

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) **202390153** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.04.11

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

(22) Дата подачи заявки
2021.06.22

(54) **СПОСОБ СИНТЕЗА ЛИПИДОВ**

(31) 63/043,521

(32) 2020.06.24

(33) US

(86) PCT/US2021/038525

(87) WO 2021/262746 2021.12.30

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

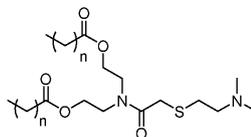
(72) Изобретатель:

**Бьютнер Грегори Луис, Лора Гонзалез
Федерико, Чо Патрися Я., Смит
Майкл Дж. (US)**

(74) Представитель:

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

(57) В изобретении предложены способы синтеза липидов формулы I



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

A1

202390153

202390153

A1

СПОСОБ СИНТЕЗА ЛИПИДОВ

ОПИСАНИЕ

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[0001] В настоящей заявке предложены способы синтеза липидов, пригодные для применения в синтезе жирорастворимых композиций для нацеливания и повышения активности терапевтических молекул, в том числе миРНК.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0002] Существует ряд доступных технологий для доставки в клетку терапевтического средства, такого как миРНК, в которых предусмотрено использование систем вирусной трансфекции и систем невирусной трансфекции. В системах невирусной трансфекции могут содержаться, например, полимеры, липиды, липосомы, мицеллы, дендримеры и наноматериалы. Примерные полимеры, которые были ранее исследованы в отношении клеточной трансфекции, представляют собой катионные полимеры, такие как поли(L-лизин) (PLL), полиэтиленимин (PEI), хитозан и поли(2-диметиламино)этилметакрилат (pDMAEMA). В системах каждого типа существуют свои соответствующие преимущества и недостатки. Например, вирусные системы могут обеспечивать высокую эффективность трансфекции, но они могут быть не настолько безопасными, как некоторые невирусные системы. Кроме того, невирусные системы могут оказываться сложными и/или дорогостоящими для производства. Согласно сообщениям, системы невирусной трансфекции, такие как катионные полимеры, переносят плазмидную ДНК в клетки. Катионные липиды обладают рядом преимуществ.

[0003] Один такой пример катионного липида представляет собой ((2-((2-(диметиламино)этил)тио)ацетил)азандиил)бис(этан-2,1-диил)дитетрадеканоат (S104), который раскрыт в патенте США № 8,308,267. Недостатки предшествующих синтетических стратегий в производстве S104 и аналогичных соединений представляют собой низкие выходы, неудобные технологические процедуры и многочисленные побочные продукты.

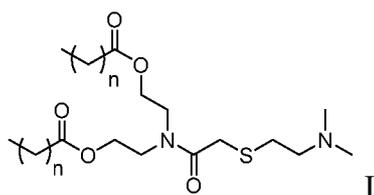
[0004] Существует потребность в синтетическом способе для производства указанных катионных липидов, в котором упрощается увеличение выхода продукта,

снижается выход побочных продуктов, и используются более доступные синтетические технологии.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

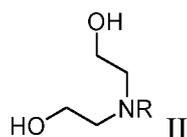
[0005] Согласно одному аспекту настоящей заявки предложен способ получения S104.

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



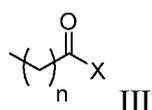
в котором n представляет собой целое число от 8 до 16
причем способ включает

а) реакцию соединения формулы II



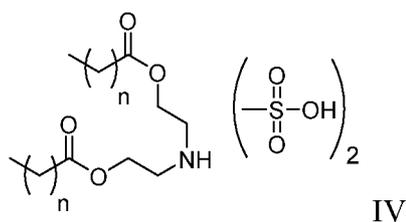
в котором R представляет собой защитную группу;

с соединением формулы III

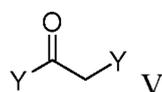


в котором X представляет собой галоген;

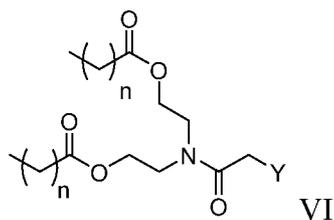
с последующей обработкой метансульфоновой кислотой и с образованием соединения формулы IV;



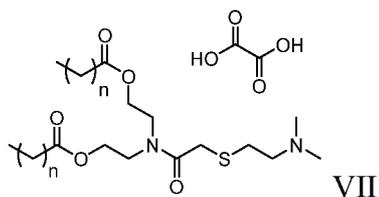
б) реакцию соединения формулы IV в условиях реакции сочетания с соединением формулы V



в котором каждый Y независимо представляет собой галоген;
с образованием соединения формулы VI;



с) реакцию соединения формулы VI в условиях реакции сочетания с гидрохлоридом 2-(диметиламино)этантола с последующей обработкой щавелевой кислотой и образованием соединения формулы VII;



и

d) реакцию соединения формулы VII с основанием с получением соединения формулы I.

[0007] Согласно варианту осуществления в условиях реакции сочетания на стадии (b) предусмотрена реакция соединения формулы IV с основанием. Согласно варианту осуществления основание представляет собой триметиламин.

[0008] Согласно варианту осуществления в условиях реакции сочетания на стадии (c) предусмотрена реакция соединения формулы VI с основанием. Согласно варианту осуществления основание представляет собой триметиламин.

[0009] Согласно следующему варианту осуществления n составляет 12.

[0010] Согласно следующему варианту осуществления R независимо выбран из группы, которую составляют карбоксибензил, п-метоксибензилкарбонил, трет-бутилоксикарбонил, 9-флуоренилметолоксикарбонил, ацетил, трифторацетил, бензоил, бензил, карбамат, п-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, п-метоксибензил, тозил, трихлорэтилхлорформиат, (4-нитрофенил)сульфонил, метил, этил, пропил, н-бутил, трет-бутил, сукцинимид, 2,6-диметилфенол, 2,6-диизопропилфенол, 2,6-ди-трет-бутилфенол, триметилсилил, аллил, 1,1-диметилаллил, 2,2,2-трифторэтил, фенил и 4-метоксибензил.

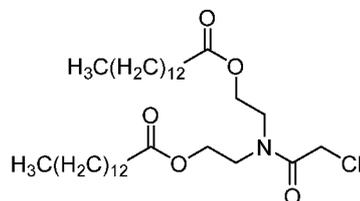
[0011] Согласно следующему варианту осуществления R представляет собой трет-бутилоксикарбонил.

[0012] Согласно следующему варианту осуществления каждый Y независимо выбран из Cl, Br и I. Согласно следующему варианту осуществления все Y являются

одинаковыми. Согласно следующему варианту осуществления каждый Y представляет собой Cl.

[0013] Согласно следующему варианту осуществления X независимо выбран из Cl, Br и I. Согласно следующему варианту осуществления X представляет собой Cl.

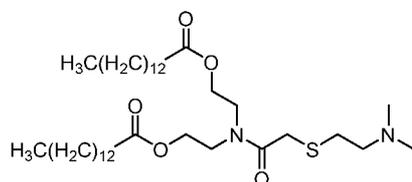
[0014] Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы VI



представляет собой

[0015] Согласно следующему варианту осуществления выход на стадии (a) составляет по меньшей мере приблизительно 75%.

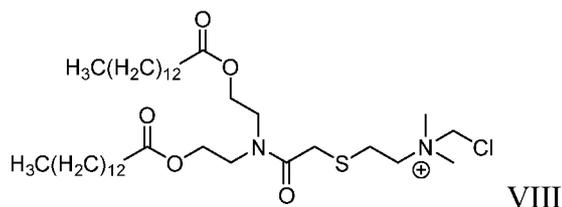
[0016] Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы I



представляет собой

[0017] Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы I образуется с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 70% выход из соединения формулы II.

[0018] Согласно следующему варианту осуществления соединение VIII



VIII

присутствует в продукте на стадии (d) в концентрации, составляющей менее чем 500 частей на миллион.

[0019] Согласно следующему варианту осуществления соединение VIII присутствует в продукте на стадии (d) в концентрации, составляющей менее чем 100 частей на миллион.

[0020] Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы VII выделяется как твердое вещество. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы VII выделяется как кристаллическое твердое вещество.

[0021] Согласно варианту осуществления чистота полученного соединения формулы VII составляет между приблизительно 95% и 99,9% по процентной площади на жидкостной хроматограмме (ППЖХ) без хроматографической очистки.

[0022] Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы VI не выделяется.

[0023] Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы I получено способом, включающим стадии (a)-(d).

Подробное раскрытие настоящего изобретения

[0024] Во всем тексте описания и прилагаемой формулы настоящего изобретения данные химические формулы или наименования распространяются на все стереоизомеры и оптические изомеры и соответствующие рацематы, когда существуют такие изомеры. Если не определено иное условие, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы находятся в пределах объема настоящего изобретения. Многие геометрические изомеры соединений, содержащих двойные связи C=C, двойные связи C=N, кольцевые системы и т. п., также могут присутствовать, и все такие устойчивые изомеры находятся в пределах объема настоящего изобретения. Кроме того, описаны геометрические цис- и транс- (или E- и Z-) изомеры соединений согласно настоящему изобретению, которые могут быть выделены в виде смеси изомеров или индивидуальных изомерных форм. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Оптически активные формы могут быть получены в результате разделения рацемических форм или в результате синтеза из оптически активных исходных материалов. Все способы, используемые для получения соединений согласно настоящему изобретению и соответствующих получаемых промежуточных соединений, следует рассматривать в качестве части настоящего изобретения. Когда получают энантиомерные или диастереомерные продукты, они могут быть разделены с применением традиционных способов, например, посредством хроматографии или фракционной кристаллизации.

[0025] 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.

[0026] 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%.

[0027] 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)).

[0028] 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.

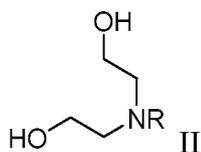
[0029] Термин «ППЖХ» означает процентную площадь на жидкостной хроматограмме, полученной с применением системы ВЭЖХ Acquity компании Waters.

[0030] 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, «ее» 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.

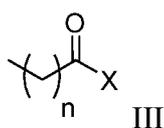
Стадия (а)

[0031] Согласно варианту осуществления на стадии (а) происходит реакция соединения формулы II



в котором R представляет собой защитную группу;

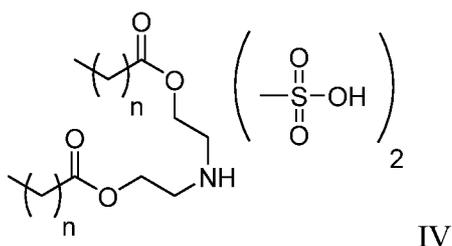
с соединением формулы III



в котором n представляет собой целое число от 8 до 16; и

X представляет собой галоген;

с последующей обработкой метансульфоновой кислотой и образованием соединения формулы IV



[0032] Согласно варианту осуществления R представляет собой защитную группу для аминогруппы. Согласно следующему варианту осуществления R выбран из группы, которую составляют карбоксибензил), п-метоксибензилкарбонил, трет-бутилоксикарбонил, 9-флуоренилметолоксикарбонил, ацетил, трифторацетил, бензоил, бензил, карбамат, п-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, п-метоксибензил, тозил, трихлорэтилхлорформиат, (4-нитрофенил)сульфонил. Согласно варианту осуществления R представляет собой трет-бутилоксикарбонил.

[0033] Согласно варианту осуществления n представляет собой целое число, составляющее от 8 до 16. Согласно следующему варианту осуществления n представляет собой целое число, составляющее от 8 до 9, от 8 до 10, от 8 до 11, от 8 до 12 или от 8 до 13. Согласно варианту осуществления n представляет собой целое число, составляющее от 10 до 14. Согласно следующему варианту осуществления n представляет собой целое число, составляющее от 2 до 10, от 3 до 10, от 4 до 10, от 5 до 10, от 6 до 10, от 7 до 10, от 8 до 10 или от 9 до 10. Согласно следующему варианту осуществления n представляет собой целое число, составляющее от 9 до 13 или от 10 до 12. Согласно варианту осуществления n составляет 8. Согласно варианту осуществления n составляет 9. Согласно варианту осуществления n составляет 10. Согласно варианту осуществления n составляет 11. Согласно варианту осуществления n составляет 12. Согласно варианту осуществления n составляет 13. Согласно варианту осуществления n составляет 14.

[0034] Согласно варианту осуществления X представляет собой галоген. Согласно следующему варианту осуществления X выбран из группы, которую составляют фтор (F), хлор (Cl), бром (Br), йод (I) и астат (At). Согласно следующему варианту осуществления X представляет собой F. Согласно следующему варианту осуществления X представляет собой Cl. Согласно следующему варианту осуществления X представляет собой Br. Согласно следующему варианту осуществления X представляет собой I.

[0035] Согласно варианту осуществления стадия (a) происходит в растворителе. Согласно варианту осуществления стадия (a) происходит в смеси растворителей. Согласно варианту осуществления по меньшей мере один растворитель является неполярным. Согласно варианту осуществления в качестве одного или нескольких растворителей могут быть выбраны пентан, гексан, циклогексан, бензол, толуол, хлороформ, диэтиловый эфир, гептан, метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ) и циклопропилметилловый эфир. Согласно варианту осуществления стадия (b) происходит в толуоле.

[0036] Согласно варианту осуществления соединение формулы IV выделяется как кристаллическое твердое вещество. Согласно варианту осуществления на стадии (a) не требуется хроматография для выделения или очистки.

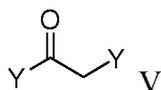
[0037] Согласно варианту осуществления соединение формулы IV выделяется как кристаллическое твердое вещество. Согласно варианту осуществления на стадии (a) не требуется хроматография для выделения или очистки. Согласно варианту осуществления чистота полученного соединения формулы IV составляет между приблизительно 95% и 99,9% по процентной площади на жидкостной хроматограмме (ППЖХ) без хроматографической очистки. Согласно варианту осуществления чистота полученного соединения формулы IV составляет по меньшей мере приблизительно 95% по ППЖХ без хроматографической очистки.

[0038] Согласно варианту осуществления кристаллическое 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 соединение формулы IV образуется на стадии (a) с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 65%, с выходом, составляющим по меньшей мере 70%, с выходом, составляющим по меньшей мере 75%, с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 80% или с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 85%. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы IV образуется на стадии (a) с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 80%.

[0039] Согласно варианту осуществления стадия (a) представляет собой двухстадийный процесс. Первая реакция представляет собой катализируемое N-метилморфолином двойное миристоилирование соединения формулы I. После завершения реакции смесь промывают однонормальным водным раствором уксусной кислоты для удаления непрореагировавшего исходного материала и солей, а затем осуществляют высушивание посредством дистилляции. Вторая реакция представляет собой реакцию удаления защитной группы N-Вос и последующее образование соли с метансульфоновой кислотой (MSA).

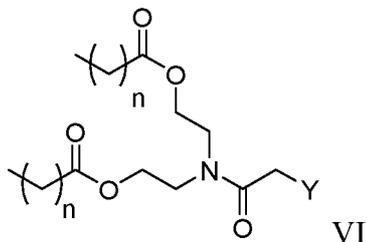
Стадия (b)

[0040] Согласно варианту осуществления на стадии (b) происходит реакция соединения формулы IV с соединением формулы V



в котором каждый Y независимо представляет собой галоген;

с образованием соединения формулы VI



[0041] Согласно варианту осуществления n является таким, как описано для стадии (a). Согласно варианту осуществления n составляет 12.

[0042] 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 этилацетате.

[0043] Согласно варианту осуществления на стадии (c) происходит реакция соединения формулы V с основанием. Согласно варианту осуществления основание представляет собой третичный амин. Согласно варианту осуществления в качестве основания могут быть выбраны триметиламин, DIPEA, N-метилморфолин, гидроксид натрия и гидроксид калия. Согласно варианту осуществления основание представляет собой триметиламин.

[0044] 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.

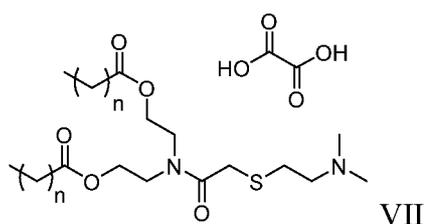
Согласно варианту осуществления стадия (b) происходит при температуре, составляющей приблизительно 30°C, приблизительно 25°C, приблизительно 20°C, приблизительно 15°C, приблизительно 10°C, приблизительно 5°C или приблизительно 0°C. Согласно варианту осуществления стадия (b) происходит при температуре, 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.

[0045] Согласно варианту осуществления на стадии (b) дополнительно осуществляют два промывания водными растворами, представляющими собой водный раствор уксусной кислоты и содержащий $\text{KHCO}_3/\text{K}_2\text{CO}_3$ концентрированный водный раствор хлорида натрия, соответственно, для удаления непрореагировавших реагентов и органических солей, представляющих собой побочные продукты.

[0046] Согласно варианту осуществления соединение формулы VI не выделяется. Согласно варианту осуществления стадия (b) представляет собой хлорацетилирование соединения формулы IV.

Стадия (c)

[0047] Согласно варианту осуществления на стадии (c) происходит реакция соединения формулы VI в условиях реакции сочетания с гидрохлоридом 2-(диметиламино)этантола, а затем осуществляется обработка щавелевой кислотой с образованием соединения формулы VII



[0048] Согласно варианту осуществления n является таким, как описано на стадии (a). Согласно варианту осуществления n составляет 12.

[0049] 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 по меньшей мере один растворитель представляет собой полярный

протонный растворитель. Согласно следующему варианту осуществления один или несколько растворителей могут быть выбраны из группы, которую составляют дихлорметан, N-метилпирролидон, тетрагидрофуран, этилацетат, ацетон, диметилформамид, ацетонитрил, диметилсульфоксид, этанол, метанол, уксусная кислота и вода. Согласно варианту осуществления стадия (с) происходит в сочетании ацетонитрила и воды.

[0050] Согласно варианту осуществления в условиях реакции сочетания предусмотрено основание. Согласно варианту осуществления основание представляет собой третичный амин. Согласно варианту осуществления в качестве основания могут быть выбраны триметиламин, гидроксид натрия, DIPEA, N-метилморфолин и гидроксид калия. Согласно варианту осуществления основание представляет собой триметиламин.

[0051] Согласно варианту осуществления стадия (с) происходит при температуре, составляющей между приблизительно 0°C и приблизительно 30°C. Согласно варианту осуществления стадия (с) 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 (с) 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 (с) происходит при температуре, составляющей между приблизительно 15°C и приблизительно 25°C. Согласно варианту осуществления стадия (с) 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 (с) происходит при температуре, составляющей менее чем приблизительно 30°C. Согласно варианту осуществления стадия (с) происходит при температуре, составляющей приблизительно 25°C.

[0052] Согласно варианту осуществления на стадии (с) дополнительно осуществляют два промывания водными растворами, представляющими собой водный раствор уксусной кислоты и содержащий $\text{KHCO}_3/\text{K}_2\text{CO}_3$ концентрированный водный раствор хлорида натрия, соответственно, перед обработкой щавелевой кислотой для удаления непрореагировавших реагентов и органических солей, представляющих собой побочные продукты.

[0053] Согласно варианту осуществления соединение формулы VII выделяется как кристаллическое твердое вещество. Согласно варианту осуществления стадия (с) не требуется хроматография для выделения или очистки. Согласно варианту осуществления

чистота полученного соединения формулы VII составляет между приблизительно 95% и 99,9% по ППЖХ без хроматографической очистки. Согласно варианту осуществления чистота полученного соединения формулы VII составляет приблизительно 99% по ППЖХ без хроматографической очистки. Согласно варианту осуществления чистота полученного соединения формулы VII составляет по меньшей мере приблизительно 95% по ППЖХ без хроматографической очистки.

[0054] Согласно варианту осуществления кристаллическое соединение формулы VII образуется с выходом, составляющим между приблизительно 70% и 95% выход на стадии (c). Согласно варианту осуществления соединение формулы VII образуется с выходом, составляющим между приблизительно 70% и 85% или между приблизительно 70% и 75%. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы VII образуется с выходом, составляющим между приблизительно 80% и приблизительно 95% или между приблизительно 90% и 95%. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы VII образуется с выходом, составляющим приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90% или приблизительно 95%. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы VII образуется с выходом, составляющим приблизительно 80%. Согласно варианту осуществления на стадии (c) соединение формулы VII образуется с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 65%, с выходом, составляющим по меньшей мере 70%, с выходом, составляющим по меньшей мере 75%, с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 80% или с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 85%. Согласно следующему варианту осуществления соединение формулы VII образуется на стадии (c) с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 80% выход.

[0055] Согласно варианту осуществления стадия (c) представляет собой реакцию сочетания. Согласно варианту осуществления стадия (c) представляет собой реакцию сочетания гидрохлорид 2-(диметиламино)этантола с соединением формулы VI посредством образования связи C-S с последующим образованием оксалатной соли.

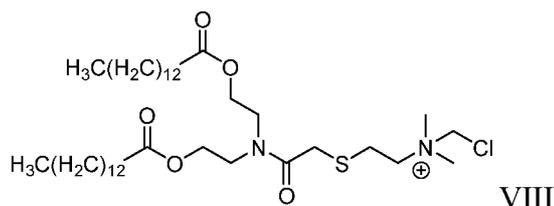
Стадия (d)

[0056] Согласно варианту осуществления на стадии (d) происходит реакция соединения формулы VII с основанием с образованием соединения формулы I.

[0057] Согласно варианту осуществления кристаллическое соединение формулы I образуется на стадии (d) с выходом, составляющим между приблизительно 70% и 95%. Согласно варианту осуществления соединение формулы VII образуется с выходом, составляющим между приблизительно 70% и 85% или между приблизительно 70% и 75%.

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

[0058] Согласно следующему варианту осуществления соединения VIII



присутствует в продукте на стадии (d) в концентрации, составляющей менее чем приблизительно 500 частей на миллион. Этот побочный продукт представлял собой фактор, вносящий свой вклад в содержание генотоксичных примесей (ГТИ), которые образуются в синтетических процессах предшествующего уровня техники

[0059] Согласно следующему варианту осуществления соединения VIII присутствует в продукте на стадии (d) в концентрации, составляющей менее чем менее чем приблизительно 300 частей на миллион. Согласно следующему варианту осуществления соединения VIII присутствует в продукте на стадии (d) в концентрации, составляющей менее чем менее чем приблизительно 200 частей на миллион. Согласно следующему варианту осуществления соединения VIII присутствует в продукте на стадии (d) в концентрации, составляющей менее чем менее чем приблизительно 100 частей на миллион. Согласно следующему варианту осуществления соединения VIII присутствует в продукте на стадии (d) в концентрации, составляющей менее чем приблизительно 50 частей на миллион. Согласно следующему варианту осуществления соединения VIII не получается данным способом.

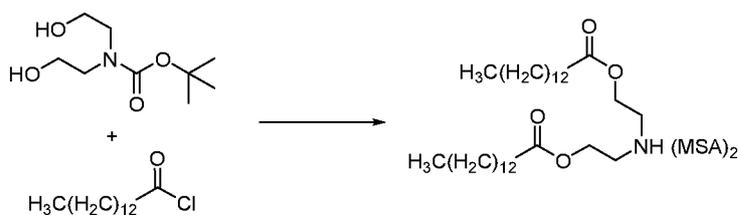
Полный процесс

[0060] Согласно варианту осуществления соединение формулы I образуется из соединения формулы II 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 II с выходом, составляющим между приблизительно 50% и приблизительно 80%, с выходом, составляющим между приблизительно 60% и приблизительно 80%, с выходом, составляющим между приблизительно 70% и приблизительно 80%, с выходом, составляющим между приблизительно 75% и приблизительно 80%, с выходом, составляющим между приблизительно 80% и приблизительно 80%, или с выходом, составляющим между приблизительно 85% и приблизительно 80%. Согласно варианту осуществления соединение формулы I образуется из соединения формулы II с выходом, составляющим приблизительно 55%. Согласно варианту осуществления соединение формулы I образуется из соединения формулы II с выходом, составляющим приблизительно 60%.

[0061] Согласно варианту осуществления соединение формулы I образуется из соединения формулы II с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 40%, с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 50%, с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 60%, или с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 65%. Согласно варианту осуществления соединение формулы I образуется из соединения формулы II с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 50%. Согласно варианту осуществления соединение формулы I образуется из соединения формулы II с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 60%. Согласно варианту осуществления соединение формулы I образуется из соединения формулы II с выходом, составляющим по меньшей мере приблизительно 65%.

Примеры

Пример 1. Синтез сольвата с метансульфоновой кислотой соли метансульфоновой кислоты и азандиилбис(этан-2,1-диил)дитетрадеканоата



[0062] Тoluол (26,1 кг, 30,0 л, 30 л/кг) загружали в реактор 1, а затем загружали N-Вос-диэтаноламин (1,00 кг, 0,920 л). Примечание: присутствие воды может приводить к замедлению реакции миристоилирования и к повышению содержания примеси, представляющей собой миристиновую кислоту. Реактор следует тщательно промывать и высушивать перед использованием. Температуру рубашки устанавливали на уровне от 15 до 25°C (заданная температура составляла 20°C). Затем загружали N-метилморфолин (1,68 кг, 1,82 л, 3,4 экв.). Миристоилхлорид (2,65 кг, 2,94 л, 2,2 экв.) загружали в реактор в течение не менее чем 30 минут, поддерживая реакционную смесь при температуре, составляющей менее 30°C (заданная температура составляла 20°C). Реакционную смесь выдерживали при температуре, составляющей от 15 до 25°C (заданная температура составляла 20°C) в течение не менее чем 5 часов.

[0063] Уксусную кислоту (однормальный раствор в полунасыщенном растворе хлорида натрия, (11,0 кг, 10 л, 10 л/кг) загружали в реактор. Реакционную смесь нагревали до температуры, составляющей от 25 до 35°C (заданная температура составляла 30°C), в процессе перемешивания и выдерживали в течение 30 минут. Перемешивание прекращали, и реакционную смесь выдерживали для отстаивания и разделения фаз в течение по меньшей мере 30 минут. Фазы разделяли, направляя водную нижнюю фазу в отходы. Это промывание повторяли.

[0064] Органический слой дистиллировали при пониженном давлении, составляющем менее чем 100 мбар, до конечного объема 14 л/кг, поддерживая рубашку при установленной температуре, составляющей 45°C. Примечание: дистилляция, как правило, осуществляется по принципу замещения растворителя, причем рекомендуется добавление минимального объема 20 л/кг толуола для высушивания потока. Присутствие воды на последующих стадиях может приводить к разложению продукта. Указанные примеси значительно увеличивают растворимость продукта, что, в свою очередь, значительно уменьшает выход. Кроме того, изменение растворимости влияет на затравочную точку на стадии 28.

[0065] Реакционную смесь переносили в реактор 2 через фильтр дополнительной очистки для удаления осажденного NaCl. Тoluол загружали для промывания резервуара реактора 1 с использованием распылительной головки и направляли через линию фильтра дополнительной очистки в реактор 2 (3,48 кг, 4,0 л, 4,0 л/кг). Реакционную смесь

нагревали до температуры, составляющей от 30 до 40°C (заданная температура составляла 35°C), в процессе перемешивания в атмосфере азота. Метансульфоновою кислоту (0,936 кг, 0,693 л, 2,0 экв.) загружали в течение не менее чем 30 минут, поддерживая реакционную смесь при температуре, составляющей от 30 до 40°C (заданная температура составляла 35°C). Примечание: следует использовать безводную метансульфоновою кислоту с содержанием воды по Карлу Фишеру ниже 0,75 мас.%. Избыток воды может вызывать разложение ВМТ-334112. Безводный этилацетат (2,70 кг, 3,0 л, 3,0 л/кг) загружали в реакционную смесь, и реакционную смесь выдерживали при температуре, составляющей от 30 до 40°C (заданная температура составляла 35°C), в течение не менее чем одного часа, а затем охлаждали до температуры, составляющей от 27 до 31°C (заданная температура составляла 29°C).

[0066] Затравочные кристаллы сольвата с метансульфоновою кислотой соли метансульфоновою кислоты и азандиилбис(этан-2,1-диил)дитетрадеканоата (0,050 кг, 5 мас.%) загружали в реакционную смесь. Реакционную смесь затем охлаждали до температуры, составляющей от 10 до 20°C (заданная температура составляла 15°C), в течение не менее чем пяти часов.

[0067] Охлаждение осуществляли по следующему режиму:

[0068] i. от 29°C до 27,25°C в течение 30% полного времени охлаждения;

[0069] ii. от 27,25°C до 24,5°C в течение 30% полного времени охлаждения;

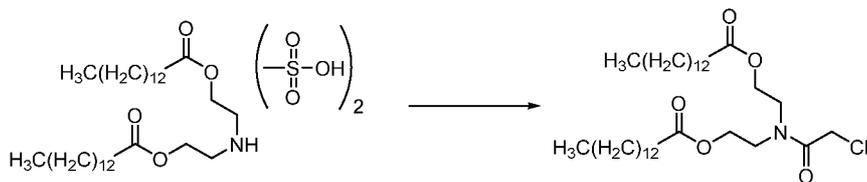
[0070] iii. от 24,5°C до 15°C в течение 40% полного времени охлаждения.

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

[0071] Реакционную смесь затем охлаждали до температуры, составляющей от 10 до 20°C (заданная температура составляла 15°C), в течение одного часа и фильтровали. Трет-бутилметилвый эфир (МТВЕ, 2,22 кг, 3,0 л, 3,0 л/кг) загружали в реактор 1 для промывания кристаллизатора и охлаждали до температуры, составляющей от 10 до 20°C (заданная температура составляла 15°C). Продукт, представляющий собой отфильтрованный осадок, затем промывали метил-трет-бутиловым эфиром (МТВЕ), оставшимся после промывания реактора 1, фильтруя промывочную жидкость. Отфильтрованный осадок высушили при пониженном давлении и продувании азотом при установлении температуры рубашки на уровне от 20 до 30°C (заданная температура составляла 25°C), получая кристаллический сольват с метансульфоновою кислотой соли метансульфоновою кислоты и азандиилбис(этан-2,1-диил)дитетрадеканоата с выходом, составляющим 90%. Примечание: повышенная температура может вызывать

плавление/растворение отфильтрованного осадка и приводить к значительному разложению продукта.

Пример 2. Синтез ((2-хлорацетил)азандиил)бис(этан-2,1-диил)дитетрадеканота

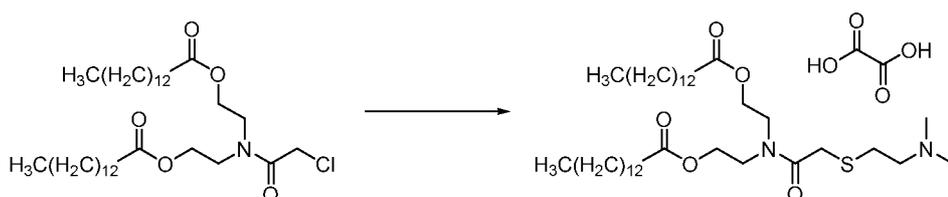


[0072] Сольват с метансульфоновой кислотой соли метансульфоновой кислоты и азандиилбис(этан-2,1-диил)дитетрадеканоата (1 кг, 1 экв.) загружали в реактор 3, а затем загружали EtOAc (10 л, 10,0 л/кг). Добавляли триэтиламин (0,457 кг, 3,25 экв.). После этого в реактор 3 добавляли хлорацетилхлорид (0,213 кг, 1,36 экв.). Примечание: процесс добавления является экзотермическим. Загрузку осуществляли медленно, поддерживая при этом реакционную смесь при температуре, составляющей ниже 25°C. Реакционную смесь выдерживали в течение по меньшей мере одного часа при температуре 20°C

[0073] После завершения реакции в реактор 3 загружали воду (9,68 л, 9,68 л/кг), а затем загружали ледяную уксусную кислоту (0,29 л, 0,29 л/кг) и выдерживали для образования осадка без перемешивания в течение по меньшей мере 30 минут при температуре 25°C. Примечание: кислый водный буферный раствор удаляет непрореагировавшие реагенты и побочные продукты реакции. Осуществляли выдерживание в течение по меньшей мере 30 минут при температуре 25°C. После этого разделяли фазы, направляя нижний водный слой в отходы.

[0074] Органический слой перемешивали и добавляли имеющий pH 9,5 карбонатный буферный раствор (10 л, 10 л/кг). Реакционную смесь выдерживали в течение по меньшей мере 30 минут при температуре 25°C. Перемешивание прекращали, и реакционную смесь выдерживали для отстаивания в течение по меньшей мере 30 минут при температуре 25°C. После этого разделяли фазы, направляя нижний водный слой из реактора 3 в отходы.

Пример 3. Синтез оксалатной соли ((2-((2-(диметиламино)этил)тио)ацетил)азандиил)бис(этан-2,1-диил)дитетрадеканоата



[0075] Гидрохлорид 2-(диметиламино)этантиола (0,375 кг, 1,90 экв.) загружали в реактор 4, а затем загружали ацетонитрил (10 л, 10,0 л/кг). Добавляли воду (0,16 л, 0,16

л/кг), и реакционную смесь выдерживали в течение по меньшей мере 30 минут при температуре 25°C. Примечание: требуется визуальное подтверждение полноты растворения. В противном случае образование примеси происходит на более высоком уровне по сравнению с типичным уровнем, когда отсутствует очистка.

[0076] Триэтиламин (0,538 кг, 3,82 экв.) загружали в реактор 3. Реакционную смесь из реактора 3 переносили в реактор 4 в течение не менее чем 2 часов и дополнительно выдерживали в течение не менее чем 3 часов. Примечание: поток ((2-хлорацетил)азандиил)бис(этан-2,1-диил)дитетрадеканоата загружали медленно для поддержания относительно высокого соотношения 2-(диметиламино)этантола и ((2-хлорацетил)азандиил)бис(этан-2,1-диил)дитетрадеканоата в растворе в целях сокращения до минимума образования примеси.

[0077] Воду (8,03 л, 8,03 л/кг) загружали в реактор 4, а затем загружали ледяную уксусную кислоту (0,29 л, 0,29 л/кг). Добавляли водный раствор 25% хлорида натрия (1,68 л, 1,68 л/кг), и реакционную смесь выдерживали в течение по меньшей мере 30 минут при температуре 25°C. Перемешивание прекращали, и реакционную смесь выдерживали для отстаивания в течение по меньшей мере 30 минут при температуре 25°C. Фазы разделяли, направляя нижний водный слой из реактора 4 в отходы.

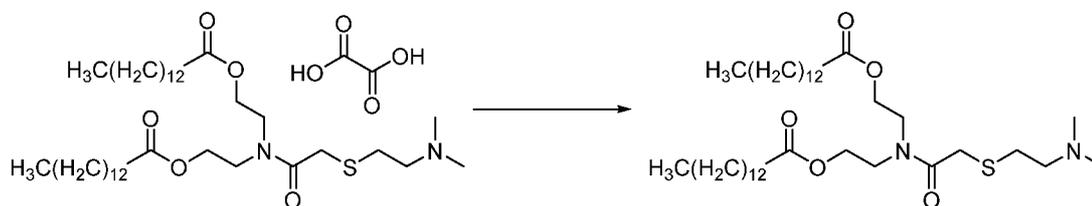
[0078] Оставшийся органический слой перемешивали и добавляли имеющий pH 9,5 карбонатный буферный раствор (10 л, 10 л/кг). Реакционную смесь выдерживали в течение по меньшей мере 30 минут при температуре 25°C. Перемешивание прекращали, и реакционную смесь выдерживали для отстаивания в течение по меньшей мере 30 минут при температуре 25°C. Фазы разделяли, направляя нижний водный слой из реактора 4 в отходы.

[0079] Органический слой дистиллировали при давлении, составляющем 150 мбар или менее, и максимальной температуре реакционной смеси, составляющей 30°C, до 5 л (заданное значение составляло 5 л/кг). Загружали толуол (10 л, 10,0 л/кг), и реакционную смесь концентрировали посредством дистилляции, осуществляемой при давлении, составляющем 75 мбар или менее, и максимальной температуре реакционной смеси, составляющей 30°C, до 5 л. Загружали толуол (2,5 л, 2,5 л/кг).

[0080] Этилацетат (12,5 л, 12,5 л/кг) загружали в реактор 4, и реакционную смесь нагревали до 38°C. После этого добавляли раствор щавелевой кислоты (5 л, 5,0 л/кг, 1,14 экв.) в течение по меньшей мере 2 часов. Примечание: раствор щавелевой кислоты добавляется при приблизительно постоянной скорости в течение времени добавления. Если скорость добавления резко изменяется (т. е. после медленного добавления, осуществляется быстрое добавление), реакционная смесь может становиться чрезмерно

перенасыщенной, и существует риск вторичного образования центров кристаллизации. Реакционную смесь затем охлаждали до температуры 20°C в течение двух часов и выдерживали в течение одного часа. Полученную в результате суспензию фильтровали. Реактор 4 затем промывали этилацетатом (5 л, 5,0 л/кг). Промывочную жидкость использовали для промывания отфильтрованного осадка продукта. Отфильтрованный осадок продукта высушивали при температуре рубашки, установленной на уровне, не превышающем 40°C, при пониженном давлении и получали оксалатную соль ((2-((2-(диметиламино)этил)тио)ацетил)азандиил)бис(этан-2,1-диил)дитетрадеканоата с выходом 83% из сольвата с метансульфоновой кислотой соли метансульфоновой кислоты и азандиилбис(этан-2,1-диил)дитетрадеканоата.

Пример 4. Синтез ((2-((2-(диметиламино)этил)тио)ацетил)азандиил)бис(этан-2,1-диил)дитетрадеканоата



[0081] Этилацетат (20 л) загружали в реактор 1, а затем загружали оксалатную соль ((2-((2-(диметиламино)этил)тио)ацетил)азандиил)бис(этан-2,1-диил)дитетрадеканоата (1 кг). После этого в реактор 1 загружали имеющий pH 9,5 карбонатный буферный раствор (15 л). Раствор нагревали до температуры 25°C, а затем выдерживали в течение по меньшей мере 30 минут. Перемешивание прекращали, и раствор выдерживали для образования осадка в течение по меньшей мере 30 минут при температуре 20°C. Фазы разделяли, направляя нижний водный слой из реактора 1 в отходы. После этого в реактор 1 загружали воду (8,32 л), а затем загружали водный раствор 25% хлорида натрия (1,75 л). Раствор выдерживали в течение по меньшей мере 30 минут при температуре 25°C. Перемешивание прекращали, и раствор выдерживали для образования осадка в течение по меньшей мере 30 минут при температуре 25°C. Фазы разделяли, направляя нижний водный слой в отходы.

[0082] Фазу продукта концентрировали до 10 л (заданное значение составляло 10 л/кг). Дистилляцию осуществляли при давлении 150 мбар и максимальной температуре реакционной смеси ниже 30°C. Продукт может разлагаться при высокой температуре в присутствии воды. В реактор 1 загружали этилацетат (6 л), и раствор концентрировали до 10 л (заданное значение составляло 10 л/кг). Дистилляцию следует осуществлять при давлении 150 мбар и максимальной температуре реакционной смеси ниже 30°C. Продукт может разлагаться при высокой температуре в присутствии воды. В реактор 1 загружали

этилацетат (6 л), и раствор концентрировали до 5 л (заданное значение составляло 5 л/кг). Дистилляцию следует осуществлять при давлении 150 мбар и максимальной температуре реакционной смеси ниже 30°C. Продукт может разлагаться при высокой температуре в присутствии воды.

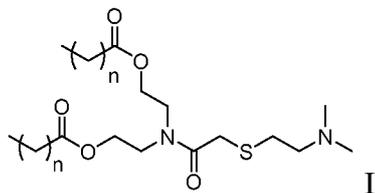
[0083] Продукт затем пропускали через фильтр дополнительной очистки из реактора 1 в реактор 2. Осуществляли замену растворителя ацетонитрилом в процессе дистилляции. Дистилляцию следует осуществлять при давлении 150 мбар и максимальной температуре реакционной смеси ниже 30°C. Ацетонитрил (13 л/кг) загружали в реактор 2 при температуре 25°C. Реактор 2 охлаждали до температуры $23 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Продукт загружали (0,005 кг) в реактор 2 и выдерживали в течение по меньшей мере одного часа при температуре 23°C. Охлаждение осуществляли со следующим градиентом:

- реактор 2 охлаждали до 20°C в течение 2 часов;
- реактор 2 охлаждали до 10°C в течение 2,5 часов;
- реактор 2 охлаждали до 0°C в течение 1,5 часов;
- реактор 2 охлаждали до -10°C в течение 1 часа.

Имеет решающее значение жесткое регулирование изменения температуры для предотвращения нерегулируемого образования центров кристаллизации на стенках реактора, в результате чего происходит потеря в продукта на стенках реактора. Продукт выдерживали в течение по меньшей мере одного часа при температуре -10°C. После этого суспензию переносили и фильтровали. Жидкость от промывания отфильтрованного осадка охлаждали в реакторе 2 до температуры -10°C в процессе перемешивания, а затем переносили на фильтр для промывания отфильтрованного осадка отфильтрованный осадок высушивали при температуре, не превышающей 25°C, при пониженном давлении и получали ((2-((2-(диметиламино)этил)тио)ацетил)азандиил)бис(этан-2,1-диил)дитетрадеканоат с выходом 93%.

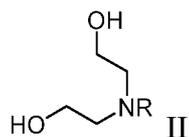
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ синтеза соединения формулы I

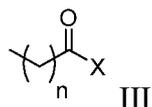


в котором n представляет собой целое число от 8 до 16,
причем способ включает

а) реакцию соединения формулы II

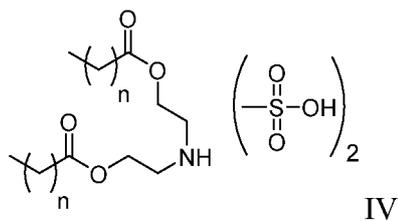


в котором R представляет собой защитную группу;
с соединением формулы III

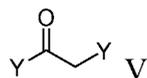


в котором n представляет собой целое число от 8 до 16,
и X представляет собой галоген;

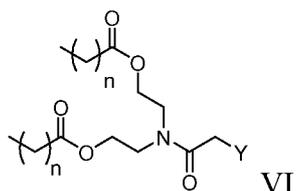
с последующей обработкой метансульфоновой кислотой и с образованием
соединения формулы IV



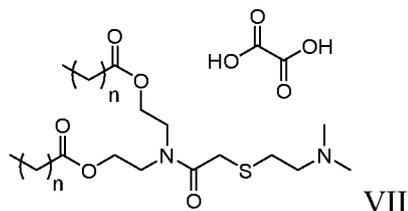
б) реакцию соединения формулы IV с соединением формулы V



в котором каждый Y независимо представляет собой галоген;
с образованием соединения формулы VI



с) реакцию соединения формулы VI в условиях реакции сочетания с гидрохлоридом 2-(диметиламино)этантола с последующей обработкой щавелевой кислотой и образованием соединения формулы VII



d) реакцию соединения формулы VII с основанием с получением соединения формулы I.

2. Способ по п. 1, в котором в условиях реакции сочетания на стадии (b) предусмотрена реакция соединения формулы IV с основанием.

3. Способ по п. 2, в котором основание представляет собой триэтиламин.

4. Способ по п. 1, в котором в условиях реакции сочетания на стадии (c) предусмотрена реакция соединения формулы VI с основанием.

5. Способ по п. 4, в котором основание представляет собой триэтиламин.

6. Способ по п. 1, в котором n составляет 12.

7. Способ по п. 1, в котором R выбран из группы, которую составляют карбоксибензил, п-метоксибензилкарбонил, трет-бутилоксикарбонил, 9-флуоренилметолоксикарбонил, ацетил, трифторацетил, бензоил, бензил, карбамат, п-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, п-метоксибензил, тозил, трихлорэтилхлорформиат, (4-нитрофенил)сульфонил, 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 R представляет собой трет-бутилоксикарбонил.

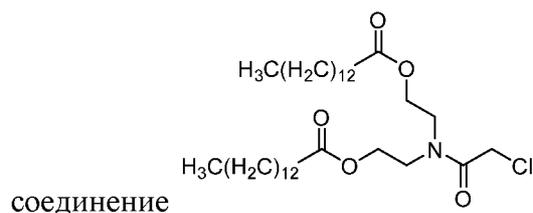
9. Способ по п. 1 в котором каждый Y независимо выбран из Cl, Br и I.

10. Способ по п. 9 в котором каждый Y представляет собой Cl.

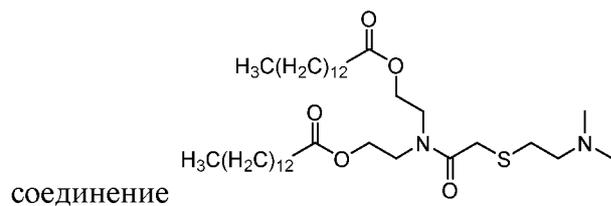
11. Способ по п. 1 в котором X выбран из Cl, Br и I.

12. Способ по п. 11 в котором X представляет собой Cl.

13. Способ по п. 1 в котором соединение формулы VI представляет собой



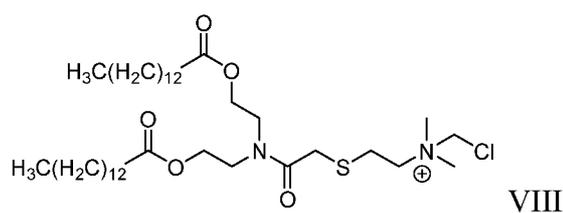
14. Способ по п. 1, в котором соединение формулы I представляет собой



15. Способ по п. 1 в котором, выход на стадии (a) составляет по меньшей мере приблизительно 80%.

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

17. Способ по п. 1 в котором соединение VIII



присутствует в продукте на стадии (d) в концентрации, составляющей менее чем 100 частей на миллион.

18. Способ по п. 1 в котором соединение формулы VII выделяется как кристаллическое твердое вещество.

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

20. Соединение по п. 19, которое представляет собой

