

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390151** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.11

(51) Int. Cl. *A61K 31/713* (2006.01)
A61K 47/55 (2017.01)
A61K 9/127 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.06.22

(54) СПОСОБ СИНТЕЗА НАЦЕЛЕННЫХ МОЛЕКУЛ

(31) **63/043,516**

(32) **2020.06.24**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/038522**

(87) **WO 2021/262743 2021.12.30**

(71) Заявитель:
**БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)**

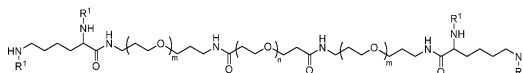
(72) Изобретатель:

**Ши Жонгпинг, Тан Ичен, Лора
Гонзалес Федерико, Карраскуилло-
Флорес Рональд, Смит Майкл Дж.
(US)**

(74) Представитель:

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

(57) В изобретении предложены способы синтеза нацеленных молекул формулы I



содержащих ретиноидный фрагмент, пригодные для применения в синтезе жирорастворимых соединений для нацеливания и повышения активности терапевтических молекул, в том числе миРНК.

202390151

A1

A1

202390151

СПОСОБ СИНТЕЗА НАЦЕЛЕННЫХ МОЛЕКУЛ

ОПИСАНИЕ

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[0001] В настоящей заявке предложены способы синтеза нацеленных молекул, содержащих ретиноидный фрагмент, пригодные для применения в синтезе жирорастворимых соединений для нацеливания и повышения активности терапевтических молекул, в том числе миРНК.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0002] Как известно в технике, огромное преимущество приобретает создание молекул, способных нацеливаться на специфический рецептор, тип ткани или орган, представляющий интерес. Когда специфичность оказывается низкой, наблюдается ограниченная эффективность, повышаются количества вводимых требуемых терапевтических средств, и усиливаются нецелевые эффекты. Молекулярные каркасы, способные нацеливать доставку терапевтического средства, представляют собой один способ решения проблемы. В патенте США № 9,393,315 описан один такой каркас, имеющий основную структуру (нацеленный фрагмент)_j-линкер-(нацеленный фрагмент)_k, в которой нацеленный фрагмент представляет собой ретиноидный радикал, j и k независимо составляют 0, 1, 2, или 3; и линкер относится к типу полиэтиленгликоля (PEG).

[0003] Этот каркас используется для упрощения доставки лекарственных средств в клетки-мишени, имеющие специфический рецептор, или активации/связывания для ретиноида. Один пример молекулы с использованием этого каркаса, представляет собой N¹,N¹⁹-бис((S,23E,25E,27E,29E)-16-((2E,4E,6E,8E)-3,7-диметил-9-(2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)нона-2,4,6,8-тетраенамидо)-24,28-диметил-15,22-диоксо-30-(2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)-4,7,10-триокса-14,21-дiazатриаконта-23,25,27,29-тетраен-1-ил)-4,7,10,13,16-пентаоксанадекандиамид (DiVa). Предшествующие синтетические стратегии для получения DiVa и аналогичных соединений обеспечивали низкий выход, многочисленные побочные продукты и недоступность высококачественных исходных материалов.

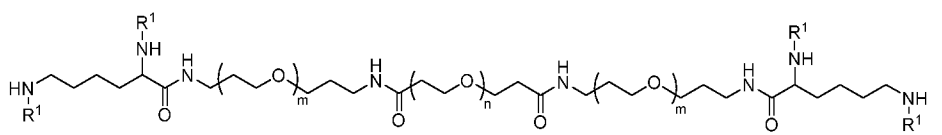
[0004] Остается необходимость синтетического способа получения указанных содержащих ретиноиды нацеленных молекул, которые упрощают увеличение выхода

продукта, низкий выход побочных продуктов и использование более доступных исходных материалов.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

[0005] Согласно одному аспекту настоящей заявки предложен способ получения DiVa.

[0006] Согласно одному варианту осуществления настоящей заявки предложен способ синтеза соединения формулы I



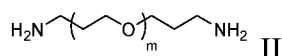
в котором R^1 представляет собой ретиноидный радикал;

m представляет собой целое число от 1 до 6; и

n представляет собой целое число от 1 до 10,

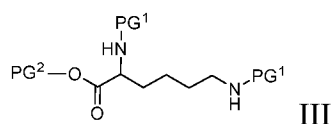
причем способ включает:

a) реакцию соединения формулы II



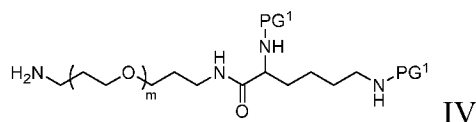
в котором m представляет собой целое число от 1 до 6,

с соединением формулы III



в котором PG^1 и PG^2 каждый независимо представляет собой защитную группу,

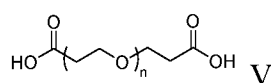
с образованием соединения формулы IV



в котором m представляет собой целое число от 1 до 6; и

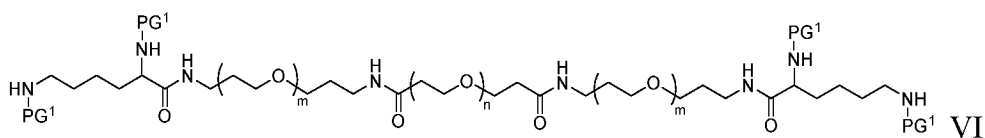
PG^1 представляет собой защитную группу;

b) реакцию соединения формулы IV с соединением формулы V



в котором n представляет собой целое число от 1 до 10;

с образованием соединения формулы VI

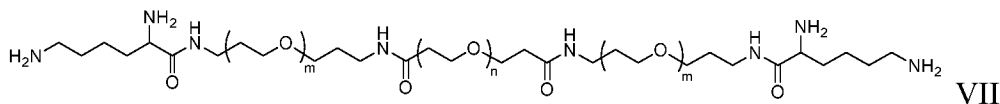


в котором m составляет от 1 до 6;

n составляет от 1 до 10; и

PG^1 представляет собой защитную группу;

с) реакцию соединения формулы VI в условиях гидрирования с образованием соединения формулы VII



в котором m представляет собой целое число от 1 до 6; и

n представляет собой целое число от 1 до 10.

d) реакцию соединения формулы VII в условиях реакции сочетания с ретиноидом с образованием соединения формулы I.

[0007] Согласно следующему варианту осуществления ретиноид выбран из витамина А, ретиноевой кислоты, третиноина, адапалена, 4-гидрокси(фенил)ретинамида, ретинилпальмитата, ретиналя, насыщенной ретиноевой кислоты, полностью транс-ретиноевой кислоты и насыщенной деметилированной ретиноевой кислоты.

[0008] Согласно следующему варианту осуществления ретиноид представляет собой ретиноевую кислоту.

[0009] Согласно следующему варианту осуществления условия гидрирования на стадии (с) включают реакцию соединения формулы I с H_2 и Pd/C.

[0010] Согласно следующему варианту осуществления m составляет 3.

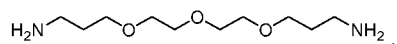
[0011] Согласно следующему варианту осуществления n составляет 5.

[0012] Согласно следующему варианту осуществления каждый PG^1 и PG^2 независимо выбранный из группы, которую составляют карбоксибензил, п-метоксибензилкарбонил, трет-бутилоксикарбонил, 9-флуоренилметолоксикарбонил, ацетил, трифторацетил, бензоил, бензил, карбамат, п-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, п-метоксибензил, тозил, трихлорэтилхлорформат, (4-нитрофенил)сульфонил, метил, этил, пропил, н-бутил, трет-бутил, сукцинимид, 2,6-диметилфенол, 2,6-диизопропилфенол, 2,6-ди-трет-бутилфенол, триметилсилил, аллил, 1,1-диметилаллил, 2,2,2-трифторэтил, фенил и 4-метоксибензил.

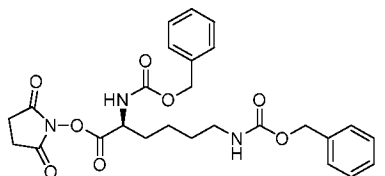
[0013] Согласно следующему варианту осуществления каждый PG^1 представляет собой карбоксибензил.

[0014] Согласно следующему варианту осуществления PG² представляет собой сукцинимид.

[0015] Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы II представляет собой



[0016] Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы III представляет собой



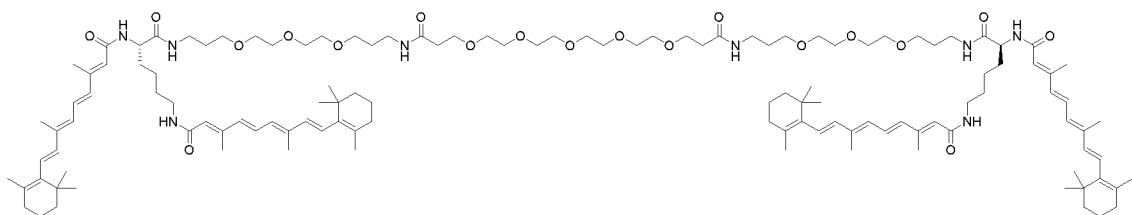
[0017] Согласно следующему варианту осуществления стадия (а) осуществляется при температуре, составляющей между -20°C и 0°C .

[0018] Согласно следующему варианту осуществления выход на стадии (a) составляет по меньшей мере приблизительно 60%. Согласно следующему варианту осуществления выход на стадии (b) составляет по меньшей мере приблизительно 70%.

[0019] Согласно следующему варианту осуществления на стадии (а) соединение формулы II используется в количестве, составляющем между приблизительно 5 и приблизительно 20 эквивалентами, и соединение формулы III используется в количестве, составляющем приблизительно 1 эквивалент.

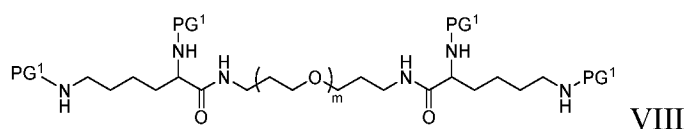
[0020] Согласно следующему варианту осуществления стадия (а) дополнительно включает добавление лимонной кислоты после образования соединения формулы IV.

[0021] Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы I представляет собой



[0022] Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы I образуется с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 50%, из соединения формулы III.

[0023] Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы IV образуется в соотношении, составляющем более чем приблизительно 9:1, с соединением формулы VIII



[0024] Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы IV образуется в соотношении, составляющем более чем 12:1, с соединением формулы VIII.

[0025] Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы I получено способом, включающим стадии (a)-(d).

Подробное раскрытие настоящего изобретения

[0026] Во всем тексте описания и прилагаемой формулы настоящего изобретения данные химические формулы или наименования распространяются на все стереоизомеры и оптические изомеры и соответствующие рацематы, когда существуют такие изомеры. Если не определено иное условие, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы находятся в пределах объема настоящего изобретения. Также могут присутствовать многочисленные геометрические изомеры соединений, содержащих двойные связи C=C, двойные связи C=N, кольцевые системы и т. п., и все такие устойчивые изомеры находятся в пределах объема настоящего изобретения. Кроме того, описаны геометрические цис- и транс- (или E- и Z-) изомеры соединений согласно настоящему изобретению, которые могут быть выделены в виде смеси изомеров или индивидуальных изомерных форм. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Оптически активные формы могут быть получены в результате разделения рацемических форм или в результате синтеза из оптически активных исходных материалов. Все способы, используемые для получения соединений согласно настоящему изобретению и соответствующих получаемых промежуточных соединений, следует рассматривать в качестве части настоящего изобретения. Когда получают энантиомерные или диастереомерные продукты, они могут быть разделены с применением традиционных способов, например, посредством хроматографии или фракционной кристаллизации.

[0027] В зависимости от технологических условий, конечные продукты согласно настоящему изобретению получают в свободной (нейтральной) или солевой форме. Как свободные формы, так и соли указанных конечных продуктов находятся в пределах объема настоящего изобретения. Если это оказывается желательным, одна форма соединения может быть превращена в другую форму. Свободное основание или кислоту можно превратить в соль; соль может быть превращена в свободное соединение или в

другую соль; смесь изомерных соединений согласно настоящему изобретению может быть разделена на индивидуальные изомеры. Соединения согласно настоящему изобретению, в том числе соответствующие свободные формы и соли, могут существовать во множестве таутомерных форм, в которых атомы водорода переносятся в другие части молекулы, и, следовательно, происходит перегруппировка химических связей между атомами молекулы. Следует понимать, что все таутомерные формы, которые могут существовать, находятся в пределах объема настоящего изобретения.

[0028] Термин «стереоизомер» означает изомеры, имеющие идентичный состав, но различное пространственное расположение атомов. Энантиомеры и диастереомеры представляют собой примеры стереоизомеров. Термин «энантиомер» означает одну из пары молекулярных частиц, которые представляют собой зеркальные изображения друг друга, и которые не могут быть наложены друг на друга. Термин «диастереомер» означает стереоизомеры, которые не представляют собой зеркальные изображения друг друга. Термин «рацемат» или «рацемическая смесь» означает композицию, которую составляют эквимольные количества двух энантиомерных частиц, в результате чего эта композиция не проявляет оптическую активность. В технике хорошо известно, что регулирование стереохимии продукта оказывается возможным посредством выбора стереохимии исходных материалов, и что стереохимия продукта может быть изменена посредством изменения стереохимии исходных материалов. Кроме того, в технике хорошо известны способы разделения рацемической смеси таким образом, что стереохимическая чистота продукта составляет более чем 99%.

[0029] Символы «R» и «S» представляют конфигурацию заместителей вокруг одного или нескольких хиральных атомов углерода. Обозначения изомеров символами «R» и «S» используются в описании настоящего документа для определения конфигурации одного или нескольких атомов по отношению к центральной молекуле и предназначаются для применения согласно определению в литературе (Рекомендации Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC) 1996 года, *Pure and Applied Chemistry*, 68, 2193-2222 (1996)).

[0030] Термин «хиральный» означает структурную характеристику молекулы, которая делает невозможным ее наложение на соответствующее зеркальное изображение. Термин «гомохиральный» означает состояние энантиомерной чистоты. Термин «оптическая активность» означает степень, в которой гомохиральная молекула или нерацемическая смесь хиральных молекул вращает плоскость поляризации света.

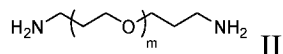
[0031] Сокращения, которые используются в настоящем документе, определяются следующим образом: «°C» означает градусы Цельсия, «экв.» означает эквивалент или

эквиваленты, «г» означает грамм или граммы, «мг» означает миллиграмм или миллиграммы, «л» означает литр или литры, «мл» означает миллилитр или миллилитры, «мкл» означает микролитр или микролитры, «N» означает нормальный, «M» означает молярный, «ммоль» означает миллимоль или миллимоли, «мин» означает минуту или минуты, «ч» означает час или часы, «к. т.» означает комнатную температуру, «RT» означает время удерживания, «конц.» означает концентрат, «нас.» или «насыщ.» означает насыщенный, «MW» означает молекулярную массу, «ee» означает энантиомерный избыток, «МС» или «масс-спектр» означает масс-спектрометрию, «ИЭР» означает масс-спектрометрию с ионизационным электрораспылением, «ВР» означает высокое разрешение, «МСВР» означает масс-спектрометрию высокого разрешения, «ЖХМС» означает жидкостную хроматографию с масс-спектрометрией, «ВЭЖХ» означает высокоэффективную жидкостную хроматографию, «ЯМР» означает спектроскопию ядерного магнитного резонанса, «¹H» означает протон, и «D», «L» «α», «β», «R», «S», «E», и «Z» представляют собой стереохимические обозначения, которые известны специалисту в данной области техники.

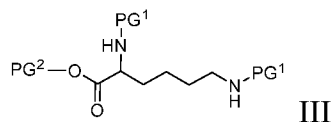
[0032] В настоящем документе предложен способ синтеза нацеленной молекулы, имеющей основную структуру (R¹)_j-линкер-(R¹)_k, в которой R¹ представляет собой ретиноид; j и k независимо составляют 0, 1, 2, или 3; и линкер относится к типу полиэтиленгликоля (PEG). Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ синтеза соединения формулы I. Согласно варианту осуществления способ представляет собой способ синтеза соединения формулы I с применением исходного соединения формулы III.

Стадия (а)

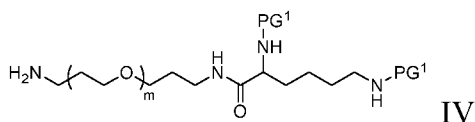
[0033] Согласно варианту осуществления на стадии (а) происходит реакция соединения формулы II



в котором m представляет собой целое число от 1 до 10;
с соединением формулы III



в котором PG² представляет собой защитную группу;
с образованием соединения формулы IV



[0034] Согласно варианту осуществления m представляет собой целое число от 1 до 10. Согласно следующему варианту осуществления m представляет собой целое число от 1 до 9, от 1 до 8, от 1 до 7, от 1 до 6, от 1 до 5, от 1 до 4, от 1 до 3 или от 1 до 2. Согласно варианту осуществления m представляет собой целое число от 1 до 6. Согласно следующему варианту осуществления m представляет собой целое число от 2 до 10, от 3 до 10, от 4 до 10, от 5 до 10, от 6 до 10, от 7 до 10, от 8 до 10 или от 9 до 10. Согласно следующему варианту осуществления m представляет собой целое число от 2 до 9, от 3 до 8, от 4 до 7 или от 5 до 6. Согласно варианту осуществления m составляет 1. Согласно варианту осуществления m составляет 2. Согласно варианту осуществления m составляет 3. Согласно варианту осуществления m составляет 4. Согласно варианту осуществления m составляет 5. Согласно варианту осуществления m составляет 6. Согласно варианту осуществления m составляет 7. Согласно варианту осуществления m составляет 8. Согласно варианту осуществления m составляет 9. Согласно варианту осуществления m составляет 10.

[0035] Согласно варианту осуществления PG^1 представляет собой защитную группу для аминогруппы. Согласно следующему варианту осуществления PG^1 выбирают из группы, которую составляют карбоксибензил (CBz), *p*-метоксибензилкарбонил (Moz), трет-бутилоксикарбонил (BOC), 9-флуоренилметолоксикарбонил (Fmoc), ацетил (Ac), трифторацетил, бензоил (Bz), бензил (Bn), карбамат, *p*-метоксибензил (PMB), 3,4-диметоксибензил, *p*-метоксибензил, тозил (Ts), трихлорэтилхлорформат (Troc), (4-нитрофенил)сульфонил (Nosyl). Согласно варианту осуществления PG^1 представляет собой карбоксибензил.

[0036] Согласно варианту осуществления PG^2 представляет собой защитную группу для карбоксильной группы. Согласно варианту осуществления PG^2 выбирают из группы, которую составляют метил, этил, пропил, *n*-бутил, трет-бутил, бензил (Bn), сукцинимид (Su), 2,6-диметилфенол, 2,6-диизопропилфенол, 2,6-ди-трет-бутилфенол, триметилсилил, аллил, 1,1-диметилаллил, 2,2,2-трифтор этил, фенил (Ph) и 4-метоксибензил. Согласно варианту осуществления PG^2 представляет собой сукцинимид.

[0037] Согласно варианту осуществления PG^1 представляет собой карбоксибензил, и PG^2 представляет собой сукцинимид. Согласно варианту осуществления PG^1 представляет собой карбоксибензил, PG^2 представляет собой сукцинимид, и m составляет 3.

[0038] Согласно варианту осуществления стадия (a) происходит в растворителе. Согласно варианту осуществления растворитель представляет собой сочетание растворителей. Согласно варианту осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель. Согласно следующему варианту осуществления более чем один из растворителей представляет собой полярный апротонный растворитель. Согласно варианту осуществления в качестве одного или нескольких растворителей могут быть выбраны дихлорметан (DCM), этилацетат (EtOAc), тетрагидрофуран (THF), ацетон, N,N-диметилформамид (DMF), ацетонитрил и диметилсульфоксид (DMSO). Согласно варианту осуществления растворитель представляет собой сочетание DCM и EtOAc.

[0039] Согласно варианту осуществления стадия (a) происходит при температуре, составляющей между приблизительно -30°C и приблизительно 0°C . Согласно варианту осуществления стадия (a) происходит при температуре, составляющей между приблизительно -25°C и приблизительно 0°C , между приблизительно -20°C и приблизительно 0°C , между приблизительно -15°C и приблизительно 0°C или между приблизительно -10°C и приблизительно 0°C . Согласно варианту осуществления стадия (a) происходит при температуре, составляющей между приблизительно -30°C и приблизительно -5°C , между приблизительно -30°C и приблизительно -15°C или между приблизительно -30°C и приблизительно -25°C . Согласно варианту осуществления стадия (a) происходит при температуре, составляющей между приблизительно -25°C и приблизительно -5°C , между приблизительно -20°C и -10°C или между -18°C и -12°C . Согласно варианту осуществления стадия (a) происходит при температуре, составляющей между приблизительно -20°C и приблизительно -12°C . Согласно варианту осуществления стадия (a) происходит при температуре, составляющей приблизительно -20°C , приблизительно -15°C , приблизительно -10°C , приблизительно -5°C или приблизительно 0°C . Согласно варианту осуществления стадия (a) происходит при температуре, составляющей менее чем приблизительно 0°C . Согласно варианту осуществления стадия (a) происходит при температуре, составляющей менее чем приблизительно -5°C . Согласно варианту осуществления стадия (a) происходит при температуре, составляющей менее чем приблизительно -10°C . Согласно варианту осуществления стадия (a) происходит при температуре, составляющей менее чем приблизительно -15°C .

[0040] Согласно варианту осуществления соединение формулы IV образуется на стадии (a) с выходом, составляющим между приблизительно 70% и 95%. Согласно варианту осуществления соединение формулы IV образуется с выходом, составляющим между приблизительно 70% и 85% или между приблизительно 70% и 75%. Согласно

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

[0041] Согласно варианту осуществления на стадии (а) происходит реакция приблизительно 10 экв. соединения формулы II с приблизительно 1 экв. соединения формулы III. Согласно варианту осуществления на стадии (а) происходит реакция приблизительно 9 экв. соединения формулы II с приблизительно 1 экв. соединения формулы III, приблизительно 8 экв. соединения формулы II с приблизительно 1 экв. соединения формулы III, приблизительно 7 экв. соединения формулы II с приблизительно 1 экв. соединения формулы III, приблизительно 6 экв. соединения формулы II с приблизительно 1 экв. соединения формулы II или приблизительно 5 экв. соединения формулы II с приблизительно 1 экв. соединения формулы III.

[0042] Согласно варианту осуществления на стадии (а) происходит реакция менее чем приблизительно 8 экв. соединения формулы II с приблизительно 1 экв. соединения формулы III. Согласно варианту осуществления на стадии (а) происходит реакция менее чем приблизительно 7 экв. соединения формулы II с приблизительно 1 экв. соединения формулы III. Согласно варианту осуществления на стадии (а) происходит реакция менее чем приблизительно 6 экв. соединения формулы II с приблизительно 1 экв. соединения формулы III.

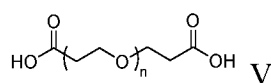
[0043] Согласно следующему варианту осуществления соединения формулы IV образуется в соотношении, составляющем более чем 9:1 с соединением формулы VIII. Согласно варианту осуществления соединения формулы IV образуется в соотношении, составляющем более чем приблизительно более чем приблизительно 8:1, более чем приблизительно 9:1, более чем приблизительно 10:1, более чем приблизительно 11:1, более чем приблизительно 12:1, более чем приблизительно 13:1, более чем приблизительно 14:1 или более чем приблизительно 15:1 с соединением формулы VIII.

Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы IV образуется в соотношении, составляющем приблизительно 9:1 с соединением формулы VIII. Согласно варианту осуществления соединение формулы IV образуется в соотношении, составляющем приблизительно 8:1, приблизительно 9:1, приблизительно 10:1, приблизительно 11:1, приблизительно 12:1, приблизительно 13:1, приблизительно 14:1 или приблизительно 15:1 с соединением формулы VIII.

[0044] Согласно варианту осуществления стадия (a) представляет собой селективное моноамидирование диамина CAS # 4246-51-9 двойным Z-лизиновым производным CAS # 21160-83-8. Согласно варианту осуществления реакция соединения формулы III с соединением формулы II на стадии (a) включает медленное добавление раствора соединения формулы III в раствор соединения формулы II. Согласно варианту осуществления реакция соединения формулы III с соединением формулы II на стадии (a) включает подповерхностное добавление раствора соединения формулы III в раствор соединения формулы II.

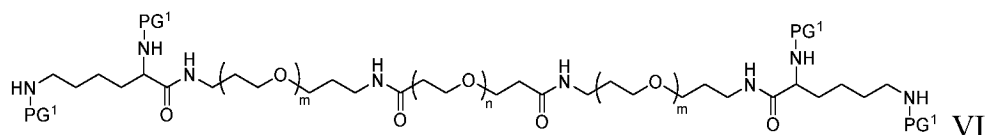
Стадия (b)

[0045] Согласно варианту осуществления на стадии (b) происходит реакция соединения формулы IV с соединением формулы V



в котором n представляет собой целое число от 1 до 10;

с образованием соединения формулы VI



в котором m составляет от 1 до 6;

n составляет от 1 до 10; и

PG¹ представляет собой защитную группу.

[0046] Согласно варианту осуществления m, n, PG¹ и PG² являются такими, как описано для стадии (a). Согласно варианту осуществления, PG¹ представляет собой карбоксибензил, PG² представляет собой сукцинимид, m составляет 3, и n составляет 5.

[0047] Согласно варианту осуществления стадия (b) происходит в растворителе. Согласно варианту осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель. Согласно варианту осуществления в качестве одного или нескольких растворителей могут быть выбраны дихлорметан (DCM), этилацетат (EtOAc), тетрагидрофуран (THF), ацетон, N,N-диметилформамид (DMF),

ацетонитрил и диметилсульфоксид (DMSO). Согласно варианту осуществления стадия (b) происходит в дихлорметане.

[0048] Согласно варианту осуществления стадия (b) происходит при температуре, составляющей между приблизительно 0°C и приблизительно 30°C. Согласно варианту осуществления стадия (b) происходит при температуре, составляющей между приблизительно 10°C и приблизительно 30°C или между приблизительно 20°C и приблизительно 30°C. Согласно варианту осуществления стадия (b) происходит при температуре, составляющей между приблизительно 0°C и приблизительно 25°C, между приблизительно 0°C и приблизительно 15°C или между приблизительно 0°C и приблизительно 5°C. Согласно варианту осуществления стадия (b) происходит при температуре, составляющей между приблизительно 15°C и приблизительно 20°C. Согласно варианту осуществления стадия (b) происходит при температуре, составляющей приблизительно 30°C, приблизительно 25°C, приблизительно 20°C, приблизительно 15°C, приблизительно 10°C, приблизительно 5°C или приблизительно 0°C. Согласно варианту осуществления стадия (b) происходит при температуре, составляющей менее чем приблизительно 30°C. Согласно варианту осуществления стадия (b) происходит при температуре, составляющей менее чем приблизительно 25°C. Согласно варианту осуществления стадия (b) происходит при температуре, составляющей приблизительно 20°C. Согласно варианту осуществления стадия (b) происходит при температуре, представляющей собой приблизительно комнатную температуру.

[0049] Согласно варианту осуществления соединение формулы VI образуется на стадии (b) с выходом, составляющим между приблизительно 70% и 99%. Согласно варианту осуществления соединение формулы VI образуется с выходом, составляющим между приблизительно 70% и 95%, между приблизительно 70% и 90%, между приблизительно 70% и 85%, между приблизительно 70% и 80% или между приблизительно 70% и 75%. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы VI образуется на стадии (b) с выходом, составляющим между приблизительно 75% и приблизительно 99%, между приблизительно 80% и приблизительно 99%, между приблизительно 85% и приблизительно 99%, между приблизительно 90% и 99% или между приблизительно 95% и приблизительно 99%. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы VI образуется на стадии (b) с выходом, составляющим приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или приблизительно 99%. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы VI образуется с выходом, составляющим приблизительно 90%. Согласно следующему варианту

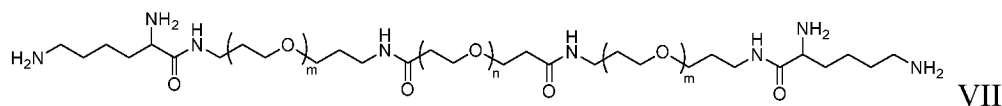
осуществления соединение формулы VI образуется с выходом, составляющим приблизительно 95%.

[0050] Согласно варианту осуществления соединение формулы VI образуется на стадии (b) с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80% или по меньшей мере приблизительно 85%. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы VI образуется на стадии (b) с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 80%.

[0051] Согласно варианту осуществления стадия (b) представляет собой опосредованное 3-(((этилимино)метил)амино)-N,N-диметилпропан-1-амином (EDAC) двойное амидирование дикарбоновой кислоты CAS: 439114-13-3.

Стадия (c)

Стадия (c) представляет собой реакцию соединения формулы VI в условиях гидрирования с образованием соединения формулы VII



в котором m представляет собой целое число от 1 до 10; и

n представляет собой целое число от 1 до 10.

[0052] Согласно варианту осуществления m и n являются такими, как описано для стадии (a). Согласно варианту осуществления m составляет 3, и n составляет 5.

[0053] Согласно варианту осуществления стадия (c) происходит в растворителе. Согласно варианту осуществления растворитель представляет собой сочетание растворителей. Согласно следующему варианту осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой полярный протонный растворитель. Согласно следующему варианту осуществления по меньшей мере один растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель. Согласно следующему варианту осуществления один или несколько растворителей выбраны из группы, которую составляют метанол, этанол, этилацетат, циклогексан, метилциклогексан, бензол, петролейный эфир, лигроин, 2-метилтетрагидрофуран, ацетон, тетрагидрофуран, диметилацетамид, N-метилпирролидон и диметилформамид (DMF).

[0054] Согласно варианту осуществления в условиях гидрирования предусмотрен катализатор гидрирования. Согласно варианту осуществления в качестве катализатора гидрирования могут быть выбраны палладий, рений, родий, рутений, платина или никель Ренея. Другие типичные в технике катализаторы гидрирования, которые могут находить применение, описаны в работе Wang, D., et al., Chem. Rev., 2015, 115, 13, 6621-6686.

[0055] Согласно варианту осуществления катализатор гидрирования находится на носителе. Согласно варианту осуществления в качестве носителя могут быть выбраны углерод, оксид алюминия, карбонаты щелочноземельных металлов, глина, керамика, пемза или целит. Согласно варианту осуществления носитель представляет собой углерод.

[0056] Согласно варианту осуществления катализатор гидрирования представляет собой палладий, и носитель представляет собой углерод (палладий на углероде или Pd/C).

[0057] Согласно варианту осуществления в условиях реакции гидрирования предусмотрен донор водорода. Согласно варианту осуществления в качестве донора водорода могут быть выбраны 1-метил-1,4-циклогексадиен и 1,4-циклогексадиен. Другие доноры водорода, которые могут находить применение, описаны в работе Wang, D., et al., Chem. Rev., 2015, 115, 13, 6621-6686.

[0058] Было обнаружено, что растворенный кислород замедляет реакцию гидрирования вследствие побочной реакции с донором водорода. Кроме того, было обнаружено, что образование CO₂ в течение реакции гидрирования замедляет реакцию вследствие отравления катализатора. Таким образом, согласно варианту осуществления стадия (с) осуществляется в реакционном резервуаре, содержащем инертную среду. Согласно следующему варианту осуществления реакционный резервуар продувают азотом перед реакцией. Согласно следующему варианту осуществления реакционный резервуар продувают азотом в течение всей реакции гидрирования.

[0059] Согласно варианту осуществления стадия (с) происходит при температуре, составляющей между приблизительно 30°C и приблизительно 60°C. Согласно варианту осуществления стадия (с) происходит при температуре, составляющей между приблизительно 40°C и приблизительно 60°C или между приблизительно 50°C и приблизительно 60°C. Согласно варианту осуществления стадия (с) происходит при температуре, составляющей между приблизительно 30°C и приблизительно 50°C или между приблизительно 30°C и приблизительно 40°C. Согласно варианту осуществления стадия (с) происходит при температуре, составляющей между приблизительно 25° С и приблизительно 55°C, между приблизительно 30°C и приблизительно 50°C, между приблизительно 35°C и приблизительно 45°C или между приблизительно 38°C и приблизительно 42°C. Согласно варианту осуществления стадия (с) происходит при температуре, составляющей между приблизительно 40°C и приблизительно 45°C. Согласно варианту осуществления стадия (с) происходит при температуре, составляющей приблизительно 30°C, приблизительно 35°C, приблизительно 40°C, приблизительно 45°C, приблизительно 50°C, приблизительно 55°C или приблизительно 60°C. Согласно варианту осуществления стадия (с) происходит при температуре, составляющей менее чем

приблизительно 60°C. Согласно варианту осуществления стадия (с) происходит при температуре, составляющей менее чем приблизительно 50°C. Согласно варианту осуществления стадия (с) происходит при температуре, составляющей приблизительно 45°C.

[0060] Согласно варианту осуществления соединение формулы VII образуется на стадии (с) с выходом, составляющим между приблизительно 70% и 99%. Согласно варианту осуществления соединение формулы VII образуется с выходом, составляющим между приблизительно 70% и 99%, между приблизительно 70% и 95%, между приблизительно 70% и 90%, между приблизительно 70% и 85%, между приблизительно 70% и 80% или между приблизительно 70% и 75%. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы IV образуется на стадии (с) с выходом, составляющим между приблизительно 75% и приблизительно 99%, между приблизительно 80% и приблизительно 99%, между приблизительно 85% и приблизительно 99%, между приблизительно 90% и 99% или между приблизительно 95% и приблизительно 99%.

[0061] Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы VII образуется на стадии (с) с выходом, составляющим приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98% или приблизительно 99%. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы VII образуется с выходом, составляющим приблизительно 90%. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы VII образуется с выходом, составляющим приблизительно 95%. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы VII образуется с выходом, составляющим приблизительно 98%. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы VII образуется с выходом, составляющим приблизительно 99%.

[0062] Согласно варианту осуществления соединение формулы VII образуется на стадии (с) с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99%. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы VII образуется на стадии (с) с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 80%.

[0063] Согласно варианту осуществления стадия (с) представляет собой реакцию гидрирования. Согласно варианту осуществления стадия (с) представляет собой гетерогенное катализируемое палладием гидрирование соединения формулы VI с переносом водорода.

Стадия (d)

[0064] Согласно варианту осуществления на стадии (d) происходит реакция соединения формулы VII с R^1 с образованием соединения формулы I.

[0065] Согласно варианту осуществления m и n являются такими, как описано для стадии (a). Согласно варианту осуществления m составляет 3, и n составляет 5.

[0066] Согласно следующему варианту осуществления в качестве R^1 могут быть выбраны витамин А, ретиноевая кислота, третиноин, адапален, 4-гидрокси(фенил)ретинамид, ретинилпальмитат, ретиналь, полностью транс-ретиноевая кислота, насыщенная ретиноевая кислота и насыщенная деметилированная ретиноевая кислота. Согласно варианту осуществления ретиноид представляет собой ретиноевую кислоту. Согласно варианту осуществления ретиноид представляет собой полностью транс-ретиноевую кислоту.

[0067] Согласно варианту осуществления в условиях реакции сочетания предусмотрено активирующее вещество. Согласно варианту осуществления активирующее вещество выбрано из группы, которую составляют тетрафторборат 2-(1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (ТВТУ), гексафторфосфат (2-(1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (НВТУ), тетрафторборат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (ТАТУ) и хлорид 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния (DMTMM).

[0068] Согласно варианту осуществления в условиях реакции сочетания предусмотрено основание. Согласно варианту осуществления основание представляет собой любое основание, имеющее значение pK_b , составляющее не менее 8. Согласно варианту осуществления в качестве основания могут быть выбраны триметиламин, гидроксид натрия, N-метилморфолин (NMM), 1-метилимидазол (NMI), N,N-диизопропилэтиламин (DiPEA) и гидроксид калия.

[0069] Согласно варианту осуществления на стадии (d) дополнительно предусмотрена хроматографическая очистка соединения формулы I. Согласно варианту осуществления хроматография осуществляется на колонке, содержащей диоксид кремния. Согласно следующему варианту осуществления колонка, содержащая диоксид кремния, представляет собой колонку C18. Согласно варианту осуществления элюирование колонки, содержащей диоксид кремния, производится с градиентом растворителя.

Согласно варианту осуществления растворитель градиент растворителя представляет собой содержание от 20 до 40% этанола в метаноле.

[0070] Было обнаружено, что соединения формулы I разлагаются под действием света с длиной волны, составляющей 500 нм или менее. Таким образом, согласно варианту осуществления соединение формулы I не может быть получено на стадии (d) в присутствии света с длиной волны, составляющей 500 нм или менее. Согласно варианту осуществления в условиях реакции сочетания предусмотрено исключение света с длиной волны, составляющей 500 нм или менее. Согласно варианту осуществления для очистки соединения формулы I предусмотрено исключение света с длиной волны, составляющей 500 нм или менее.

[0071] Было обнаружено, что соединения формулы I окисляются при атмосферном воздействии. Таким образом, согласно варианту осуществления соединение формулы I не может быть получено на стадии (d) в присутствии кислорода. Согласно варианту осуществления стадия (d) осуществляется в реакционном резервуаре, содержащем инертную среду. Согласно следующему варианту осуществления реакционный резервуар продувают азотом перед реакцией. Согласно следующему варианту осуществления на стадии (d) дополнительно предусмотрено помещение бутилированного гидрокситолуола (ВНТ) в реакционный резервуар. Согласно следующему варианту осуществления на стадии (d) дополнительно предусмотрены замена растворителя этанолом и концентрирование с получением конечного раствора, содержащего 35 мас.% соединения формулы I и 400-1500 частей на миллион ВНТ для нейтрализации кислорода.

[0072] Было обнаружено, что соединения формулы I являются относительно неустойчивыми при температуре выше 45°C. Таким образом, согласно варианту осуществления стадия (d) происходит при температуре, составляющей между приблизительно 25°C и приблизительно 45°C. Согласно варианту осуществления стадия (d) происходит при температуре, составляющей между приблизительно 35°C и приблизительно 45°C или между приблизительно 40 и 45°C. Согласно варианту осуществления стадия (d) происходит при температуре, составляющей между приблизительно 25°C и приблизительно 40°C, между приблизительно 25°C и приблизительно 35°C или между приблизительно 25°C и приблизительно 30°C. Согласно варианту осуществления стадия (d) происходит при температуре, составляющей между приблизительно 30° С и приблизительно 40°C. Согласно варианту осуществления стадия (d) происходит при температуре, составляющей между приблизительно 25°C и приблизительно 35°C. Согласно варианту осуществления стадия (d) происходит при температуре, составляющей приблизительно 25°C, приблизительно 30°C, приблизительно

35°C, приблизительно 40°C или приблизительно 45°C. Согласно варианту осуществления стадия (d) происходит при температуре, составляющей менее чем приблизительно 45°C.

[0073] Согласно варианту осуществления соединение формулы I образуется на стадии (d) с выходом, составляющим между приблизительно 70% и 95%. Согласно варианту осуществления соединение формулы I образуется с выходом, составляющим между приблизительно 70% и 90%, между приблизительно 70% и 80% или между приблизительно 70% и 75%. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы I образуется с выходом, составляющим между приблизительно 80% и приблизительно 95%, между приблизительно 85% и приблизительно 95% или между приблизительно 90% и 95%. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы I образуется с выходом, составляющим приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90% или приблизительно 95%. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы I образуется с выходом, составляющим приблизительно 70%. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы I образуется с выходом, составляющим приблизительно 80%. Согласно варианту осуществления соединение формулы I образуется на стадии (d) с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 65% выход, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере приблизительно 80% или по меньшей мере приблизительно 85% выход. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы I образуется на стадии (d) с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 70%.

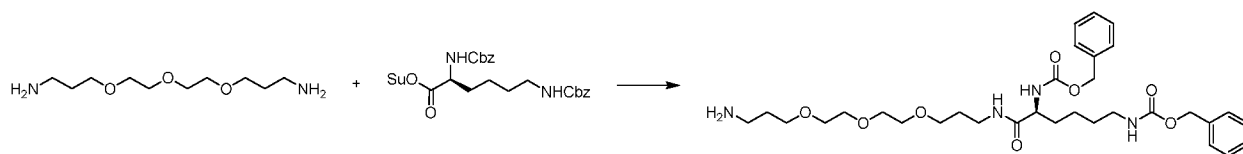
[0074] Согласно варианту осуществления стадия (d) представляет собой сочетание соединения формулы VII и ретиноевой кислоты с активацией посредством TBUTU в смеси дихлорметана и 2-метилтетрагидрофурана с триэтиламином. Согласно варианту осуществления стадия (d) представляет собой сочетание соединения формулы VII и ретиноевая кислота с активацией посредством TBUTU в смеси дихлорметана и 2-метилтетрагидрофурана с триэтиламином при температуре, составляющей приблизительно 30°C. Согласно варианту осуществления стадия (d) представляет собой сочетание соединения формулы VII и ретиноевой кислоты с активацией посредством TBUTU в смеси дихлорметана и 2-метилтетрагидрофурана с триэтиламином. Согласно варианту осуществления стадия (d) представляет собой сочетание соединения формулы VII и полностью транс-ретиноевой кислоты с активацией посредством TBUTU в смеси дихлорметана и 2-метилтетрагидрофурана с триэтиламином при температуре, составляющей 30°C.

Полный способ

[0075] Согласно варианту осуществления соединение формулы I образуется из соединения формулы III с полным выходом, составляющим между приблизительно 40% и приблизительно 80%. Согласно варианту осуществления соединение формулы I образуется из соединения формулы III с выходом, составляющим между приблизительно 40% и приблизительно 70%, между приблизительно 40% и приблизительно 60%, между приблизительно 40% и приблизительно 50% или между приблизительно 40% и приблизительно 45%. Согласно варианту осуществления соединение формулы I образуется из соединения формулы III с выходом, составляющим между приблизительно 50% и приблизительно 80%, между приблизительно 60% и приблизительно 80%, между приблизительно 70% и приблизительно 80%, между приблизительно 75% и приблизительно 80%, приблизительно 80%, приблизительно 80% или приблизительно 85%. Согласно варианту осуществления соединение формулы I образуется из соединения формулы III с выходом, составляющим приблизительно 60%. Согласно варианту осуществления соединения формулы I образуется из соединения формулы III с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60% или по меньшей мере приблизительно 65%. Согласно варианту осуществления соединения формулы I образуется из соединения формулы III с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 50%. Согласно варианту осуществления соединения формулы I образуется из соединения формулы III с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 60%.

Примеры

Пример 1. Синтез дибензил(1-амино-15-оксо-4,7,10-триокса-14-азанкозан-16,20-диил)(S)-дикарбамата



Загружали 2-МеТНФ (1,71 кг, 2,0 л, 2,0 л/кг) в реактор 1 и начинали перемешивание. Загружали 2,5-диоксопирролидин-1-ил-N²,N⁶-бис((бензилокси)карбонил)-L-лизинат (1,00 кг) в реактор 1 при температуре 20°C. Загружали DCM (7,96 кг, 6,0 л, 6,0 л/кг) при температуре 20°C. Начинали перемешивание. Загружали 2-МеТНФ (4,27 кг, 5,0 л, 5,0 л/кг) в реактор 1. Загружали 2-МеТНФ (5,98 кг, 7,0 л, 7,0 л/кг) в реактор 2 и начинали перемешивание. Загружали 3,3'-((оксибис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(пропан-1-амин) (3,45 кг, 8,0 экв., 3,45 кг/кг) в реактор 2. Охлаждали

реактор 2 до температуры от -25 до -12°C (заданная температура составляла -20°C), и начинали перемешивание. Медленно загружали раствор 2,5-диоксопирролидин-1-ил- N^2,N^6 -бис((бензилокси)карбонил)-L-лизината из реактора 1 в раствора в реакторе 2 при температуре ниже -12°C в условиях интенсивного перемешивания и подповерхностного добавления через погружную трубку. Добавление 2,5-диоксопирролидин-1-ил- N^2,N^6 -бис((бензилокси)карбонил)-L-лизинат в 3,3'-((оксибис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(пропан-1-амин) представляло собой экзотермическую реакцию. Поддерживали температуру реакционной смеси на уровне, не превышающем -15°C . Выдерживали реакционную смесь в течение не менее чем 5 минут в условиях непрерывного перемешивания. Уменьшали скорость перемешивания и нагревали реактор 2 до температуры от 15 до 25°C (заданная температура составляла 20°C). Загружали водный раствор 25 мас.% хлорида натрия (8,50 кг, 8,50 кг/кг), а затем воду (4,80 кг, 4,80 кг/кг). Добавление водного раствора хлорида натрия представляло собой экзотермический процесс. Поддерживали температуру смеси на уровне, не превышающем 25°C . Перемешивали реакционную смесь в течение по меньшей мере 30 минут при температуре от 15 до 25°C (заданная температура составляла 20°C). Разделяли фазы, направляя нижнюю водную фазу в отходы. Загружали 4 мас.% лимонной кислоты (12,5 кг, 12,5 кг/кг) в реактор 2. Перемешивали реакционную смесь в течение по меньшей мере 30 минут при температуре от 15 до 25°C (заданная температура составляла 20°C). Разделяли фазы, направляя обогащенную продуктом нижнюю водную фазу в реактор 1. Загружали водный слой из реактора 1 обратно в реактор 2. Загружали 2-МеTHF (11,53 кг, 13,5 л, 13,5 л/кг), а затем раствор 10 М NaOH ($\sim 1,0$ кг, $\sim 0,75$ л, 1,0 кг/кг) при pH 12-13 в реактор 2. Разделяли фазы, направляя нижнюю водную фазу в отходы. Загружали водный раствор 25 мас.% хлорида натрия (11,8 кг, 10,0 л, 11,8 кг/кг), а затем воду (5,0 кг, 5,0 кг/кг) в реактор 2. Разделяли фазы, направляя нижнюю водную фазу в отходы. Реакционную смесь концентрировали посредством дистилляции до конечного объема 4,5 л (4,5 л/кг) (~ 20 мас.%) при поддержании температуры, не превышающей 40°C . Дибензил(1-амино-15-оксо-4,7,10-триокса-14-азаикозан-16,20-диил)(S)-дикарбамат был синтезирован с выходом, составляющим 88%.

Пример 2. Синтез тетрабензил((5S,57S)-6,22,40,56-тетраоксо-11,14,17,25,28,31,34,37,45,48,51-ундекаокса-7,21,41,55-тетраазагенгексаконтан-1,5,57,61-тетраил)тетракарбамата

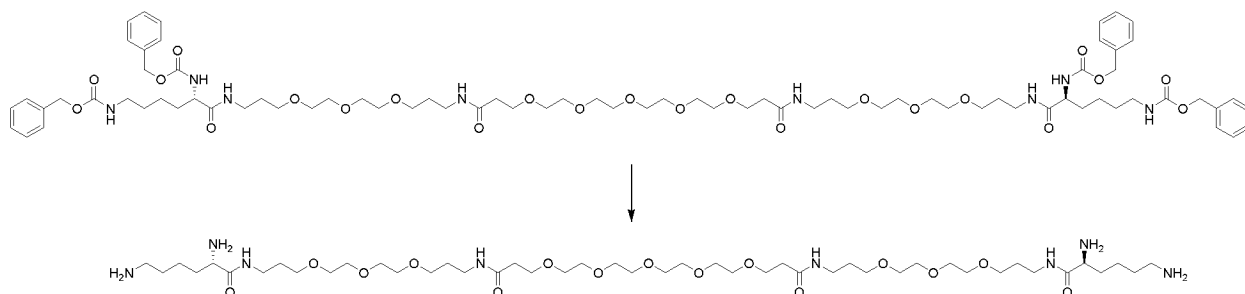
[0076] Загружали раствор 5,00 мас.% лимонной кислоты (31,0 кг, 30,0 л, 30,0 л/кг). Начинали перемешивание и нагревали реакционную смесь до температуры от 30 до 40°C (заданная температура составляла 35°C). Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при температуре от 30 до 40°C (заданная температура составляла 35°C). Прекращали перемешивание и выдерживали для отстаивания и разделения фаз в течение по меньшей мере 30 минут. Разделяли фазы, направляя нижнюю водную фазу в отходы.

[0078] Загружали водный раствор 25 мас.% хлорида натрия (11,94 кг, 10,00 л, 10,00 л/кг). Загружали воду (11,94 кг, 11,94 л, 11,94 л/кг). Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при температуре от 25 до 35°C (заданная температура составляла 30°C).

Прекращали перемешивание и выдерживали для отстаивания и разделения фаз в течение по меньшей мере 30 минут. Разделяли фазы, направляя нижнюю водную фазу в отходы.

[0079] Начинали перемешивание и охлаждали реакционную смесь до температуры 0°C. Концентрировали реакционную смесь до конечного объема 12,5 л (12,5 л/кг), поддерживая реакционную смесь при температуре, не превышающей 50°C. Рекомендуется осуществление дистилляции в условиях Tj не выше 50°C и P не выше 80 мбар для повышения устойчивости продукта и скорости дистилляции. Загружали MeOH (9,9 кг, 12,5 л, 12,5 л/кг) через распылительную головку. Пропускали через фильтр дополнительной очистки (размер пор не более 10 мкм) при комнатной температуре для хранения технологического раствора BMT-334119. Тетрабензил((5S,57S)-6,22,40,56-тетраоксо-11,14,17,25,28,31,34,37,45,48,51-ундекаокса-7,21,41,55-тетраазагенгексаконтан-1,5,57,61-тетраил)тетракарбамат был синтезирован с выходом, составляющим от 90 до 95%.

Пример 3. Синтез N¹,N¹⁹-бис((S)-16,20-диамино-15-оксо-4,7,10-триокса-14-азаикозил)-4,7,10,13,16-пентаоксанадекандиамида

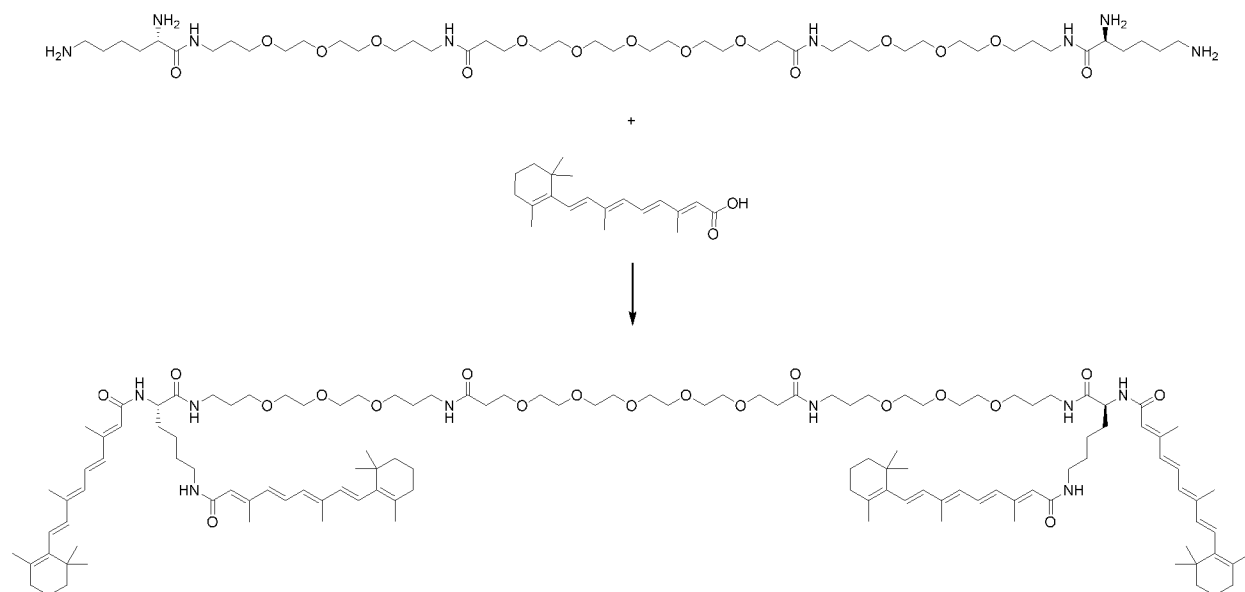


[0080] Устанавливали два реактора (R1 и R2) с переходной линией между ними при температуре 20°C для обоих реакторов. В реактор R2 загружали тетрабензил ((5S,57S)-6,22,40,56-тетраоксо-11,14,17,25,28,31,34,37,45,48,51-ундекаокса-7,21,41,55-тетраазагенгексаконтан-1,5,57,61-тетраил)тетракарбамат (1,00 кг) в качестве технологического раствора в смеси 2-МеТНФ и MeOH в соотношении 1:1. В реактор R2 загружали 1-метил-1,4-циклогексадиен (920 г, 1,10 л, 15,0 экв.). В реактор R1 загружали MeOH (4,11 кг, 5,2 л, 5,2 л/кг) и 2-МеТНФ (0,512 кг, 0,6 л, 0,6 л/кг). Продували реакторы R1 и R2 азотом в течение не менее 20 минут. Подповерхностный поток азота был обеспечен с помощью погружной питающей трубки вблизи вращающейся мешалки. Загружали 5% Pd/C (100 г, 0,100 кг/кг) в реактор R1 в инертной среде. Продували реакторы R1 и R2 азотом в течение не менее 20 минут.

[0081] Нагревали реакционную смесь в реакторе R1 до температуры от 40 до 50°C (заданная температура составляла 45°C). Переносили содержимое реактора R2 в реактор R1 над поверхностью. Перемешивали в течение более чем 3,5 часов. После окончания

периода реакции отбирали образец для проверки полноты реакции. Фильтровали образец немедленно (размер пор не более 1 мкм) для гашения реакции. N¹,N¹⁹-бис((S)-16,20-диамино-15-оксо-4,7,10-триокса-14-азаикозил)-4,7,10,13,16-пентаоксанадекандиамид был синтезирован с выходом, составляющим 98%.

Пример 4. Синтез N¹,N¹⁹-бис((S,23E,25E,27E,29E)-16-((2E,4E,6E,8E)-3,7-диметил-9-(2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)нона-2,4,6,8-тетраенамидо)-24,28-диметил-15,22-диоксо-30-(2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)-4,7,10-триокса-14,21-диазатриаконта-23,25,27,29-тетраен-1-ил)-4,7,10,13,16-пентаоксанадекандиамида



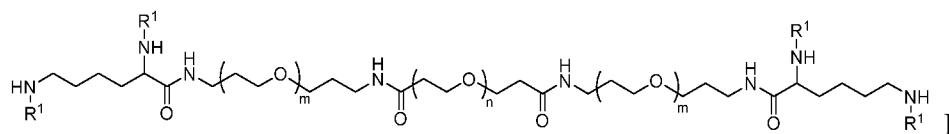
[0082] Загружали воду (10 кг, 10 л, 10 л/кг) в реактор 1. Загружали бикарбонат натрия (0,6 кг, 0,6 кг/кг) в реактор 1. Перемешивали содержимое реактора 1 до визуально наблюдаемого растворения всего твердого вещества. Загружали технологический раствор N¹,N¹⁹-бис((S)-16,20-диамино-15-оксо-4,7,10-триокса-14-азаикозил)-4,7,10,13,16-пентаоксанадекандиамида в смеси 2-МеТНФ и МеОН в соотношении 1:1 (1,00 кг) в реактор 2. Начинали перемешивание и охлаждали реакционную смесь до температуры от 5 до 10°C. Концентрировали раствор N¹,N¹⁹-бис((S)-16,20-диамино-15-оксо-4,7,10-триокса-14-азаикозил)-4,7,10,13,16-пентаоксанадекандиамида до конечного объема 5 л/кг (5 L) и заменяли растворитель на 2-МеТНФ, поддерживая реакционную смесь при температуре не выше 45°C. Нагревали реакционную смесь в реакторе 2 до температуры от 25 до 35°C (заданная температура составляла 30°C). Загружали DCM (15 л, 15 л/кг) в реактор 2. Загружали полностью транс-ретиноевую кислоту (1,50 кг, 5,00 экв.). Загружали триэтиламин (1,52 кг, 2,09 л, 15,0 экв.). Выдерживали реакционную смесь при температуре от 25 до 35°C (заданная температура составляла 30°C) в течение по меньшей мере 30 минут до визуально наблюдаемого всего твердого вещества. Загружали TBUTU

(1,77 кг, 5,5 экв.). Выдерживали реакционную смесь при температуре от 25 до 35°C (заданная температура составляла 30°C) в течение не менее чем 4 часов.

[0083] Загружали ВНТ (0,0018 кг, 0,0018 кг/кг). Загружали раствор 6 мас.% бикарбоната натрия в реактор 2 (10,6 кг, 10 л, 10 л/кг). Перемешивали реакционную смесь в течение по меньшей мере 1 часа при температуре от 25-35°C (заданная температура составляла 30°C). Прекращали перемешивание и выдерживали для отстаивания и разделения фаз в течение по меньшей мере 30 минут. Разделяли фазы в реакторе 2, направляя нижнюю органическую фазу в реактор 3 и верхнюю водную фазу в отходы. Начинали перемешивание в реакторе 3 и охлаждали реакционная смесь до температуры от 5 до 10°C. Концентрировали реакционную смесь до 10 л/кг (10 л) и заменяли растворитель на MeOH, поддерживая реакционную смесь при температуре не выше 45°C. Отбирали образец для контроля в процессе производства РС-4. Загружали абсолютный этанол (0,79 кг, 1 л, 1 л/кг). Очищали продукт посредством препаративной хроматографии на колонке C¹⁸ с использованием градиента смеси этанола и метанола. N¹,N¹⁹-бис((S,23E,25E,27E,29E)-16-((2E,4E,6E,8E)-3,7-диметил-9-(2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)нона-2,4,6,8-тетраенамидо)-24,28-диметил-15,22-диоксо-30-(2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)-4,7,10-триокса-14,21-дiazатриаконта-23,25,27,29-тетраен-1-ил)-4,7,10,13,16-пентаоксанадекандиаמיד был синтезирован с выходом, составляющим 85%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ синтеза соединения формулы I



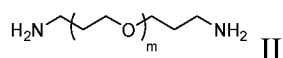
в котором R^1 представляет собой ретиноидный радикал;

m представляет собой целое число от 1 до 6; и

n представляет собой целое число от 1 до 10,

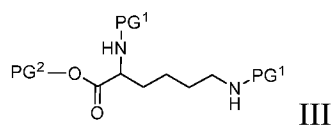
причем способ включает:

а) реакцию соединения формулы II

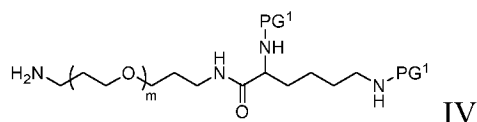


в котором m представляет собой целое число от 1 до 6,

с соединением формулы III



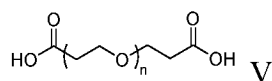
в котором PG^1 и PG^2 каждый независимо представляет собой защитную группу,
с образованием соединения формулы IV



в котором m представляет собой целое число от 1 до 6; и

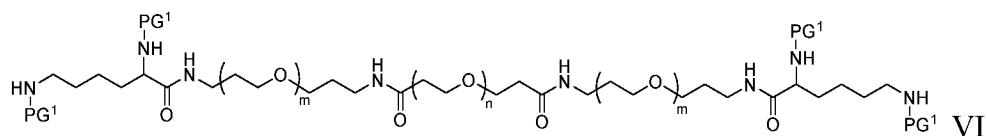
PG^1 представляет собой защитную группу;

б) реакцию соединения формулы IV с соединением формулы V



в котором n представляет собой целое число от 1 до 10;

с образованием соединения формулы VI

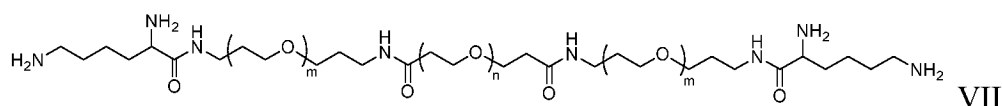


в котором m составляет от 1 до 6;

n составляет от 1 до 10; и

PG^1 представляет собой защитную группу;

с) реакцию соединения формулы VI в условиях гидрирования с образованием соединения формулы VII



в котором m представляет собой целое число от 1 до 6; и

n представляет собой целое число от 1 до 10.

d) реакцию соединения формулы VII в условиях реакции сочетания с ретиноидом с образованием соединения формулы I.

2. Способ по п. 1, в котором ретиноид выбран из витамина А, ретиноевой кислоты, третиноина, адапалена, 4-гидрокси(фенил)ретинамида, ретинилпальмитата, ретиналя, насыщенной ретиноевой кислоты и насыщенной деметилированной ретиноевой кислоты.

3. Способ по п. 2, в котором R^1 представляет собой ретиноевую кислоту.

4. Способ по п. 1, в котором условия гидрирования включают реакцию соединения формулы I с H^2 и Pd/C.

5. Способ по п. 1, в котором m составляет 3.

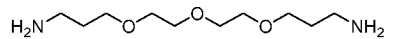
6. Способ по п. 5, в котором n составляет 5.

7. Способ по п. 1, в котором каждый PG^1 и PG^2 независимо выбран из группы, которую составляют карбоксибензил, п-метоксибензилкарбонил, трет-бутилоксикарбонил, 9-флуоренилметолоксикарбонил, ацетил, трифторацетил, бензоил, бензил, карбамат, п-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, п-метоксибензил, тозил, трихлорэтилхлорформат, (4-нитрофенил)сульфонил, метил, этил, пропил, н-бутил, трет-бутил, сукцинимид, 2,6-диметилфенол, 2,6-диизопропилфенол, 2,6-ди-трет-бутилфенол, триметилсилил, аллил, 1,1-диметилаллил, 2,2,2-трифторэтил, фенил и 4-метоксибензил.

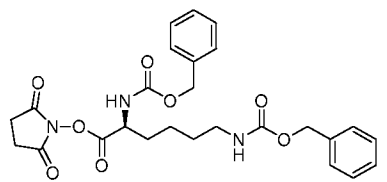
8. Способ по п. 7, в котором PG^1 представляет собой карбоксибензил.

9. Способ по п. 7, в котором PG^2 представляет собой сукцинимид.

10. Способ по п. 1, в котором соединение формулы II представляет собой



11. Способ по п. 10, в котором соединение формулы III представляет собой



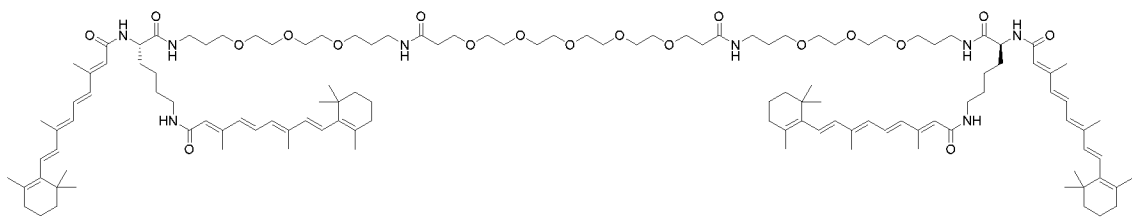
12. Способ по п. 1, в котором стадия (a) осуществляется при температуре, составляющей между -20°C и 0°C .

13. Способ по п. 1, в котором выход на стадии (а) составляет по меньшей мере приблизительно 70%.

14. Способ по п. 1, в котором на стадии (а) соединение формулы II присутствует в количестве, составляющем между приблизительно 2 и приблизительно 8 эквивалентами, и соединение формулы III присутствует в количестве, составляющем приблизительно 1 эквивалент.

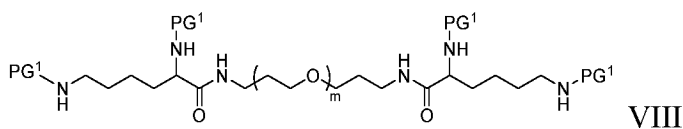
15. Способ по п. 1, в котором стадия (а) дополнительно включает добавление лимонной кислоты после образования соединения формулы IV.

16. Способ по п. 1, в котором соединение формулы I представляет собой



17. Способ по п. 1, в котором соединение формулы I образуется с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 50%, из соединения формулы III.

18. Способ по п. 1, в котором соединение формулы IV образуется в соотношении, составляющем более чем 9:1, с соединением формулы VIII



19. Соединение формулы I, полученное способом по п. 1.

20. Соединение по п. 19, которое представляет собой

