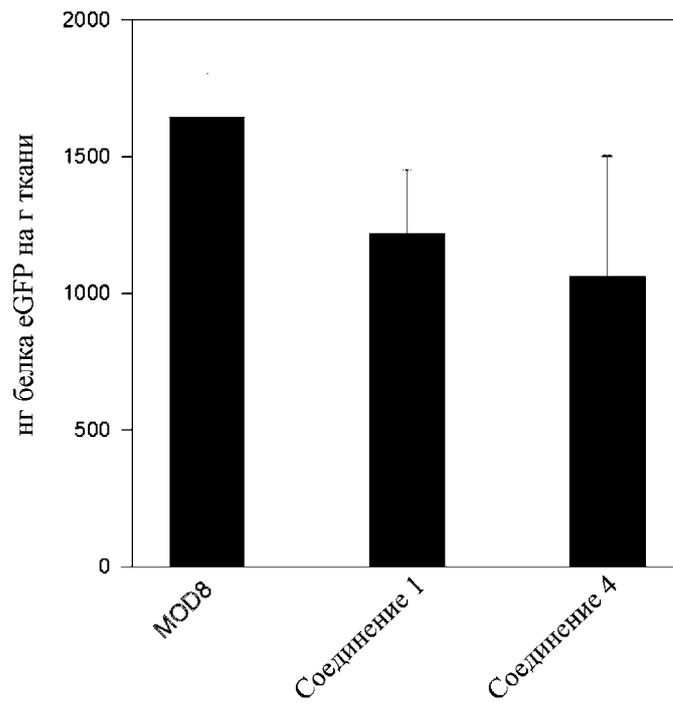
**Фиг. 6**

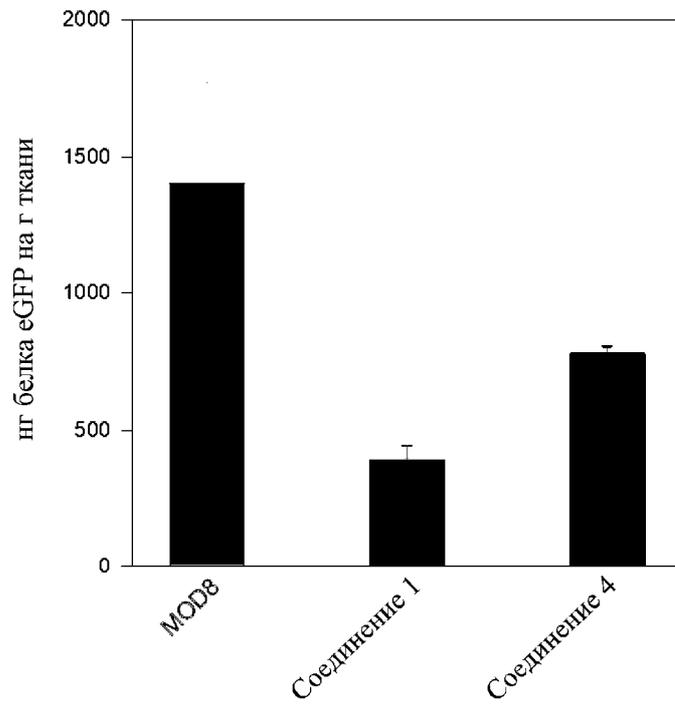
**Фиг. 7**

**Фиг. 8**



Фиг. 9

**Фиг. 10**



Фиг. 11