

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012154914/13, 19.05.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
19.05.2010 US 61/346,444;
03.06.2010 US 61/351,022

(43) Дата публикации заявки: 27.06.2014 Бюл. № 18

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 19.12.2012(86) Заявка РСТ:
US 2011/037134 (19.05.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/146707 (24.11.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

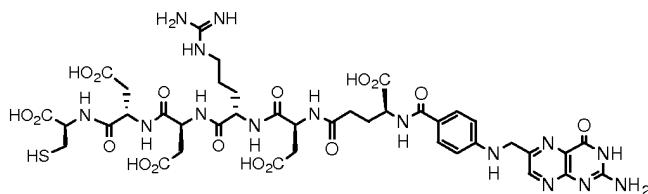
ЭНДОСАЙТ, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

РЕНО Дэниэл С. (US),
СТЭНФОРД Кэтрин Мари (US),
ВЛАХОВ Ионтчо Радославов (US)(54) **УЛУЧШЕННЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ НАЦЕЛЕННОГО НА ФОЛАТ СРЕДСТВА**

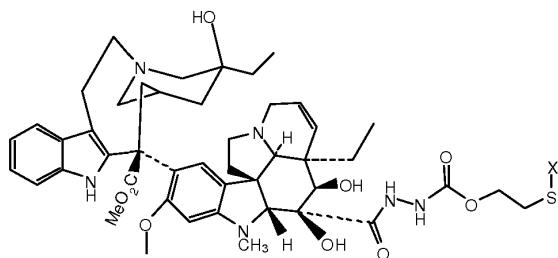
(57) Формула изобретения

1. Способ получения ЕС145, включающий стадию обработки соединения формулы:



(ЕС119)

соединением формулы:

где X представляет собой алкилсульфонил, арилсульфонил, арилтио или
гетероарилтио, в присутствии водного буфера с рН менее чем 8.

2. Способ по п.1, где X представляет собой 2-тиопиридинил или 3-нитро-2-тиопиридинил.

3. Способ по п.1, где X представляет собой 2-тиопиридинил.

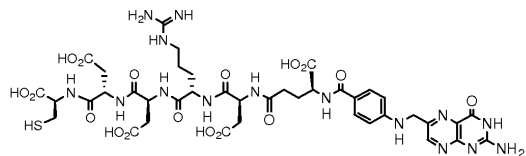
4. Способ по любому из пп.1-3, где буфер имеет рН от 5,9 до 6,3.

5. Способ по п.4, где буфер имеет рН от 5,9 до 6,1.

6. Способ по п.1, где буфер представляет собой фосфатный буфер.

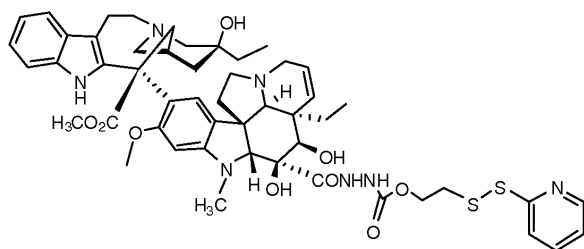
7. Способ по п.6, где буфер представляет собой натрий-фосфатный буфер.

8. Способ по п.1, включающий стадию обработки соединения формулы:



(EC119)

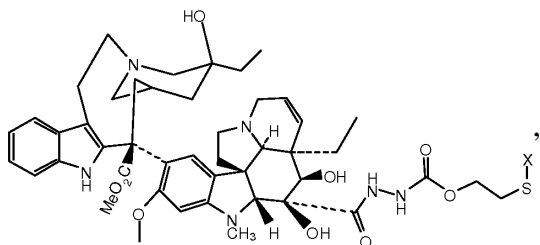
соединением формулы:



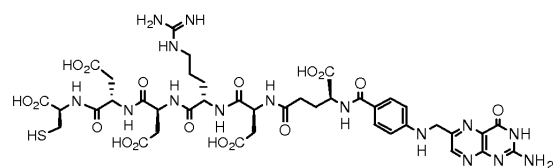
в присутствии натрий-фосфатного буфера, имеющего рН от 5,9 до 6,3.

9. Способ по п.8, где обработка происходит в жидкой среде, содержащей ацетонитрил.

10. Способ по п.1, дополнительно включающий стадию обработки деацетилвинбластингидразида ацилирующим средством формулы: $Y-CO-O-(CH_2)_2-S-$ X или его кислотно-аддитивной солью, где Y представляет собой уходящую группу, для формирования реакционной смеси, содержащей соединение формулы:

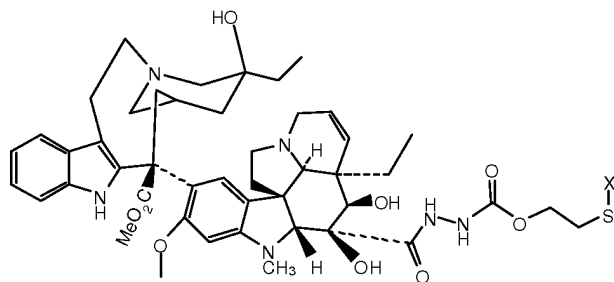


и непосредственно обработку соединения формулы:

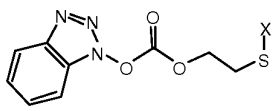


(EC119)

реакционной смесью без выделения соединения формулы:

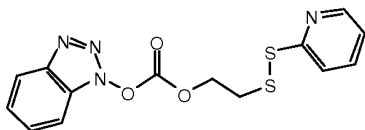


11. Способ по п.10, где ацилирующее средство имеет формулу:



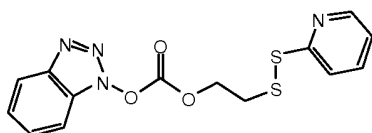
или его кислотно-аддитивная соль.

12. Способ по п.11, где ацилирующее средство имеет формулу:



и его вводят в форме кислотно-аддитивной соли.

13. Способ по п.11, где ацилирующее средство имеет формулу:

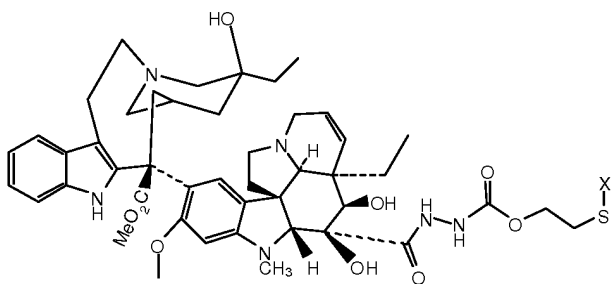


и его вводят в форме свободного основания.

14. Способ по любому из пп.10-13, где дезацетилвинбластингидразид обрабатывают ацилирующим средством в растворителе, содержащем ацетонитрил.

15. Способ по п.10, где дезацетилвинбластингидразид предоставляют в высоко очищенной форме.

16. Способ по п.10, где стадию обработки дезацетилвинбластингидраза ацилирующим для формирования реакционной смеси, содержащей соединение формулы:



и стадию обработки ЕС119 реакционной смесью осуществляют в одном и том же реакционном сосуде.

17. Способ по любому из пп.1, 8, 11 и 16, дополнительно включающий стадию, где реакционную смесь, содержащую ЕС145, разбавляют водным раствором хлорида натрия с цитратным буфером и загружают на колонку или картридж с полистирол-дивинилбензоловой полимерной смолой для очистки.

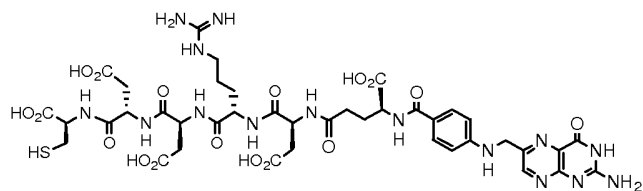
18. Способ по п.17, дополнительно включающий элюирование продукта ЕС145 из колонки или картриджа с использованием подвижной фазы, содержащей ацетонитрил и водный раствор хлорида натрия с цитратным буфером.

19. Способ по п.1, дополнительно включающий стадию применения ультрафильтрации для предоставления ЕС145 в виде очищенного продукта в водном растворе.

20. Способ по п.1, где вода, используемая на любой стадии, содержит растворенный кислород в концентрации, которая не превышает приблизительно 0,9 частей на миллион (ч./млн).

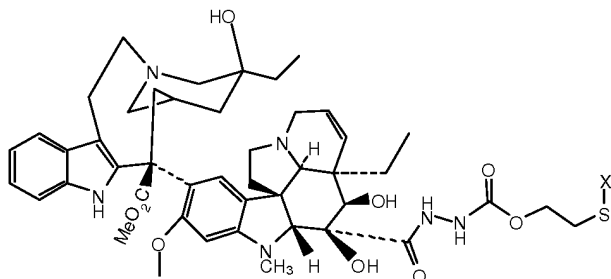
21. Конъюгат ЕС145, полученный способом по п.1.

22. Конъюгат ЕС145, полученный способом, включающим стадию обработки соединения формулы:



(EC119)

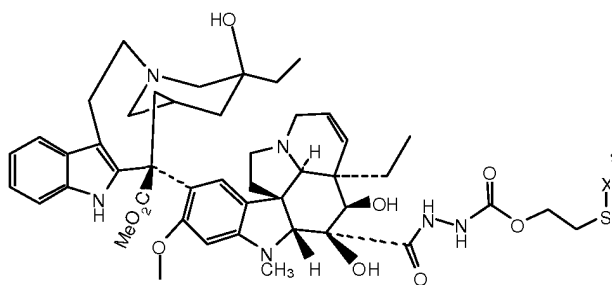
соединением формулы:



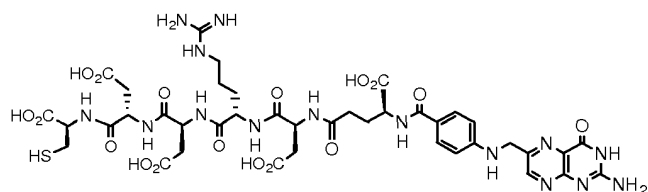
где X представляет собой алкилсульфонил, арилсульфонил, арилтио или гетероарилтио, в присутствии водного буфера, где буфер имеет pH от 5,9 до 6,3.

23. Конъюгат по п.22, где X представляет собой 2-тиопиридинил.

24. Конъюгат по п.22 или 23, где способ дополнительно включает стадию обработки деацетилвинбластингидрида ацилирующим средством формулы: $Y-CO-O-(CH_2)_2-S-X$ или его кислотнo-аддитивной солью, где Y представляет собой уходящую группу, для формирования реакционной смеси, содержащей соединение формулы:

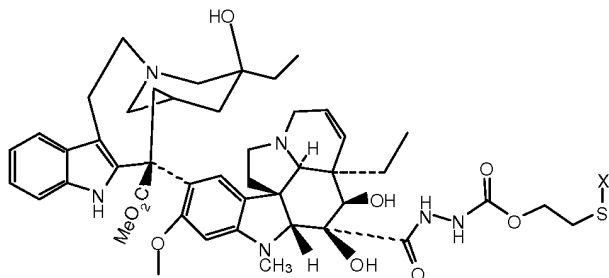


и непосредственно обработку соединения формулы:

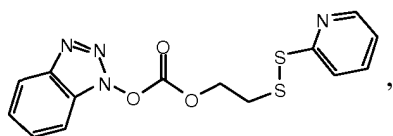


(EC119)

реакционной смесью без выделения соединения формулы:



25. Конъюгат по п.24, где ацилирующее средство имеет формулу:



и его вводят в форме свободного основания.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая конъюгат ЕС145 по пп.21 и 22 в сочетании с разбавителем, эксципиентом или носителем.

RU 2012154914 A

RU 2012154914 A