



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2015138797, 15.03.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
15.03.2013 US 61/786,914

(43) Дата публикации заявки: 24.04.2017 Бюл. № 12

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 15.10.2015(86) Заявка РСТ:  
US 2014/029932 (15.03.2014)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2014/145210 (18.09.2014)Адрес для переписки:  
190000, Санкт-Петербург, BOX 1125,  
"ПАТЕНТИКА"

(71) Заявитель(и):

СЕМПРА ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК.  
(US)

(72) Автор(ы):

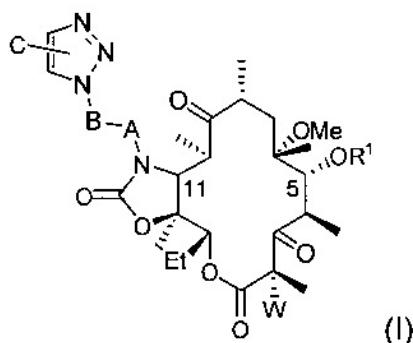
ПЕРЕЙРА Дэвид Е. (US)

A

## (54) КОНВЕРГЕНТНЫЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ МАКРОЛИДНЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ АГЕНТОВ

## (57) Формула изобретения

## 1. Способ получения соединения формулы (I)



или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, причем

R<sup>1</sup> представляет собой дезозамин или производное дезозамина;A представляет собой -CH<sub>2</sub>-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NH-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NH-, -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>;B представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, где n представляет собой целое число в диапазоне 0-10; или B представляет собой насыщенный C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> радикал; или B представляет собой ненасыщенный C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> радикал, содержащий одну или более алкенильных или

2015138797

A

R U 2 0 1 5 1 3 8 7 9 7

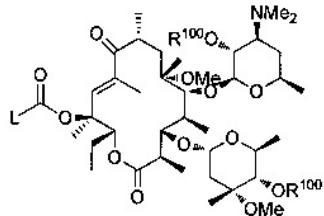
алкинильных групп; или -A-B- совместно представляют собой алкилен, циклоалкилен или арилен;

С представляет 1 или 2 заместителя, в каждом случае независимо выбранных из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси, ацила, ацилокси, сульфонила, уреила, и карбамоила, и алкила, алкокси, гетероалкила, арила, гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен; и

W представляет собой водород, F, Cl, Br, I или OH;

где указанный способ включает этап

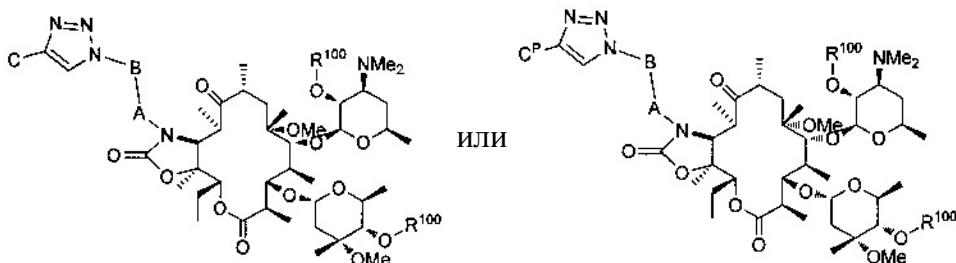
(A) приведения соединения формулы



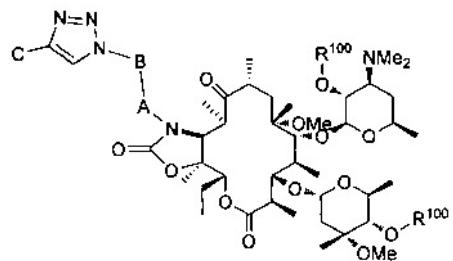
или соли указанного соединения, где R<sup>100</sup> представляет собой защитную группу для гидроксильной группы, и L представляет собой уходящую группу, в контакт с соединением формулы



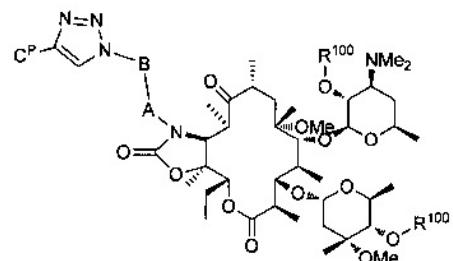
или солью указанного соединения, где C определен выше, и C<sup>P</sup> представляет собой защищенную форму C, и основанием с получением соединения формулы



или соли указанного соединения; или  
(B) приведения соединения формулы

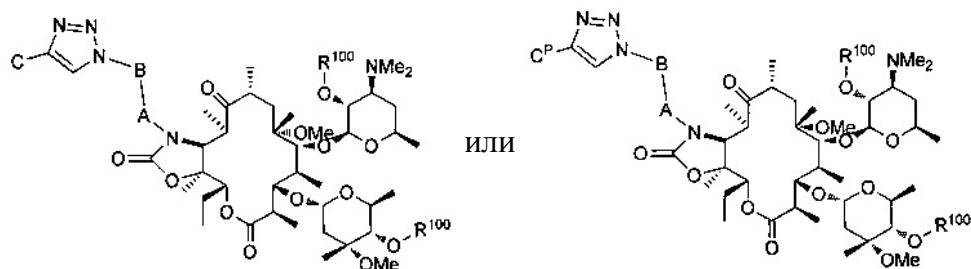


или соли указанного соединения в контакт с одним или более агентами, обеспечивающими образование защитной группы, с получением соединения формулы



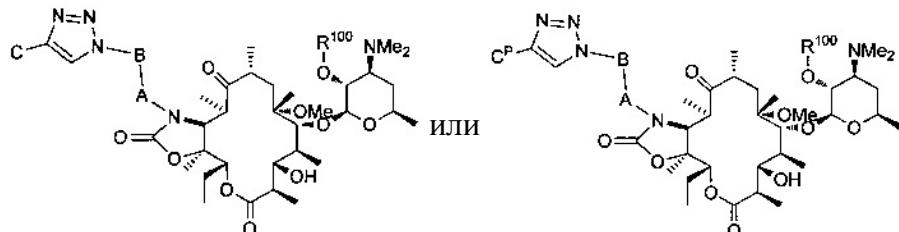
или соли указанного соединения; или

(С) приведения соединения формулы

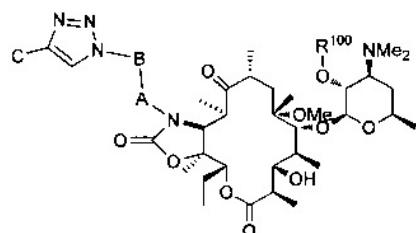


или

или соли указанного соединения в контакт с кислотой с получением соединения формулы

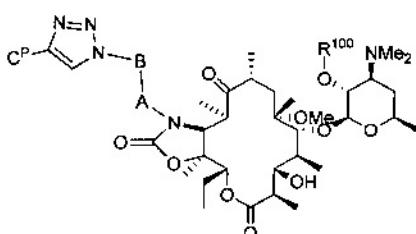


или соли указанного соединения; или  
(D) приведения соединения формулы

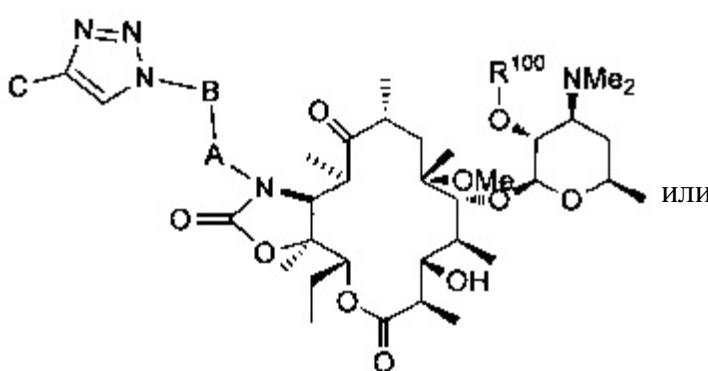


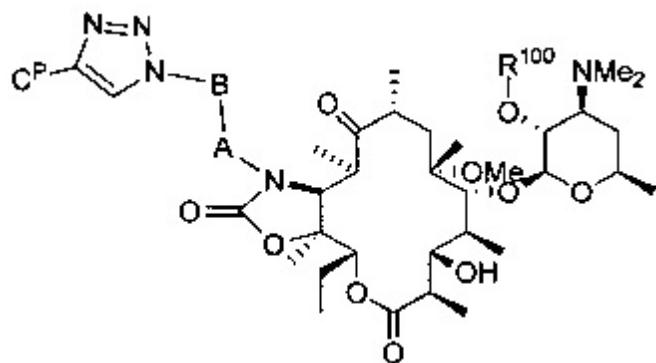
или соли указанного соединения в контакт с одним или более агентами, обеспечивающими образование защитной группы, с получением соединения формулы

A

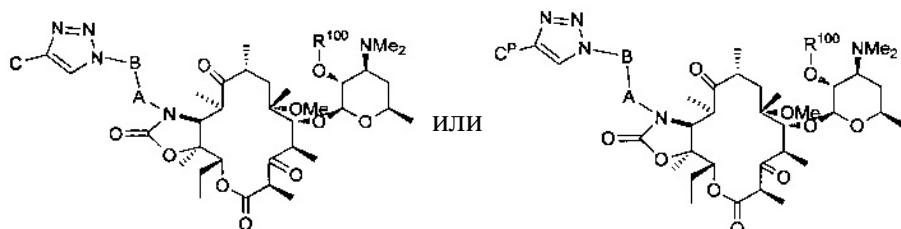


или соли указанного соединения; или (Е) приведения соединения формулы

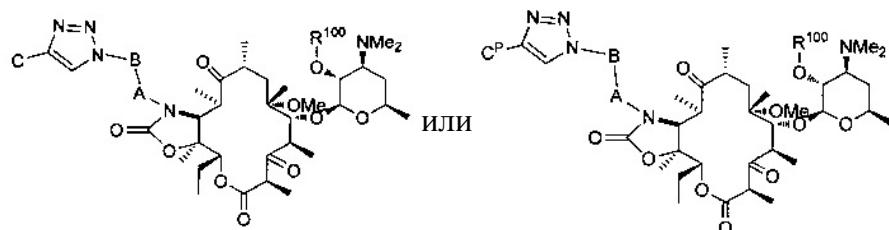




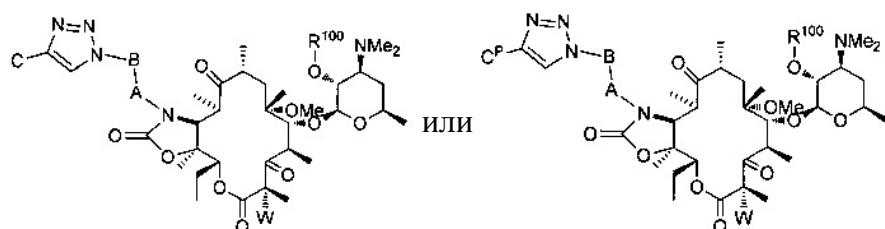
или соли указанного соединения в контакт с окисляющим агентом с получением соединения формулы



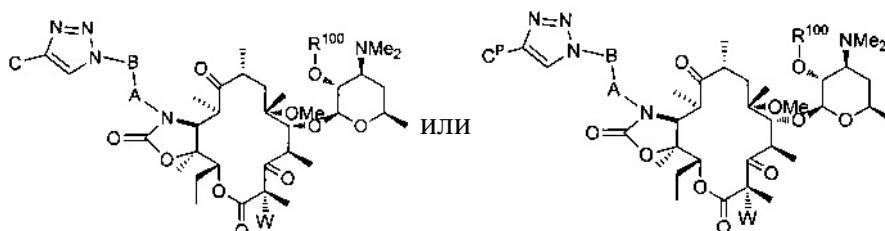
или соли указанного соединения; или  
(F) приведения соединения формулы



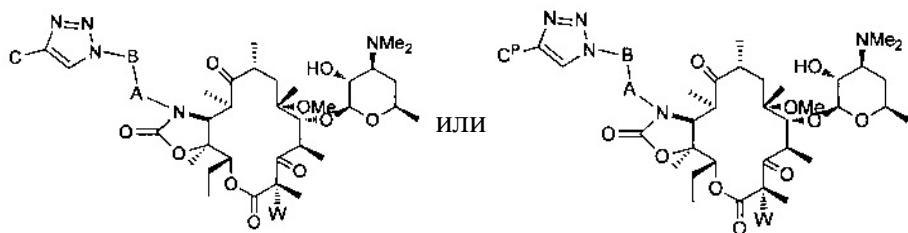
или соли указанного соединения в контакт с гидроксилирующим или галогенирующим агентом с получением соединения формулы



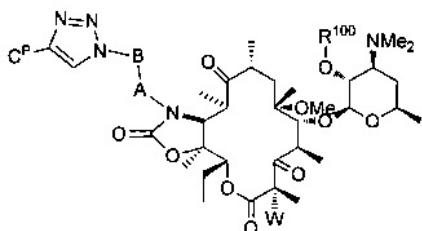
или соли указанного соединения; или  
(G1) приведения соединения формулы



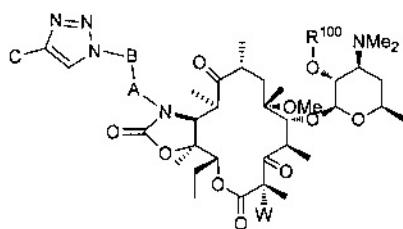
или соли указанного соединения в контакт с агентом, обеспечивающим снятие защитной группы с гидроксильной группы, с получением соединения формулы



или соли указанного соединения; или  
(G2) приведения соединения формулы



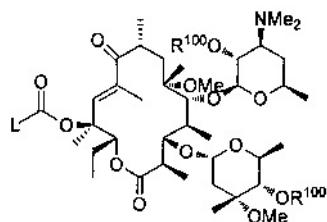
или соли указанного соединения в контакт с одним или более агентами, обеспечивающими снятие защитной группы, с получением соответствующего незащищенного соединения формулы



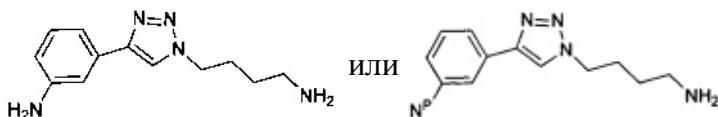
или соли указанного соединения; или  
любую комбинацию вышеупомянутых этапов.

2. Способ получения соединения формулы (I) по п. 1, где указанный способ включает этап

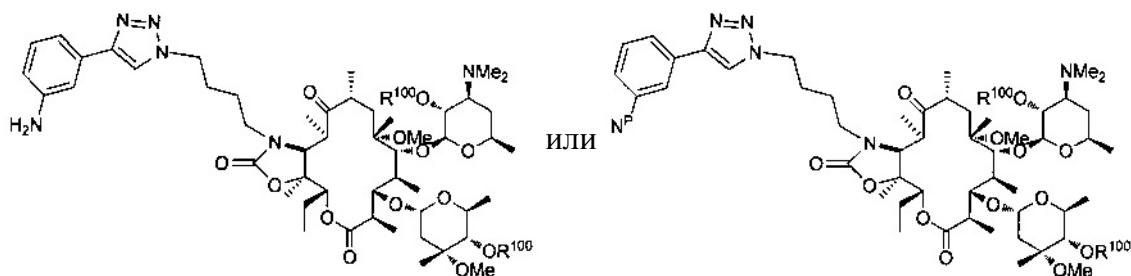
(а) приведения соединения формулы



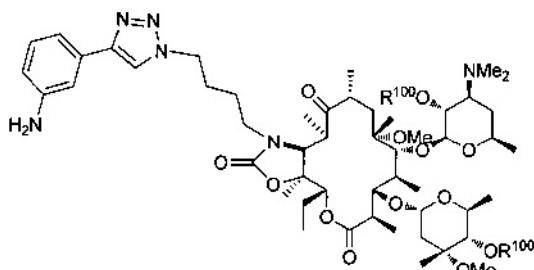
или соли указанного соединения, где R<sup>100</sup> представляет собой защитную группу для гидроксильной группы, и L представляет собой уходящую группу, в контакт с соединением формулы



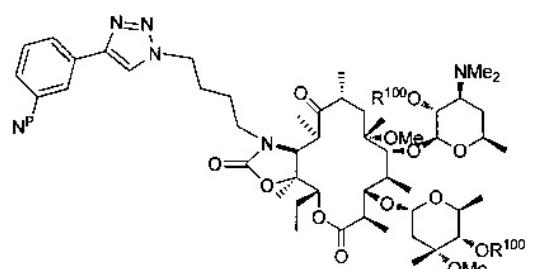
или солью указанного соединения, где N<sup>P</sup> представляет собой защищенный амин, и основанием с получением соединения формулы



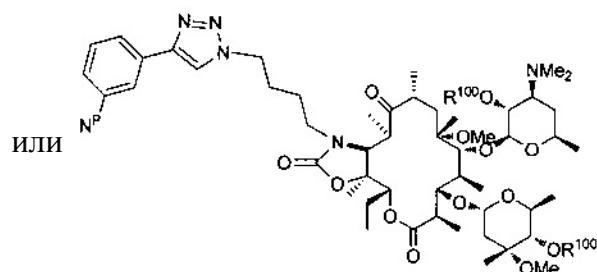
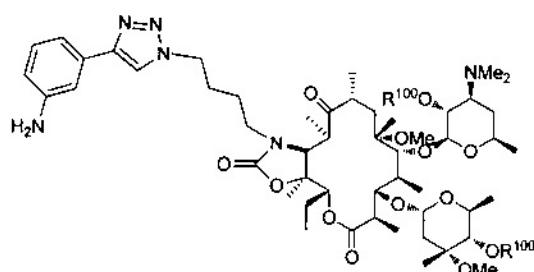
или соли указанного соединения; или  
(b) приведения соединения формулы



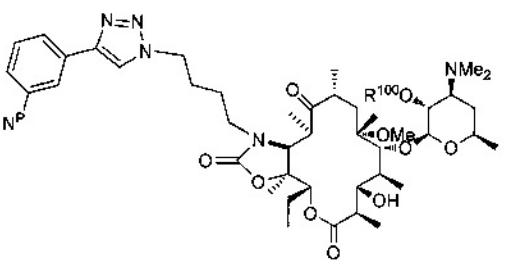
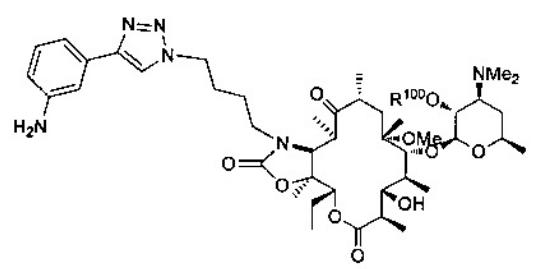
или соли указанного соединения в контакт с агентом, обеспечивающим образование защитной группы для амина, с получением соединения формулы



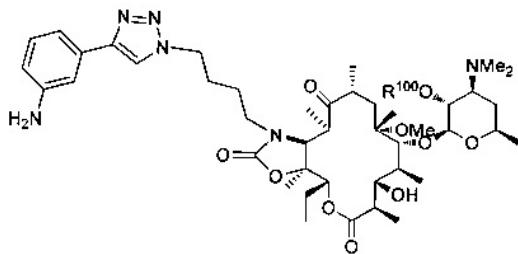
или соли указанного соединения; или  
(c) приведения соединения формулы



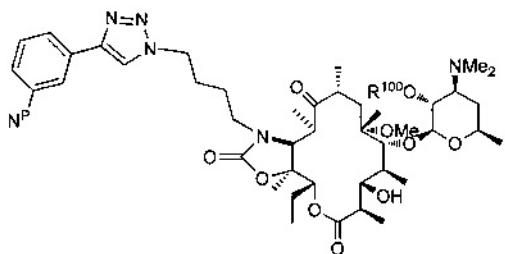
или соли указанного соединения в контакт с кислотой с получением соединения формулы



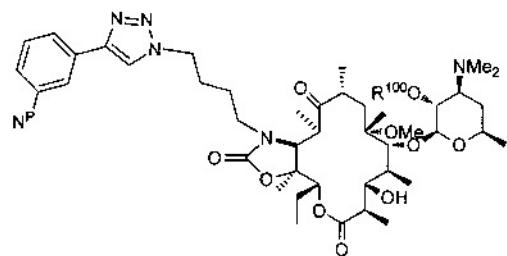
или соли указанного соединения; или  
(d) приведения соединения формулы



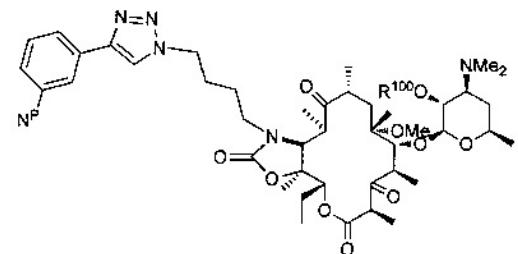
или соли указанного соединения в контакт с агентом, обеспечивающим образование защитной группы для амина, с получением соединения формулы



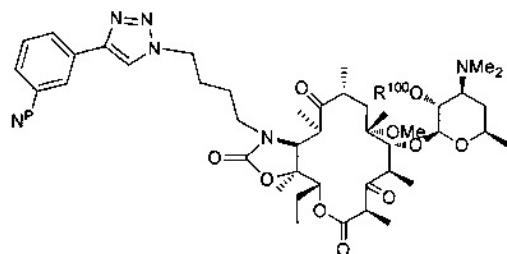
или соли указанного соединения; или  
(e) приведения соединения формулы



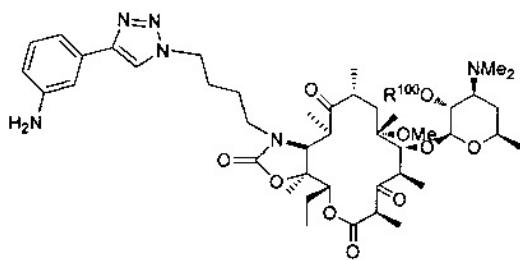
или соли указанного соединения в контакт с окисляющим агентом с получением соединения формулы



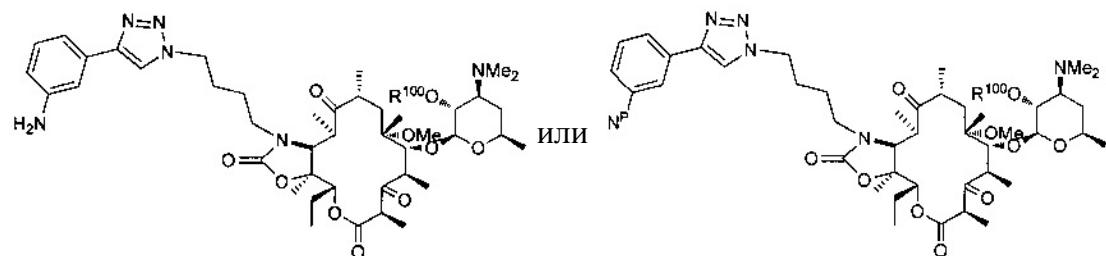
или соли указанного соединения; или  
(f) приведения соединения формулы



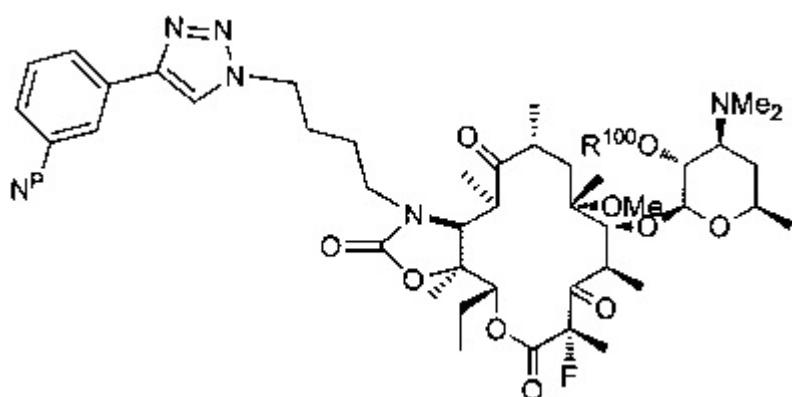
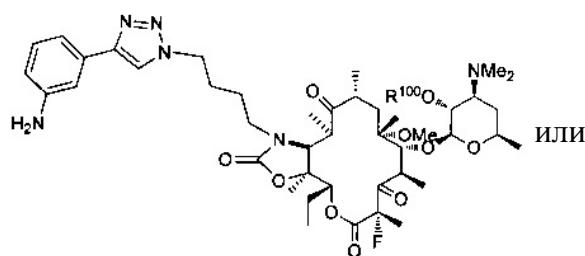
или соли указанного соединения в контакт с агентом, обеспечивающим снятие защитной группы с амина, с получением соединения формулы



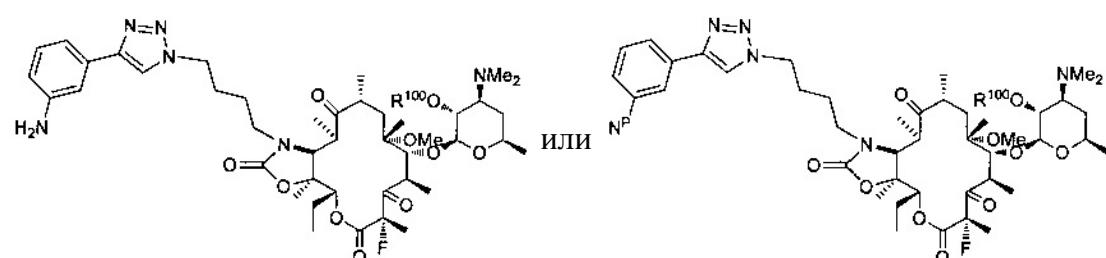
или соли указанного соединения; или  
(g) приведения соединения формулы



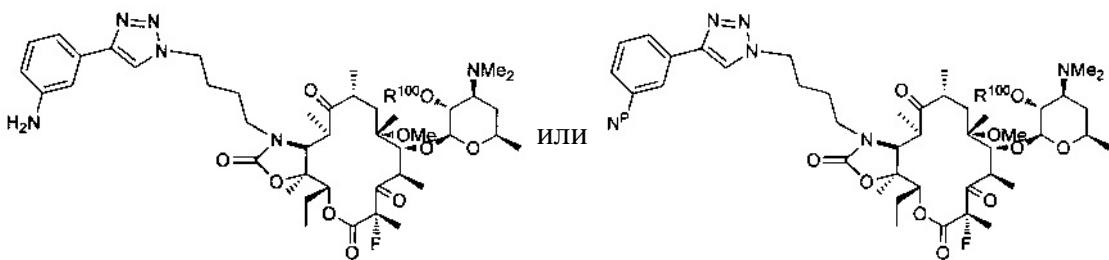
или соли указанного соединения в контакт с фторирующим агентом с получением соединения формулы



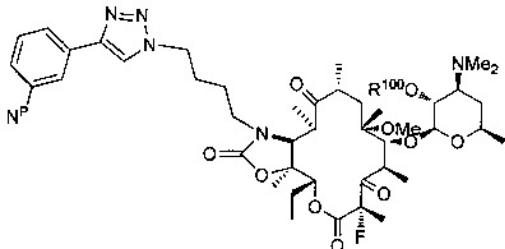
или соли указанного соединения; или  
(h1) приведения соединения формулы



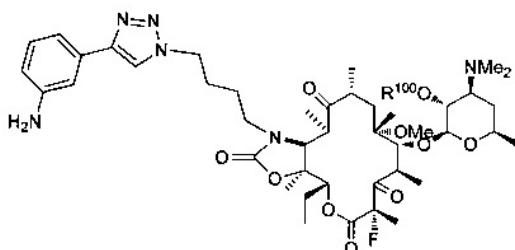
или соли указанного соединения в контакт с агентом, обеспечивающим снятие защитной группы с гидроксильной группы, с получением соединения формулы



или соли указанного соединения; или  
(h2) приведения соединения формулы



или соли указанного соединения в контакт с агентом, обеспечивающим снятие защитной группы с амина, с получением соединения формулы

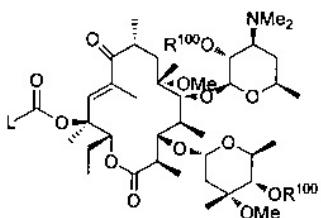


или соли указанного соединения; или  
любую комбинацию вышеупомянутых этапов.

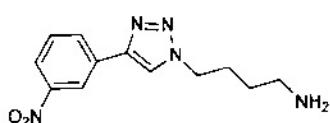
3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что  $N^P$  представляет собой  $NHC(O)CF_3$ .

4. Способ получения соединения формулы (I) по п. 1, где указанный способ включает этап

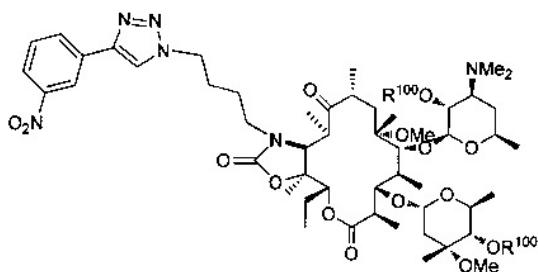
(a') приведения соединения формулы



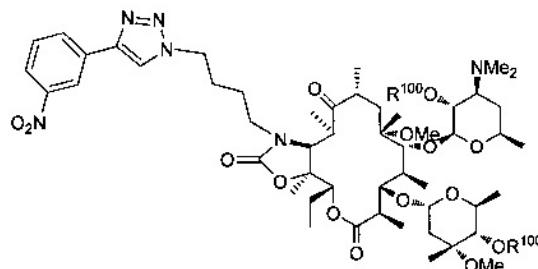
или соли указанного соединения, где  $R^{100}$  представляет собой защитную группу для гидроксильной группы, и L представляет собой уходящую группу, в контакт с соединением формулы



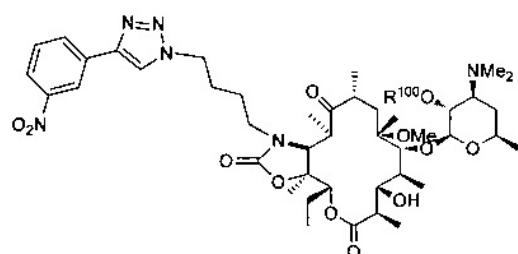
или солью указанного соединения и основанием с получением соединения формулы



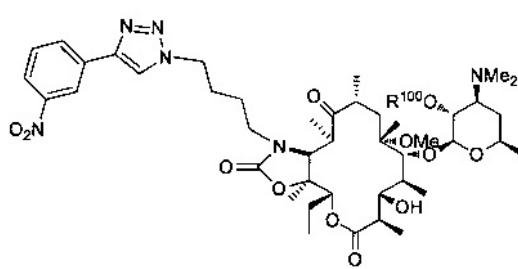
или соли указанного соединения; или  
(b') приведения соединения формулы



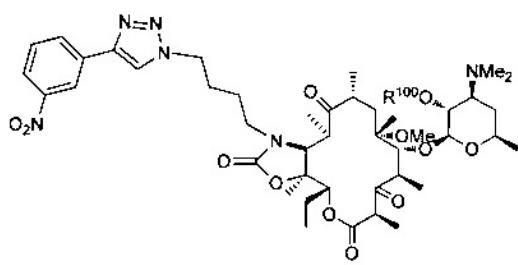
или соли указанного соединения в контакт с кислотой с получением соединения  
формулы



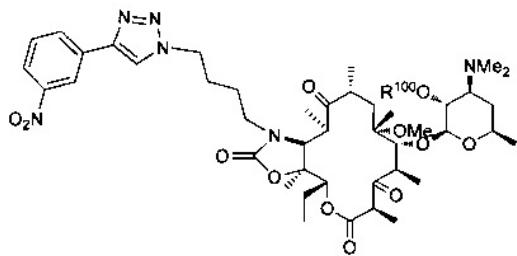
или соли указанного соединения; или  
(c') приведения соединения формулы



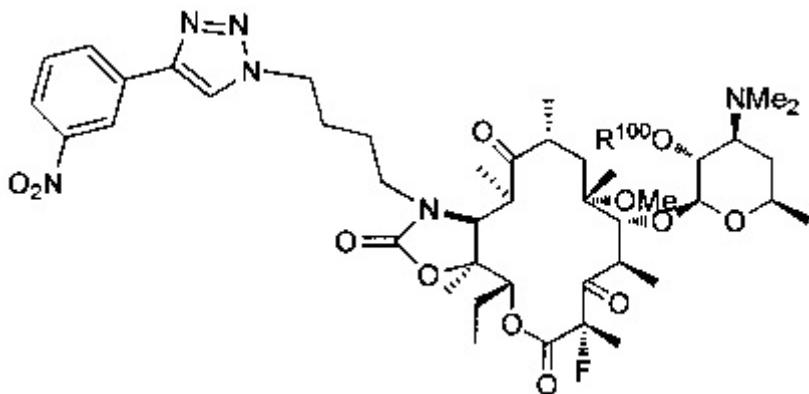
или соли указанного соединения в контакт с окисляющим агентом с получением  
соединения формулы



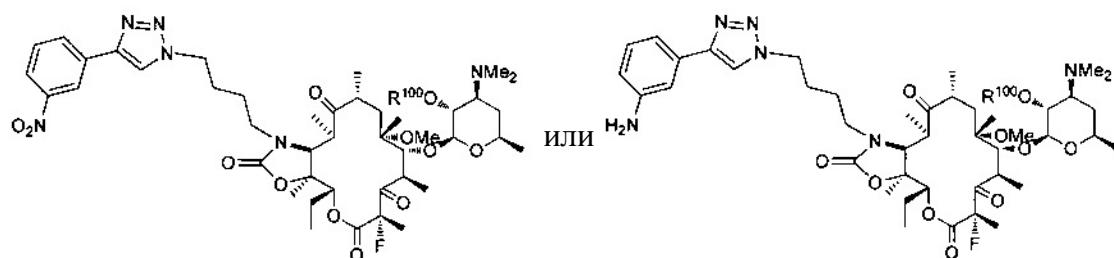
или соли указанного соединения; или  
(d') приведения соединения формулы



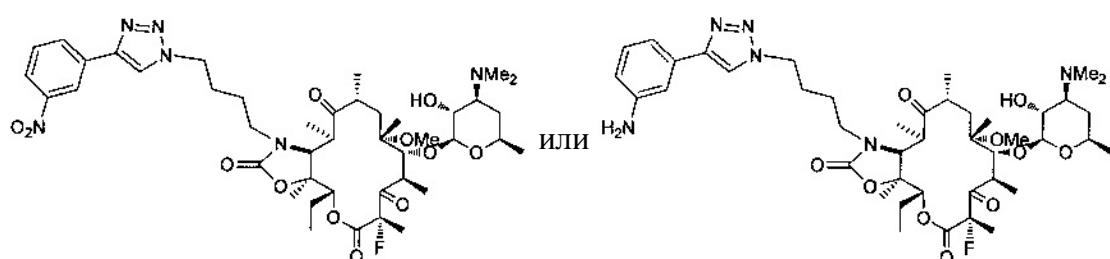
или соли указанного соединения в контакт с фторирующим агентом с получением соединения формулы



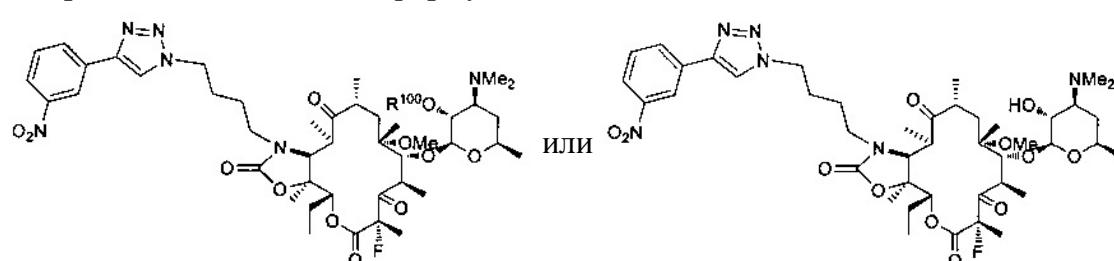
или соли указанного соединения; или  
(e') приведения соединения формулы



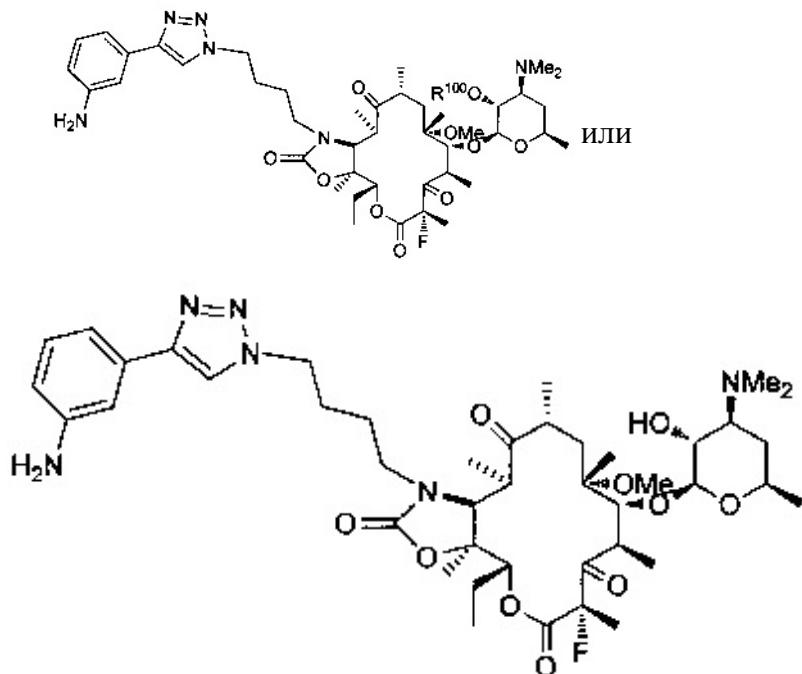
или соли указанного соединения в контакт с агентом, обеспечивающим снятие защитной группы с гидроксильной группы, с получением соединения формулы



или соли указанного соединения; или  
(f') приведения соединения формулы



или соли указанного соединения в контакт с восстанавливающим агентом с получением соединения формулы



или соли указанного соединения; или любую комбинацию вышеупомянутых этапов.

5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что уходящая группа представляет собой галоген, пентафторфенокси, сульфонат, такой как трифлат, гидроксиамино, такой как HOBt, или имидазол-1-ил.

6. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что уходящая группа представляет собой имидазол-1-ил.

7. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что основание представляет собой ДБУ.

8. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что кислота представляет собой водный раствор HCl, такой как 5% раствор HCl, необязательно, с органическим сорасторителем, таким как кетон, такой как ацетон.

9. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что агент, обеспечивающий образование амида, представляет собой ТФУА.

10. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что окисляющий агент представляет собой трифторуксусный ангидрид в пиридине, ПХХ, реактив для окисления по Джонсу, TEMPO/NaOCl, реактив для окисления по Сверну, реактив Десса-Мартина или реактив Кори-Кима.

11. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что фторирующий агент представляет собой NFSI, F-TEDA или Selectfluor.

12. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что агент, обеспечивающий снятие защитной группы с амина, представляет собой водород и металлический катализатор.

13. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что агент, обеспечивающий снятие защитной группы с амина, представляет собой аммиак.

14. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что агент, обеспечивающий снятие защитной группы с гидроксильной группы, представляет собой спирт.

15. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что восстанавливающий агент представляет собой водород и металлический катализатор.

16. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что С представляет собой арил, гетероарил, арилалкил или гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен.

17. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что А представляет собой CH<sub>2</sub>.

18. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что В представляет собой  $(\text{CH}_2)_n$ .

19. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что В представляет собой  $(\text{CH}_2)_n$ , и n представляет собой целое число от 3 до 4.

20. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что В представляет собой  $(\text{CH}_2)_n$ , и n составляет 3.

21. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что  $\text{R}^{100}$  представляет собой ацил.

22. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что  $\text{R}^{100}$  представляет собой алкилкарбонил или необязательно замещенный бензоил.

23. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что  $\text{R}^{100}$  представляет собой ацетил или бензоил.

24. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что W представляет собой Н или F.

25. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что W представляет собой F.